



# Gele koorts Richtlijn



## Samenvatting

**Verwekker:** Gelekoortsvirus

**Besmettingsweg:** Steek van de gelekoortsmug (*Aedes aegypti*) die besmet is met het virus

**Incubatietijd:** 4 dagen

**Besmettelijke periode:** Eerste 3-4 dagen van de ziekte besmettelijk voor eventuele vectoren. In Nederland zijn er geen muggen die geschikt zijn als vector.

**Maatregelen:** Vermijden accidenteel bloedcontact. Informatie verzamelen over de reis en vaccinatioestand, ook van eventuele medereizigers. Profylaxetoediening.

**Symptomen:** Mild griepachtig syndroom tot een ernstige en dikwijls fatale hepatonefritis en hemorragische koorts.

## Versiebeheer

De richtlijn is herzien onder leiding van dr. Mieke Crougns, GGD Hart voor Brabant.

Vastgesteld LOI: 26 september 2017.

De diagnostiekparagraaf is herzien door dr. Jean-Luc Murk, UMC Utrecht.

Vastgesteld NVMM: 30 november 2017.

Wijzigingen:

- 26 januari 2018: In januari 2018 is een nieuwe importgeval van gelekoortsinfectie, geïnfecteerd in Brazilië, gemeld in Nederland. Een vermelding van dit importgeval is toegevoegd aan de paragraaf Voorkomen in Nederland.
- 12 december 2017: publicatie herziene richtlijn. De voornaamste wijzigingen ten opzichte van de oude richtlijn zijn: Gelijktijdige vaccinatie met een ander levend vaccin zoals BMR wordt afgeraden / Naast de urbane en jungle besmettingscyclus spreekt men in Afrika nog van een derde cyclus: de intermediaire cyclus in de savannegebieden / Recent werd virus aangetoond in urine en neussecreet na (re)vaccinatie / In maart 2017 is een importgeval van gelekoortsinfectie, geïnfecteerd in Suriname, gemeld in Nederland / Alle arboparagrafen zijn nieuw.
- Februari 2017: de informatie over de beschermingsduur van de gelekoortsvaccinatie is vastgesteld op levenslang in plaats van tien jaar.
- Mei 2014: aangepast aan actualiteit.
- November 2008: paragraaf 10 is aangepast conform de Wet publieke gezondheid
- Vastgesteld door het LOI en de Gezondheidsraad in oktober 2004.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Gele koorts (febris flava) is een acute virale hemorragische koorts die wordt overgedragen door bepaalde geïnfecteerde muggensoorten.

Het gelekoortsvirus behoort tot de familie der *Flaviviridae* (flavus is geel in het Latijn), waartoe onder andere ook het dengue-, Japanse encefalitis-, westnijl- en zikavirus behoren. De *Flaviviridae* zijn enkelstrengs-RNA-virussen die meestal door muggen of teken overgedragen worden. Het E-glycoproteïne is de belangrijkste component van de virale envelop. Er is maar één serotype gelekoortsvirus met zeven genotypen (vijf Afrikaanse en twee Zuid-Amerikaanse) (Monath 2015, Vasconcelos 2004). Het is niet duidelijk of de genotypen een rol spelen in de variabele mortaliteit van de verschillende epidemieën (Staples 2011).

## Pathogenese

Tijdens een bloedmaal door een infectieuze mug komt het virus in de humane bloedbaan en dringt het in de lymfocyten, waar de replicatie begint. Vandaar bereikt het virus de verschillende organen: lever, milt, beenmerg, myocard en skeletspieren. Lever-, nier-, en hartbeschadiging zijn in eerste instantie het directe gevolg van de virusreplicatie, maar de orgaanschade in het terminale stadium wordt veroorzaakt door immunopathologische processen (Staples 2011, Monath 2015).

De leverbeschadiging leidt tot een lagere aanmaak van stollingsfactoren met bloedingen en shock tot gevolg. Dit leidt vervolgens tot ischemie en schade aan andere organen. De grootste beschadiging ontstaat in de intoxicatiefase, wanneer er meestal geen viremie meer is maar wel al virusspecifieke antilichamen gevormd worden. Ondanks gemiddelde vernietiging van 80% van de levercellen, geneest de lever zonder post-necrotische fibrose. De encefalopathie in het terminale stadium heeft een metabole oorzaak (hypoglycemie, verminderde perfusie en acidose); virusinvasie in het centraal zenuwstelsel is zeldzaam (Staples 2011).

## Incubatieperiode

De periode tussen de beet van een infectieuze mug en het ontstaan van symptomen ligt tussen 2 en 9 dagen (mediaan 4 dagen) (Johansson 2010).

## Ziekteverschijnselen

Naar schatting wordt 8-12% van de geïnfecteerde personen ziek (Monath 2015). Het ziektebeeld kan een bifasisch beloop vertonen (zie tabel 1). De symptomen beginnen abrupt en zijn in eerste instantie niet specifiek. De meerderheid herstelt na 3-4 dagen terwijl 15-25% na een korte remissie het klassieke beeld met multiorgaanfalen en bloedingen ontwikkelt (Staples 2011).

Ondanks de ernstige nierinsufficiëntie zijn er, in tegenstelling tot de andere hemorragische koortsen, geen oedemen en is dialyse zelden nodig. Van degenen met geelzucht sterft 20–50%, meestal 7–10 dagen na de start van de symptomen. De rest herstelt meestal volledig na 2-3 weken, ofschoon de geelzucht soms nog enkele maanden kan aanhouden. De case fatality rate ligt tussen 20% in Afrika (waarschijnlijk onderschat) en 57% in Zuid-Amerika (Blumberg 2014).

Tabel 1. Stadia van gelekoortsinfectie.

	1. Infectiefase	Remissie	2. Intoxicatiefase
<b>Duur</b>	3-6 dagen	2-24 (max. 48) uur (niet altijd aanwezig)	3-8 dagen (aanwezig bij 15-25% van de symptomatische infecties)

	1. Infectiefase	Remissie	2. Intoxicatiefase
<b>Symptomen</b>	koorts, hoofdpijn, spierpijn, lage rugpijn, misselijk, malaise, uitputting, duizeligheid, rode conjunctivae, rode tong, relatieve bradycardie (=teken van Faget), uitzonderlijk ook geelzucht	-	hoge koorts (?39 °C), geelzucht, gevoelige lever zonder vergroting, hoofdpijn, maagpijn, (bloed)braken, diffuse intravasale stolling, bloedingen uit alle lichaamsopeningen, petechiën, ecchymose, oligurie/anurie, myocarditis, hypotensie/shock, stupor/coma, convulsies
<b>Laboratorium</b>	leukopenie met relatieve neutropenie, lichte stijging ASAT en ALAT (ASAT>ALAT), albuminurie, creatinine, bilirubine normaal of licht verhoogd, hemoglobine normaal	-	leukocytose, trombocytopenie, ??ASAT en ALAT (>100 x normaalwaarde), albuminurie, ?creatinine, hypoglykemie, acidose, ?stollingstijd, ?protrombine tijd, ?factor II, V, VII, IX, X, ), ?hemoglobuline
<b>Infectie/immunologie</b>	viremie aanwezig	-	viremie meestal afwezig, antilichamen meestal aanwezig

### Natuurlijke immuniteit

Interferonproductie en T-celstimulatie ontstaan kort na de infectie en spelen een cruciale rol bij de klaring van het virus (Monath 2012). Neutraliserende antistoffen kunnen lang aangetoond worden (tot 78 jaar) en geven 100% bescherming bij nieuwe blootstelling (Monath 2012). Na het doormaken van een gelekoortsinfectie is er levenslange immuniteit. Een eerder opgelopen infectie met andere flavivirussen, zoals dengue, vermindert de ernst van de ziekte (Izurieta 2009, Monath 1980).

### Reservoir

Er worden drie soorten cycli onderscheiden; in alle drie fungeren muggen als vector. Bij de

belangrijkste vorm, de jungle- of sylvatische cyclus, vormen apen het reservoir. De mens wordt slechts sporadisch besmet.

In de jungle van Afrika is *Aedes (Ae.) africanus* de belangrijkste vector, naast *Ae. furcifer*, *Ae. vittatus*, *Ae. luteocephalus*, en *Ae. bromeliae*. In Zuid-Amerika zijn *Haemagogus* species de belangrijkste vector, maar *Sabethes (S.) chloropterus* en *S. albiprivus* spelen ook een rol (Staples 2011).

Bij de urbane cyclus raken *Ae. Aegypti*-muggen in de omgeving van menselijke woongebieden geïnfecteerd en kunnen epidemieën buiten het oerwoud uitbreken waarbij de mens als reservoir fungeert.

Bij de derde vorm, de intermediaire cyclus, vormen aap, mug en mens en samen het reservoir. Deze cyclus komt alleen in bepaalde savannegebieden in Afrika voor, vooral tijdens en kort na het regenseizoen wanneer *Aedes* spp.-muggen overvloedig aanwezig zijn (Staples 2011).

Verder is de overdracht van het gelekoortsvirus van een besmette mug op haar nageslacht (transvariële overdracht) epidemiologisch van belang omdat het virus tijdens het droge seizoen in de eitjes kan overleven (Ellis 2008).

## Besmettingsweg

Besmetting vindt plaats door de beet van een infectieuze mug. *Aedes*-muggen zijn actief tussen zonsopgang en zonsondergang.

### Direct

Directe besmetting van mens op mens is nooit beschreven, maar besmetting via bloedtransfusie, orgaantransplantatie, intra-uteriene transmissie of borstvoeding is mogelijk (Staples 2013). Er zijn twee meldingen geweest van besmetting door borstvoeding na vaccinatie (Kuhn 2011, Traiber 2011). Vroegere laboratoriumbesmettingen berustten mogelijk op direct contact tussen bloed en (intacte?) huid (Low 1931). Er zijn geen andere meldingen van directe besmetting. Wel werd recent virus gekweekt uit een nasale uitstrijk bij een recent gevaccineerde persoon met griepachtige symptomen (Lamson 2014).

### Indirect/aerogeen

Onderzoeken bij apen suggereerden aerogene besmetting, maar de afwezigheid van directe intermenselijke besmettingen wijst erop dat er onvoldoende virus uitgescheiden wordt voor indirecte of aerogene humane besmetting (Monath 2012).

## Besmettelijke periode

Geïnfecteerde personen zijn van kort voor het ontstaan van koorts tot 3-5 dagen daarna besmettelijk voor muggen (Staples 2013). Asymptotisch geïnfecteerde personen vormen ook een onderdeel van de cyclus.

## Besmettelijkheid

Besmetting van mens op mens na een natuurlijke infectie is nooit beschreven.

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM.

Zie ook het [Diagnostisch Vademecum Gelekoortsvirus](#)

## Microbiologische diagnostiek

Diagnostiek naar infecties met gelekoortsvirus is gebaseerd op een combinatie van moleculair en serologisch onderzoek. Tijdens de eerste fase van ziekte, de infectiefase, kan het genoom van gelekoortsvirus door middel van PCR-onderzoek in bloed en urine worden aangetoond. Tijdens de intoxicatiefase is viraal-RNA vaak niet meer aantoonbaar in bloed of zijn de virale loads laag (Chen 2016). In deze fase zijn IgM-antistoffen echter vrijwel altijd aantoonbaar in serum. Om de diagnose te bevestigen en een seroconversie aan te tonen dient de serologie herhaald te worden op een tweede monster dat afgenomen wordt na 1 à 2 weken.

De interpretatie van positieve serologie wordt gecompliceerd door de kans op kruisreactiviteit met antistoffen tegen andere flavivirussen. Zonder moleculaire bevestiging van de diagnose is parallel testen voor antistoffen tegen andere flavivirussen noodzakelijk. De testen die worden ingezet, zijn afhankelijk van het gebied dat bezocht is. De specificiteit van IgG-antistoffen kan worden onderzocht door middel van een virusneutralisatietest.

## Typering voor bron en contactonderzoek

Niet van toepassing.

## Niet-microbiologische diagnostiek

De verdenking op gele koorts kan gepaard gaan met een uitgebreide differentiaaldiagnose (DD). Bij een beeld van virale hemorrhagische koorts (VHK) dienen andere veroorzakers van VHK in de DD te worden opgenomen. Afhankelijk van de epidemiologie kan worden gedacht aan dengue, malaria, leptospirose, rickettsiose, febris recurrens door *Borrelia recurrentis*, virale hepatitis (vooral hepatitis E bij zwangeren en delta hepatitis bij hepatitis B-dragers) en infecties met *Salmonella* species of rickettsiose.

Een infectie met gelekoortsvirus kan gecompliceerd worden door een bacteriële sepsis of pneumonie.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Elke ongevaccineerde reiziger naar een gebied waar gele koorts voorkomt loopt risico. Het risico is het hoogst tijdens een uitbraak.

Daarbuiten is in Zuid-Amerika de kans op infectie het hoogst bij verblijf van januari tot mei in het Amazoneregenwoud (Staples 2011). In Sub-Sahara-Afrika is het risico tienmaal hoger dan in Zuid-Amerika en minder seizoensgebonden.

De kans op infectie voor niet-gevaccineerde reizigers in West-Afrika wordt geschat op 1/1000 reizigers per maand in een niet-epidemische periode, toenemend tot 1/15 reizigers per maand tijdens een uitbraak (Monath 2015). Deze schatting is echter gebaseerd op gegevens van de lokale bevolking en dus slechts een grove benadering van het risico voor een reiziger.

### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Laboratoriummedewerkers, beroepsmatige reizigers naar endemische gebieden en expats die wonen/werken in endemische gebieden hebben een verhoogd risico om gelekoortsinfectie op te lopen.

## Verhoogde kans op ernstig beloop

Jonge kinderen zijn gevoeliger voor verspreiding van het virus naar de hersenen. In verschillende uitbraken was de mortaliteit bij kinderen en personen >50 jaar hoger (Monath 2012). Er zijn geen gegevens over de invloed van afweerstoornissen of zwangerschap op het verloop van de infectie (Staples 2011).

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Het gelekoortsvirus is endemisch in bepaalde regio's in Sub-Sahara-Afrika en tropisch Zuid-Amerika. De WHO publiceert kaarten met de risicogebieden in [Afrika](#) en [Zuid-Amerika](#). Het aantal gevallen wereldwijd ligt waarschijnlijk lager dan de meestal aangehaalde 200.000 ziektegevallen met 30.000 overlijdens per jaar (Monath 2015). In december 2015 begon in Angola een grote uitbraak met verspreiding naar omliggende landen. In Angola en de Democratische Republiek Congo werden tot 25 augustus 2016 966 laboratoriumbevestigde en 5428 verdachte gevallen gemeld. Bovendien stierven zes Chinese arbeiders in maart 2016, kort na terugkeer uit Angola, aan de gevolgen van een gelekoortsinfectie (Chen 2016).

In januari 2017 meldden de Braziliaanse gezondheidsautoriteiten een uitbraak van gele koorts in de regio Minas Gerais, in het zuidoosten van het land. Van december 2016 tot 31 mei 2017 zijn 792 patiënten met bevestigde gele koorts en 519 verdachte gevallen gemeld, van wie 435 zijn overleden (274 bevestigde en 37 verdachte gelekoortspatiënten). De case fatality rate ligt hiermee op 35% onder de bevestigde gevallen. De uitbraak vindt (tot begin april) plaats in de sylvatische cyclus. Om verdere verspreiding te beperken en stedelijke uitbraken (urbane cyclus) te voorkomen vinden massavaccinaties plaats in risicogebieden. Tevens zijn bevestigde en verdachte gevallen van gele koorts gemeld vanuit Colombia, Ecuador, Peru, Bolivia, en Suriname (PAHO 2017).

In Azië is het gelekoortsvirus, ondanks de aanwezigheid van reservoir en vector, nog nooit vastgesteld, mogelijk dankzij kruisbescherming door dengue-antistoffen (Monath 2015). De mogelijkheid van introductie in Azië blijft echter een grote zorg. Bijkomend probleem is dat er een niet-werkend gelekoortsvaccin (*Amaril batch 2265*) circuleert in Azië (WHO Alert N° 2/2016).

Uitbraken zijn in Europa sinds het begin van vorige eeuw niet meer voorgekomen. *Ae. aegypti*-populaties komen voor op Madeira en een aantal gebieden aan de oostkant van de Zwarte Zee, waaronder Noordoost-Turkije, Georgië en Zuid-Rusland (ECDC 2017). *Ae. albopictus* heeft zich gevestigd in meer dan 20 Europese landen, waaronder Italië, Spanje, Zuid-Frankrijk en Kroatië (ECDC 2017). Een Franse *Ae. albopictus*-populatie bleek onder experimentele omstandigheden in staat het gelekoortsvirus over te dragen, echter de vectorcompetentie onder natuurlijke omstandigheden wordt beïnvloed door een groot aantal factoren, waaronder temperatuur (Amraoui 2016).

### Voorkomen in Nederland

In maart 2017 is een importgeval van gelekoortsinfectie, geïnfecteerd in Suriname, gemeld in Nederland. In januari 2018 is een tweede importgeval gemeld, ditmaal opgelopen in Brazilië. Het

laatste geval voor deze twee meldingen dateert uit 1985 (importinfectie vanuit Afrika).

## Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

Er zijn bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) en in het systeem voor meldingsplichtige infectieziekten (Osiris) geen gevallen van beroepsmatig opgelopen gelekoortsinfecties gemeld.

## Preventie Immunisatie

Gelekoortsvaccinatie wordt niet alleen geadviseerd ter bescherming van de individuele reiziger maar ook om import en verspreiding van gele koorts te voorkomen. Landen kunnen volgens de International Health Regulations bij binnenkomst een bewijs eisen, waaruit blijkt dat het vaccin ?10 dagen eerder werd toegediend. Zie de landenlijst [van het LCR](#) of [van de WHO](#) (Gershman, Jentes, 2017). Zie ook hieronder bij punt F onder Actieve immunisatie.

### Actieve immunisatie

#### A. Samenstelling

Het gelekoortsvaccin bevat levend verzwakt virus, stam 17D, gekweekt op kippenembryo's.

#### B. Risicogroepen, (contra-)indicaties, bijwerkingen en interacties

Indicaties:

- reizigers naar gele koorts endemische gebieden (zie de [LCR-landenlijst](#));
- reizigers naar gebieden waar gelekoortsvaccinatie verplicht is (zie Gershman, Jentes 2017);
- voorafgaand aan de start van een behandeling met immunosuppressiva in geval van mogelijke blootstelling in de toekomst (Rahier 2010; 2014).

Absolute contra-indicaties:

- kind <6 maanden;
- ernstige kippeneiwitallergie;
- thymusdysfunctie;
- (ernstige) afweerstoornissen (waaronder hiv met CD4 <200/mm<sup>3</sup>);
- Maravirocgebruik bij hiv, ongeacht het aantal CD4 cellen.

Relatieve contra-indicaties:

- primovaccinatie ?60 jaar;
- kind ?6 en <9 maanden;
- zwangerschap (theoretisch, nadeel nooit aangetoond);
- borstvoeding bij zuigeling (drie meldingen van encefalitis bij zuigeling <1 maand) (WHO 2010);
- bepaalde afweerstoornissen (zoals hiv met niet-onderdrukte virusreproductie of CD4 200-500/mm<sup>3</sup>);
- multiple sclerose.

Milde bijwerkingen, meestal op dag 3-7:

- zeer vaak (?1/10) lokale reactie, hoofdpijn, moeheid, spier- en gewrichtspijn, koorts;
- vaak (?1/100, <1/10) lymfadenopathie, huiduitslag.

Ernstige bijwerkingen (Gershman, Staples 2017):

- zeer zelden (<1/10.000) (de betrouwbaarheid van de schattingen is laag):
  - anafylaxie 13/1.000.000 (CDC 2017);
  - neurologisch: 'yellow fever vaccine associated neurotropic disease' (YEL-AND): encefalitis, meningitis, acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM), Guillain-Barré) 8/1.000.000 (?60 jaar: 22/1.000.000);
  - multiorgaanfalen: 'yellow fever vaccine associated viscerotropic disease' (YEL-AVD), (CFR 46%) 3/1.000.000 (?60 jaar: 12/1.000.000).

Interacties:

- ander levend verzwakt virusvaccin (het LCR adviseert een minimum interval van vier weken). In Nederland gebruikte immunoglobulines kunnen gelijktijdig met het gelekoortsvaccin gegeven worden, omdat deze immunoglobulines geen of nauwelijks antistoffen tegen gele koorts bevatten.

Mogelijk lagere antistofrespons bij:

- hiv (ongeacht aantal CD4-cellen)
- zwangerschap (maar niet bij accidentele vaccinatie rond de conceptie) (Suzano 2006);
- interval <28 dagen na vaccinatie met een ander levend verzwakt virusvaccin (aangetoond voor BMR) (Cruz 2015, Michel 2015, Nascimento Silva 2011);
- ernstige ondervoeding (Brown 1966);
- kinderen <9 maanden (waarschijnlijk ten gevolge van BMR-interactie) (Cruz 2015);
- gebruik van interferon;
- personen die ná de gelekoortsvaccinatie een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan.

### **C. Doseringsschema**

Een dosis van 0,5 ml bij voorkeur subcutaan toegediend. Vanaf de 10e dag na primovaccinatie gaat de formele bescherming in.

### **D. Bescherming, beschermingsduur en revaccinatie**

Het virus kan 3 tot 8 dagen na vaccinatie bij 60% van de gevaccineerden aangetoond worden in het bloed. Binnen enkele dagen ontstaat een robuuste, in essentie levenslange, immuunrespons (Gotuzzo 2013). Na 10 dagen heeft ?90% beschermende antistoffen, oplopend tot 99% na 30 dagen (Monath 2002). Na 20 jaar heeft 80% nog een positieve titer. De seroconversie vermindert niet met de leeftijd (Monath 2005). Bloeddonatie moet uitgesteld worden tot 30 dagen na vaccinatie.

Van de kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap gevaccineerd werden, had 89% beschermende antistoffen kort na de geboorte (Suzano 2006). Na 12 maanden was nog 7% seropositief. In moedermelk worden antistoffen aangetoond, maar er zijn geen gegevens over eventuele bescherming van de zuigeling.

Een vaccinatie geeft levenslang bescherming (WHO 2013). Vanaf 1 juli 2016 is ook het certificaat van gelekoortsvaccinatie levenslang geldig. Revaccinatie wordt wel aangeraden bij vaccinatie tijdens een zwangerschap, bij een interval van <28 dagen met een ander levend vaccin, bij gebruik van interferon en bij personen die ná de gele koorts vaccinatie een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan. Daarnaast wordt revaccinatie elke



10 jaar aangeraden in geval van vaccinatie tijdens hivinfectie (ongeacht het aantal CD4-cellen) en bij laboratoriumwerkers die met wild type gele koorts werken.

### **E. Vaccinatieprogramma's**

In endemische gebieden worden kinderen gevaccineerd op 6 maanden of op 9 maanden in combinatie met het mazelenvaccin. Bij uitbraken worden vaccinatiecampagnes georganiseerd. De beschermingsgraad van de bevolking varieert van 77 tot 99% (Monath 2012).

### **F. Bijzonderheden**

In Nederland mag het vaccin alleen in door het LCR geregistreerde gelekoortsvaccinatiecentra toegediend worden (Wet publieke gezondheid Wpg, 2008; PG/.ZP-2.892.655 artikel 10 t/m 14). Vaccinatie moet conform specifieke regels geregistreerd worden in het 'Internationaal Bewijs van inenting of Profylaxe'. Bij contra-indicaties voor vaccinatie kan een LCR-geregistreerd gelekoortsvaccinatiecentrum een verklaring medische contra-indicatie gelekoortsvaccin meegeven.

### **G. Toekomstige ontwikkelingen**

Om vaccintekort bij een grote uitbraak te voorkomen, zouden dosisbesparende technieken gebruikt kunnen worden (Monath 2015). In een klinische trial met intradermale dosis 0,1 ml (een vijfde van de standaarddosis) werd geen verschil in antistofrespons gevonden in vergelijking met subcutane standaardvaccinatie (Roukens 2008).

### **Passieve immunisatie**

Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid van preventieve toediening van immunoglobulines. In Nederland gebruikte immunoglobulines bevatten geen of nauwelijks antistoffen tegen gele koorts.

### **Vaccinatie voor werknemers**

De werkgever faciliteert de mogelijkheid voor werknemers om zich deskundig te laten adviseren/vaccineren wanneer zij beroepsmatig reizen naar gebieden waarvoor een vaccinatie geïndiceerd of verplicht is. Risicogroepen waarvoor een contra-indicatie geldt wordt vaccinatie afgeraden (zie ook punt B onder Actieve [immunisatie](#)). In overleg met een gespecialiseerd arts reizigersadviesing kan, afhankelijk van de specifieke risico's, van dit advies worden afgeweken.

## **Algemene preventieve maatregelen**

Algemene preventie bestaat uit muggenbestrijding en persoonlijke bescherming tegen muggenbeten in endemische gebieden van zonsopkomst tot -ondergang:

- Draag huidbedekkende kleding.
- Smeer de onbedekte huid in met een muggenwerend middel dat DEET (diethyltoluamide) bevat.
- Houd behuizing (inclusief werkomgeving) vrij van muggen.

Voor het gebruik van DEET door reizigers is [een aangepaste gebruiksinstructie DEET op reis](#) van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) van toepassing. Deze LCR-gebruiksinstructie van DEET wijkt af van de op SPC-tekst gebaseerde bijsluiters van het product en is alleen bedoeld voor toepassing door reizigers naar landen waar malaria en andere door insecten overdraagbare ziekten endemisch voorkomen.

### **Preventieve maatregelen op het werk**

Werknemers die voor het werk naar risicogebieden reizen, krijgen de mogelijkheid voor advies langs te gaan bij een [LCR-geregistreerd gelekoortsvaccinatiecentrum](#) en nemen de preventieve maatregelen in acht (zie [Immunisatie](#) en [Algemene preventieve maatregelen](#)). De werkgever faciliteert de benodigde preventieve maatregelen en zorgt dat medewerkers voorlichting krijgen over de ziekte, de kans op besmetting, het belang van vaccinatie en het juist toepassen van muggenwerende maatregelen.

Gele koorts valt in pathogeniteitsklasse 3 van de biologische agentia. Laboratoriummedewerkers die met mogelijk besmet materiaal werken nemen maatregelen op BSL-3-niveau.

## Desinfectie

Conform de standaardmethoden beschreven in de richtlijn [Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## Maatregelen

Er is geen risico voor secundaire gevallen door de afwezigheid van populaties van muggensoorten die het virus kunnen overdragen.

## Meldingsplicht

Gele koorts behoort tot de meldingsplichtige ziekten uit groep C. Dit houdt in dat artsen en hoofden van laboratoria die diagnostiek verrichten op het gebied van infectieziekten de vaststelling van gele koorts bij de GGD moeten melden. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

### Meldingscriterium:

Een persoon met koorts

EN

ten minste één van de volgende twee symptomen:

- geelzucht;
- bloedingsneiging;

EN

één van de onderstaande laboratoriumcriteria:

- aantonen van gelekoortsvirus, antigeen of genoom in patiëntmateriaal (weefsel, bloed of andere lichaamsvloeistof);
- aantonen van IgM of een viervoudige of grotere titerstijging voor gelekoorts-IgG in een serumpaars bij een patiënt die niet bekend is met een recente inenting tegen gele koorts en als kruisreacties met andere flavivirussen zijn uitgesloten (sera afgenomen in de acute fase en de herstelfase met een tussenpoos van 2 of meer weken);
- aantonen van een eenmalige hoge titer in combinatie met kenmerkende ziekteverschijnselen bij een patiënt die niet bekend is met een inenting tegen gele koorts.

Een bevestigd geval wordt door de LCI aan de WHO gemeld conform de International Health Regulations.

### Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door

een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het NCvB: [www.beroepsziekten.nl/](http://www.beroepsziekten.nl/).

## Bronopsporing

In verband met de internationale meldingsplicht moet bronopsporing plaatsvinden. Altijd nagaan in welke endemische gebieden de zieke de voorafgaande 10 dagen verbleef.

## Contactonderzoek

Niet van toepassing.

## Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De normale hygiënische maatregelen zijn van toepassing om de theoretische mogelijkheid van besmetting via bloed en andere lichaamsvochten te vermijden.

## Wering van werk, school of kindercentrum

Niet van toepassing.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Niet van toepassing.

### Behandeling

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar. Een maagsonde, herstel van de vochtbalans, vasoactieve medicatie, plasmatransfusie, dialyse en behandeling van secundaire infecties worden aangeraden, maar schijnen weinig effect te hebben op het verloop. Aspirine moet vermeden worden. Corticosteroïden (200-300 mg/dag) kunnen nuttig zijn bij de behandeling van shock (Vellozzi 2006). Interferon (IFN-?) en serum met voldoende antistoffen kunnen gebruikt worden als post-expositie profylaxe op voorwaarde dat ze binnen 24 uur na infectie toegediend worden zoals bij laboratoriumbesmettingen of accidentele vaccinatie bij afweerstoornis (Monath 2015). Ribavirine verminderde leverschade bij hamsters, maar er is geen klinische ervaring bij mensen (Sbrana 2004).

## Historie

In een Maya-manuscript uit de 17e eeuw wordt voor het eerst een gelekoortsuitbraak beschreven. Het betreft een uitbraak in 1648 in Yucatan (Mexico). Het virus werd waarschijnlijk ten tijde van de grote slaventransporten vanuit West-Afrika naar Amerika geïmporteerd (Bryant 2007). De ziekte werd gevreesd en leidde tot enorme problemen in de Amerikaanse en West-Afrikaanse kolonies. Door de komst van boten met geïnfecteerde *Aedes aegypti*-muggen aan boord werden ook Noord-Amerikaanse en Europese havensteden geconfronteerd met grote uitbraken (Monath 2012).

In 1900 bewees Walter Reed de hypothese van Carlos Finlay dat het virus door *Aedes*-muggen overgedragen wordt. In 1927 werden gelijktijdig in Ghana de 'Asibi'-virusstam en in Senegal de 'Franse' virusstam geïsoleerd; beide leidden tot de eerste twee succesvolle, levend verzwakte gelekoortsvaccins.

## Literatuur

- Amraoui F, Vazeille M, Failloux AB 2016. French *Aedes Albopictus* are able to transmit yellow fever virus. *Eurosurveillance* 21(39).  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22602>

- Blumberg L., Enria D., Bausch D. 2014. Viral haemorrhagic fevers. In: *Manson's tropical diseases*. 23 ed., Saunders ed., 173-194.
- Brown RE, Katz M 1966. Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 18(2):125-128.
- Bryant JE, Holmes EC, Barrett ADT 2007. Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. *PLoS Pathog* 3(5):e75. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030075>.
- Chen Z, Liu L, Zhang W et al. 2016. A fatal yellow fever virus infection in China: description and lessons. *Emerg Microbes Infect* 5(7):e69.
- Cruz FO 2015. A randomised double-blind clinical trial of two yellow fever vaccines prepared with substrains 17DD and 17D-213/77 in children nine-23 months old. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110(6):771-780.
- ECDC 2017. Exotic mosquitoes: Distribution maps. VectorNet project. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET\\_maps.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx).
- Ellis BR, Barrett AD 2008. The enigma of yellow fever in East Africa. *Rev. Med. Virol.* 18(5):331-346.
- Gershman MD, Staples JE 2017. *CDC Yellow Book 2018*, Chapter 3: infectious diseases related to travel: yellow fever. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>.
- Gershman MD, Jentes ES, Stoney RJ, Tan KR, Arguin PM, Steele SF 2017. *CDC Yellow Book 2018*, Chapter 3: infectious diseases related to travel: yellow fever & malaria information, by country. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever-malaria-information-by-country>.
- Gotuzzo E, Yactayo S, Cordova E 2013. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am. J Trop. Med. Hyg.* 89(3):434-444.
- Izurieta RO, Macaluso M, Watts DM et al. 2009. Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow fever. *J Global Infect Dis.* 1(2):111-116.
- Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, Staples JE 2010. Incubation periods of Yellow fever virus. *Am. J Trop. Med. Hyg.* 83(1):183-188.
- Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B 2011. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ* 183(4):E243-E245.
- Lamson DM, Ramani R, Kleabonas M, Metcalfe M et al. 2014. An unusual case of influenza-like illness after yellow fever vaccination. *J Clin. Virol.* 60(1):67-69.
- Low G, Fairly N 1931. Laboratory and hospital infections with yellow fever in England. *BMJ* Jan 24; 1(3655):125-128.
- de Menezes Martinsa R, de Lourdes de S. Maia M, Matos dos Santos E et al. 2010. Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil. *Procedia in Vaccinology* 2(2):178-183.
- Michel R, Berger F, Ravelonarivo J, Dussart P, Dia M, Nacher M, Rogier S, Moua D, Sarr FD, Diop OM, Sall AA, Baril L 2015. Observational study on immune response to yellow fever and measles vaccines in 9 to 15-month old children: is it necessary to wait 4 weeks between two live attenuated vaccines? *Vaccine* 33(20):2301-2306.
- Monath TP, Craven RB, Adjuikiewicz A et al. 1980: Yellow fever in the Gambia, 1978–1979: epidemiologic aspects with observations on the occurrence of orungo virus infections. *Am J Trop Med Hyg.* 29(5):912-928.
- Monath TP, Cetron MS 2002. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin. Infect. Dis.* 34(10):1369-1378.
- Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, Bedford P 2005. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum. Vaccin.* 1(5):207-214.

- Monath TP, Gershman M, Staples JE, Barrett A 2012, Yellow fever vaccine. In: *Vaccines*. 6 ed., S. Plotkin, W. Orenstein & P. Offit eds., 870-968.
- Monath TP, Vasconcelos PF 2015. Yellow fever. *J Clin. Virol.* 64:160-173.
- Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire MdeS, Castro YP, Maia Mde L, Yamamura AM, Martins RM, Leal Mde L 2011. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 29 (37): 6327-6334.
- PAHO 2017. Epidemiological update Yellow Fever, 10 July 2017.
- Pistone T, Verdieri CH, Receveur MC, Ezzedine K, Lafon ME, Malvy D 2010. Immunogenicity and tolerability of yellow fever vaccination in 23 French HIV-infected patients. *Curr.HIV.Res.* 8(6):461-466.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Eehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF 2014. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns.Colitis.* 8(6):443-468.
- Rahier JF, Moutschen M, van Gompel A, van Ranst M, Louis E, Segart S, Masson P, De Keyser F 2010. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 49(10):1815-1827.
- Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, van Dissel JT, Visser LG 2008. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS.One*3(4):e1993.
- Sbrana E, Xiao SY, Guzman H, Ye M, Travassos da Rosa AP, Tesh RB 2004. Efficacy of post-exposure treatment of yellow fever with ribavirin in a hamster model of the disease. *Am.J Trop.Med.Hyg.*71(3):306-312.
- Staples J, Fisher M 2013. Yellow fever. In: *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*. 9 ed., A. Magill et al. eds., 323-324.
- Staples J, Monath T 2011. Yellow fever. In: *Tropical infectious diseases; principles, pathogens and practice*. R. Guerrant, D. Walker, & P. Weller eds., 492-504.
- Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou P.M. 2006. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*24(9):1421-1426.
- Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VR, Winge A 2011. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr.(Rio J)* 87(3):269-272.
- Vasconcelos PF, Bryant JE, da Rosa TP, Tesh RB, Rodrigues SG, Barrett AD 2004. Genetic divergence and dispersal of yellow fever virus, Brazil. *Emerg.Infect.Dis.* 10(9):1578-1584.
- Vellozzi C, Mitchell T, Miller E, Casey CG, Eidex RB, Hayes EB 2006. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) and corticosteroid therapy: eleven United States cases, 1996-2004. *Am.J Trop.Med.Hyg.* 75(2):333-336.
- WHO 2010. Global advisory committee on vaccine safety, 16-17 June 2010. Weekly Epidemiological Record 85(30):285-291.  
[http://www.who.int/vaccine\\_safety/wer2010\\_wer8530.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/wer2010_wer8530.pdf).
- WHO 2013. WHO position paper on vaccines and vaccination against yellow fever.  
[http://www.who.int/immunization/newsroom/news\\_WHO\\_position\\_paper\\_yellow\\_fever/en/](http://www.who.int/immunization/newsroom/news_WHO_position_paper_yellow_fever/en/).