



## Gele koorts Richtlijn

### Meldingsplichtige ziekte groep C

- Laboratorium en behandelend arts melden **binnen 1 werkdag** aan de arts infectieziektebestrijding van de GGD.
- De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid aan het Clb.

### Versiebeheer

Vastgesteld door het LOI en de Gezondheidsraad in oktober 2004.

Wijzigingen:

- Februari 2017: de informatie over beschermingsduur is gewijzigd. Deze is in principe levenslang.
- Mei 2014: aangepast aan actualiteit
- November 2008: paragraaf 10 is aangepast conform de Wet publieke gezondheid

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Gele koorts wordt veroorzaakt door een RNA-virus van het geslacht *Flavivirus* (familie *Flaviviridae*), dat ongeveer zeventig virussen omvat waarvan de meeste door geleedpotigen worden overgebracht, zoals dengue, Japanse encefalitis, West-Nile, FSME, Powassan en Murray Valley (Australië).<sup>8</sup> De *Flaviviridae* zijn enkelstrengs-RNA-virussen. Het E-glycoproteïne is de belangrijkste component van de virale envelope.

### Pathogenese

Vanuit de speekselklier van de besmette mug komt het virus op de plaats van de beet in het extravasculaire weefsel en dringt in de lymfocyten, waar de replicatie begint. Het E-glycoproteïne is verantwoordelijk voor de hechting aan de glyco-aminoglycaanreceptoren op de celmembraan, de incorporatie van het virus door membraanfusie en de hemagglutinatie. Via de lymfevaten bereikt het virus de regionale lymfeklieren en binnen 24 uur zijn de Kupffercellen in de lever, de nieren, het beenmerg en de milt geïnfecteerd.

In het begin van het 'intoxicatiestadium' ontstaat hepatitis door eosinofiele

degeneratie van de levercel, leidend tot celdood. Aantasting van de hartspier en cytokine-ontregeling veroorzaken hypotensie en shock. De stollingstoornissen ontstaan enerzijds door een gestoorde aanmaak en anderzijds door een verhoogd verbruik van de stollingsfactoren door intravasculaire stolling.<sup>4</sup>

Het gelekoortsvirus heeft een relatief lage neurovirulentie, maar vooral zuigelingen kunnen nu en dan encefalitis ontwikkelen ten gevolge van toediening van het levend verzwakt vaccinvirus.

### **Incubatieperiode**

De incubatieperiode van gele koorts is 4 dagen (2-9 dagen) dagen.<sup>5</sup>

### **Ziekteverschijnselen**

De infectie verloopt meestal subklinisch: bij twee recente West-Afrikaanse epidemieën bleek 13 tot 26 % van de geïnfecteerden ziek te worden.<sup>6</sup>

Het ziektebeeld varieert van een mild griepachtig syndroom tot een ernstige en dikwijls fatale hepatonefritis en hemorragische koorts.

De ziekte begint 3 tot 6 dagen na de beet acuut met een hoge koorts, rillingen, hoofdpijn, duizeligheid, nausea, braken, rugpijn, algemene spierpijnen, soms met congestie van het gelaat en de conjunctivae.<sup>7</sup> Matige geelzucht en een disproportioneel zwakke en trage pols, kunnen aanwezig zijn. Dit is de infectiefase, die 3 tot 6 dagen duurt en typisch gevolgd wordt door een kortstondige verbetering met verdwijnen van de koorts en andere symptomen gedurende ongeveer 12 uur tot 2 dagen.<sup>7</sup> Tijdens deze remissie verdwijnt de viremie en verschijnen de eerste antilichamen.

In de lichte, abortieve gevallen treedt er nu volledig herstel op, maar 15-25% van de patiënten evolueert naar de 'intoxicatiefase': de toestand gaat snel achteruit met koorts, buikpijn, bloedbraken, bloederige diarree en bloedingen uit alle lichaamsopeningen, toenemende geelzucht, proteïnurie, oligurie of anurie, eventueel neurologische symptomen en uiteindelijk shock. Twintig tot vijftig procent van de patiënten met hepatorenale aantasting sterven, meestal zeven tot tien dagen na het begin van de ziektesymptomen. Verschillen in virulentie tussen de verschillende genotypes zouden de variatie in letaliteit, die tussen 3 en 20% ligt, verklaren.<sup>1,3,8</sup>

### **Natuurlijke immuniteit**

IgM en neutraliserende antilichamen tegen het E-glycoproteïne verschijnen tegen het einde van de eerste week. Een doorgemaakte infectie met het gelekoortsvirus geeft een levenslange immuniteit. In de tropische regenwouden van West-Afrika loopt de prevalentie van serologisch vastgestelde immuniteit op met de leeftijd tot 50 à 90% bij de jongvolwassenen.

Vroegere infecties met andere flavivirussen (bijvoorbeeld Dengue) verhogen de weerstand tegen gele koorts (zonder dat er sprake lijkt te zijn van een verhoogd risico op ernstigere infectie, zoals bij dengue bij opeenvolgende infecties met verschillende serotypes).<sup>4,8</sup>

### **Reservoir**

Bij gele koorts wordt onderscheid gemaakt tussen een oerwoudvorm en een stedelijke vorm. Bij de oerwoudvorm vormen de muggen samen met de apen, die in de savanne of de tropische wouden leven, het reservoir en wordt de mens slechts sporadisch besmet (zoönose).

Bij de stedelijke vorm raken muggen in de omgeving van menselijke woongebieden besmet en kunnen

epidemieën buiten het oerwoud uitbreken, waarbij de mens als reservoir functioneert. Transovariële overdracht bij de mug is epidemiologisch van belang omdat het virus tijdens het droge seizoen in de eitjes kan overleven.<sup>8</sup>

## Besmettingsweg

De virussen vermenigvuldigen zich in het lichaam van de mug en worden via het speeksel door een beet overgebracht op de gastheer (aap of mens). Zonder geschikte mug als vector is besmetting niet mogelijk.

## Besmettelijke periode

Een patiënt is de eerste drie tot vier dagen van de ziekte, de tijd dat er hoge concentraties virus aanwezig zijn in het bloed, besmettelijk voor eventuele vectoren. In Nederland zijn er geen muggen die geschikt zijn als vector

## Besmettelijkheid

Er is nooit besmetting van mens op mens aangetoond. Theoretisch zou bij bloed-bloedcontact tijdens de initiële (= viremische) fase overdracht kunnen plaatsvinden, maar in de praktijk speelt dit geen rol. In de latere ziektefase en postmortem is direct contact met organen potentieel risicovol.

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM.

Zie ook het Diagnostisch Vademecum [Gelekoortsvirus](#)

## Microbiologische diagnostiek

48 tot 72 uur na het begin van de symptomen is er een opvallend hoge stijging van de transaminasen, waarbij de AST-spiegel dikwijls hoger is dan de ALT-spiegel. Er is leukopenie met relatieve neutropenie, maar geen anemie. Men vindt trombocytopenie, een verlengde stollingstijd en prothrombinetijd met een verlaagd gehalte fibrinogeen en daling van de stollingsfactoren II, V, VII, VIII, IX en X. De myocardaantasting kan leiden tot abnormale ST-T golven op het ECG.

In de differentiaaldiagnose dienen opgenomen te worden: leptospirose, febris recurrens door *Borrelia recurrentis*, virale hepatitis (vooral hepatitis E bij zwangeren en delta hepatitis bij hepatitis-B-dragers), malaria en andere virale hemorrhagische koortsen zoals dengue. Detectie van viraal antigeen door monoclonale ELISA of van het viraal RNA door RT-PCR in serum is al mogelijk in de pre-icterische fase. De diagnose kan ook worden gesteld door een viervoudige stijging van specifieke IgG of het aantonen van IgM. Kruisreacties in antigeen- en antilichaamtesten met andere flavivirussen kunnen de diagnostiek compliceren.

Virusisolatie, PCR, antigeendetectie, immunofluorescentie, IgG- en IgM-bepaling kunnen uitgevoerd worden in het Erasmus MC, Afdeling Virologie, Unit Diagnostiek, te Rotterdam.<sup>8</sup>

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Niet-gevaccineerde personen tijdens verblijf in een endemisch gebied.

## Verhoogde kans op ernstig beloop

Er zijn aanwijzingen dat de infectie ernstiger verloopt bij jonge kinderen en oudere personen.

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Gele koorts komt alleen voor in bepaalde landen van tropisch Zuid-Amerika en in Afrika ten zuiden van de Sahara (zie [www.LCR.nl](http://www.LCR.nl), [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith), [wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/yellow-fever](http://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/yellow-fever) en [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org)). De WHO schat dat er, na correctie voor onderreportage, gemiddeld 200.000 gevallen per jaar voorkomen, waarvan 90% in Afrika, met 30.000 sterfgevallen.<sup>9</sup> In Afrika zijn er regelmatig epidemieën van zowel de oerwoudvorm als de stedelijke vorm van gele koorts. In Zuid-Amerika vindt sporadisch infectie plaats bij bos- of landarbeiders.<sup>2,6,7</sup> Sinds 1980 is er wereldwijd een opvallende toename van de meldingen doordat een aantal landen in Afrika van algemene vaccinatie zijn overgestapt op outbreakvaccinatie en doordat de *A. aegypti*, na aanvankelijk succesvolle uitroeiing, weer grote gebieden in Zuid-Amerika teisteren.<sup>6,10</sup> In Azië en Australië werd gele koorts nooit vastgesteld, ondanks de aanwezigheid van mogelijke vectoren (onder andere *A. aegypti*) en een potentieel dierlijk reservoir (makaken) in Zuidoost-Azië.

### Importgevallen

Vanaf 1980 waren wereldwijd slechts negen importgevallen gemeld, waarvan zes halverwege de jaren negentig van de vorige eeuw.<sup>11</sup> Alle gepubliceerde importgevallen van de laatste tien jaar zijn fataal afgelopen. Men verwacht een verdere toename van het aantal importgevallen doordat er steeds meer gereisd wordt, ook niet gevaccineerd (last minute), en doordat er minder lokale muggenbestrijding plaatsvindt, zowel in Afrika als Zuid-Amerika.

### Voorkomen in Nederland

De afgelopen tien jaar is er geen enkel geval van gele koorts gemeld in Nederland.

[Atlasinfectieziekten.nl](http://Atlasinfectieziekten.nl)

## Preventie

### Immunisatie

#### Actieve immunisatie

Er is al 60 jaar een zeer efficiënt en veilig vaccin beschikbaar. Dit vaccin wordt vervaardigd op basis van levend verzwakt virus (17D stam), gekweekt op bebroede kippeneieren. Een week na een eenmalige subcutane injectie heeft 95% van de gevaccineerden voldoende antistoffen. In Nederland zijn twee merken beschikbaar: Arilvax® en Stamaril®.

#### Indicaties

Het vaccin is aangewezen voor iedereen vanaf de leeftijd van 9 maanden die reist naar gebieden met een potentieel infectiegevaar voor de reiziger (endemische gebieden) en naar gebieden waar men de vaccinatie verplicht stelt (in dat geval is er niet noodzakelijk infectiegevaar) (zie [LCR-landenlijst](http://www.LCR-landenlijst) of [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)). Kinderen tussen 6 en 9 maanden kan men vaccineren bij zeer hoog risico (epidemie).

## Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties:

- Kinderen < 6 maanden. Zij worden niet gevaccineerd in verband met de kans op encefalitis.
- Personen met een aangetoonde ernstige allergische reactie na het eten van kippeneieren of na toediening van het gele koorts vaccin. Bij alleen een anamnese van allergie voor kippeneieren kan eventueel een proefdosis gegeven worden.
- Personen met een thymusaandoening of een thymusdisfunctie zoals thymoom, thymectomie, thymusbestraling, myastenia gravis, DiGeorge Syndroom (= thymus hypoplasie bij kinderen).
- Personen met bepaalde (ernstige) afweerstoornissen.
- Personen met een hiv-infectie die maraviroc (Celsentri®) gebruiken, ongeacht het aantal CD4-cellen.

(zie ook toelichtingen bij resp. LCR-protocollen 'Afweerstoornissen', Gele koorts).

Relatieve contra-indicaties:

- Primovaccinatie bij leeftijd ? 60 jaar.
- Kinderen ? 6 en < 9 maanden oud.
- Op theoretische gronden wordt vaccinatie tijdens de zwangerschap ontraden. Indien verblijf in een gele koorts endemisch gebied onvermijdelijk is, wordt het risico van een infectie afgewogen tegen het (onbekende) risico op bijwerkingen van het vaccin.<sup>14</sup> Een zwangerschapswens kan beter uitgesteld worden tot 1 maand na vaccinatie.
- Er bestaat een kleine kans op besmetting van pasgeborenen via moedermelk. Vaccinatie van een moeder die borstvoeding geeft aan een kind van < 9 maanden wordt om die reden afgeraden.
- Personen met een afweerstoornis.

(zie ook toelichtingen bij resp. LCR-protocol Gele koorts).

## Bijwerkingen

Reacties op het vaccin, zoals hoofdpijn en koorts, zijn bijzonder zeldzaam. Anafylactische reacties komen in 1 op 1 miljoen gevaccineerden voor. Voor een volledig overzicht van bijwerkingen zie de SPC-tekst in de bijsluiters.

## Doseringschema

Volwassenen en kinderen: 0,5 ml, 1 dosis subcutaan.

Stamaril® is ook geregistreerd voor intramusculaire toediening. Subcutane toediening heeft echter de voorkeur.

## Beschermingsduur

De bescherming is in principe levenslang. In sommige gevallen is er (mogelijk) sprake van een verminderde afweer waardoor het vaccin (mogelijk) geen levenslange bescherming biedt. Indien er ten tijde van de vaccinatie sprake was van (een of meer) van de volgende omstandigheden, is de beschermingsduur van het vaccin onbekend: ?

- zwangerschap ongeacht het trimester ?
- hiv-infectie ongeacht aantal CD4-cellen ?
- gebruik van interferon ?
- interval <4 weken na vaccinatie met een ander levend verzwakt virus vaccin (zie LCR-protocol

'Indicaties, contra-indicaties en interferentie') ?

- personen die ná de gele koorts vaccinatie een hematopoïetische stamceltransplantatie hebben ondergaan.

#### **Revaccinatie**

Gezien de levenslange bescherming is een revaccinatie niet nodig, behalve als er sprake is geweest van één van de bovengenoemde omstandigheden tijdens de vaccinatie (zie beschermingsduur).

In geval van de volgende omstandigheden wordt elke 10 jaar een boostervaccinatie geadviseerd:

- Hiv-infectie tijdens vaccinatie (ongeacht aantal CD4-cellen). Let op contra-indicaties. Zie paragraaf 5.
- Laboratoriummedewerkers die met wild type gele koorts werken
- Reizigers die naar een gebied met een uitbraak reizen en langer dan 10 jaar geleden gevaccineerd zijn. Het LCR houdt haar abonnees op de hoogte van uitbraken aan de hand van spoedberichten. Alleen als het LCR een spoedbericht verstuurt wordt geadviseerd om personen te revaccineren met het gele koorts vaccin, indien de laatste gele koorts vaccinatie 10 jaar of langer geleden gegeven is.

#### **Internationale verplichtingen**

Een geldig internationaal vaccinatiebewijs van een door de WHO erkend gelekoorts-vaccinatie-centrum is vereist bij binnenkomst in een aantal gele koorts endemische gebieden, en als voorzorg in verschillende landen (Zuidoost-Azië) indien men vertrekt vanuit endemische gebieden (zie [LCR-landenlijst](#) en [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)). Uit een vaccinatiebewijs moet blijken dat de vaccinatie ten minste eenmaal en tenminste 10 dagen voor binnenkomst in het desbetreffende land is gegeven. (zie het [LCR-protocol 'Internationale verplichtingen'](#)).

Indien het vaccin om medische redenen niet toegediend kan worden, wordt een verklaring van contra-indicatie gegeven.

#### **Passieve immunisatie**

Niet van toepassing.

#### **Algemene preventieve maatregelen**

Wereldwijde surveillance via de WHO. Algemene vaccinatie van alle kinderen, zo mogelijk tegelijk met de mazelenvaccinatie, heeft in endemische gebieden de voorkeur. Muggenbestrijding is nuttig ter preventie van de stedelijke vorm. (Mona04, WHO03).

#### **Desinfectie**

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

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Gele koorts behoort tot de [meldingsplichtige ziekten uit groep C](#). Laboratorium en behandelend arts melden binnen 1 werkdag aan de [GGD](#). De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 3 dagen aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten. (IGZ00)

Meldingscriterium:

- Een persoon met koorts en
- tenminste 1 van de volgende 2 symptomen:
  - o Geelzucht
  - o Bloedingsneigingen
- 1 van de onderstaande laboratoriumcriteria:
  - aantonen van IgM of een viervoudige of grotere titerstijging voor gele koorts-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 twee of meer weken)
  - of
  - aantonen van gelekoortsvirus, antigeen of genoom in patiëntenmateriaal (weefsel, bloed of andere lichaamsvloeistof)
  - of
  - 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 (IHR).

### **Inschakelen van andere instanties**

Het European Network for the Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD: [www.enivd.de](http://www.enivd.de)) kan nuttig zijn voor het stellen van een vroege diagnose.<sup>11</sup>

### **Bronopsporing**

Niet van toepassing.

### **Contactonderzoek**

Niet van toepassing.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Er dienen maatregelen te worden genomen om accidenteel bloedcontact te vermijden. Er moet informatie worden verzameld over de reis en vaccinatioetoestand, ook van eventuele medereizigers.

### **Wering van werk, school of kindercentrum**

Wering is niet van toepassing omdat gele koorts niet van mens op mens overdraagbaar is.

# Profylaxe & Behandeling

## Profylaxe

Individuele muggenwering biedt onvoldoende bescherming. Specifieke antilichamen of interferon kunnen theoretisch nuttig zijn binnen enkele uren na besmetting en kunnen experimenteel als postexpositieprofylaxe dienen (bijvoorbeeld bij een laboratoriumbesmetting bij een niet-gevaccineerd persoon).

## Behandeling

Er bestaat geen antivirale behandeling; specifieke antilichamen, ribavirine en interferon hebben geen effect. Preventie van hypoglycemie, maagsonde, maagzuurremming, herstel van de vochtbalans, dopamine, plasmatransfusie, dialyse en behandeling van secundaire infecties worden aangeraden, maar schijnen weinig effect te hebben op de irreversibele aard van de pathofysiologische processen.<sup>4,12,13</sup>

## Historie

Gele koorts is het prototype van een virale hemorrhagische koorts, overgebracht door muggen (*Haemagogus* spp in Zuid-Amerika en *Aedes* spp in Afrika), en komt alleen voor in bepaalde tropische regio's van sub-Saharaans Afrika en Zuid-Amerika.<sup>1,2</sup> Het virus heeft in de loop van de wereldgeschiedenis enorme epidemieën veroorzaakt met vele doden en werd waarschijnlijk ten tijde van de grote slaventransporten vanuit West-Afrika in Amerika geïmporteerd.<sup>3,4</sup>

## Literatuur

1. Gershman M, Staples J. Yellow fever – Chapter 3. In: CDC Health Information for International Travel 2014: The Yellow Book Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014> (Bezocht dec. 2013); 2012.
2. Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *The Lancet infectious diseases* 2011;11:622-32.
3. Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. *Clinics in laboratory medicine* 2010;30:237-60.
4. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert review of vaccines* 2012;11:427-48.
5. Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, Staples JE. Incubation periods of Yellow fever virus. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;83:183-8.
6. WHO. Yellow fever in Africa and South America, 2011-2012. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations* 2013;88:285-96.
7. Quaresma JA, Pagliari C, Medeiros DB, Duarte MI, Vasconcelos PF. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Reviews in medical virology* 2013;23:305-18.
8. Monath TP. Yellow fever: an update. *The Lancet infectious diseases* 2001;1:11-20.
9. Ellis BR, Barrett AD. The enigma of yellow fever in East Africa. *Reviews in medical virology* 2008;18:331-46.



10. WHO. Yellow fever surveillance and outbreak response: revision of case definitions, October 2010. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations* 2010;85:465-72.
11. Colebunders R, Mariage JL, Coche JC, et al. A Belgian traveler who acquired yellow fever in the Gambia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;35:e113-6.
12. Chen LH, Hill DR, Wilder-Smith A. Vaccination of travelers: how far have we come and where are we going? *Expert review of vaccines* 2011;10:1609-20.
13. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral research* 2008;78:116-24.
14. Cobelens FGJ. Gele koorts vaccinatie en zwangerschap, *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1994; 138 (18): 920