



Virale hemorrhagische koorts - arenavirussen

Richtlijn



lassavirus juninvirus machupovirus

Samenvatting

Verwekker: *arenaviridae*

Besmettingsweg: contact met weefsels en lichaamsvloeistoffen van besmette mensen en dieren: via intacte huid en slijmvliezen en oraal.

Incubatietijd: 5-21 (meestal 9) dagen.

Besmettelijke periode: gedurende de gehele ziekteperiode.

Maatregelen: brononderzoek op indicatie, contactonderzoek, strikte isolatie, beschermende kleding, profylaxe.

Symptomen: deel asymptomatisch of mild. Acut, ernstig ziektebeeld. Koorts, myalgie en malaise. Braken, hoofdpijn, sufheid, buikpijn, diarree, icterus, hepatomegalie, splenomegalie, artralgie, lymfadenopathie, keelpijn en hoesten. Petechiën, ecchymosen, epistaxis, hematemesis en melena.

Versiebeheer

Vastgesteld LOI en Gezondheidsraad: december 2007.

Wijzigingen:

- November 2019: Onder Besmettingsweg: 'Seksuele transmissie is hierbij van groot belang' gewijzigd naar 'Ondanks dat lassavirus in semen aantoonbaar is, zijn er in de literatuur geen aanwijzingen dat seksuele transmissie voorkomt'.
- November 2019: incubatieperiode aangepast conform WHO
- Juli 2017: bijlage 1, ziekenhuizen die in aanmerking komen voor verwijzing, is vervallen.
- September 2011: de meldingsplicht is gewijzigd: virale hemorrhagische koortsen zijn met ingang van 1 oktober 2011 in groep A ingedeeld.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

De familie der Arenaviridae bestaat uit slechts één, gelijknamig genus: arenavirus. Er worden meer dan twintig species tot dit genus gerekend. Deze kunnen op grond van antigene homologie in twee groepen worden verdeeld: Oude Wereld- en Nieuwe Wereld-arenavirussen. Tot de eerste groep behoren LCM- en lassavirus. Junin-, machupo- en guanarivirus behoren tot de tweede groep, die ook bekend staat als Tacaribecomplex.

Arenaviruspartikels zijn pleiomorf, met een diameter van 50 tot 300 nm. Desondanks is de morfologie van deze virussen zeer karakteristiek: de virionen bevatten van de gastheer cel afkomstige ribosomen, die met de elektronenmicroscop zichtbaar zijn en een zanderige (L.

arena = zand) aanblik geven. Het genoom bestaat uit twee enkelstrengs-RNA-moleculen. Het nucleïnezuur heeft een uitzonderlijke polarisatie, die bekend staat als ambisens. De viruspartikels verlaten de gastheercel door zich af te splitsen van het celmembraan, waarbij een envelop wordt verkregen (Buch01, Pete04).

Pathogenese

Over het algemeen ontstaan infecties met arenavirussen door inademing van besmet materiaal dat afkomstig is van muizen of ratten. Aanvankelijk vindt replicatie van het virus in de meeste gevallen dan ook plaats in de longen en hilaire lymfklieren. Vervolgens verspreidt de infectie zich, voornamelijk naar andere parenchymateuze organen.

Macrofagen worden eveneens geïnfecteerd en spelen een belangrijke rol in de pathogenese: infectie leidt tot afgifte van grote hoeveelheden cytokinen en chemokinen, met uiteenlopende schadelijke gevolgen.

Vaatwandschade als direct gevolg van infectie van endotheelcellen speelt eveneens een belangrijke rol in het ziekteproces. Hoewel er in de geïnfecteerde organen omvangrijke virusreplicatie plaatsvindt, wordt bij autopsie vaak slechts zeer beperkte weefselnecrose gezien. Necrose van lymfklieren en de lymfoïde follikels in de milt wordt echter frequent gezien, en verklaart deels waarom een adequate immunrespons in veel gevallen niet op gang komt (Buch01, Schm02, Pete04).

Incubatieperiode

5 tot 21 dagen, meestal 9 dagen (Buch01, Char03, WHO05).

Ziekteverschijnselen

- Lassakoorts
- Argentijnse, Boliviaanse en Venezolaanse hemorragische koorts

Lassakoorts

Lassavirusinfectie heeft in ongeveer 10% van de gevallen een zeer ernstig beloop. Daarentegen verloopt bij 80% van de gevallen de infectie vrijwel symptomeloos. In de beginfase zijn koorts en algehele malaise meestal de enige symptomen. In de loop van enkele dagen nemen de klachten toe en worden symptomen zoals hoofdpijn, keelpijn, myalgie, hoesten, conjunctivale vaattekening, pijn op de borst, misselijkheid, braken, diarree en buikpijn gerapporteerd. Ulceratie van de buccale slijmvliezen, faryngitis en lymfadenopathie worden eveneens frequent gezien. Een specifiek ziektebeeld gekarakteriseerd door gegeneraliseerd oedeem, opgezet abdomen en bloedingen, wordt vaak bij kinderen tot een leeftijd van 2 jaar waargenomen.

Wanneer de ziekte mild verloopt, kan men in de regel vanaf de tweede week herstel verwachten. In ernstige gevallen verslechtert de toestand vaak in de loop van de tweede week. Symptomen zoals gezichtsoedeem, pleurale effusie, ascites, oligo-urie en hypotensie worden in deze fase vaak gezien. Bloedingen, met name van de slijmvliezen, zijn bij 10 tot 20% van deze patiënten aanwezig. Een verder infaust beloop van de infectie wordt gekenmerkt door symptomen zoals tremoren, epileptische insulpen, coma en shock.

Het totale sterftepercentage ten gevolge van lassavirusinfecties bedraagt 1 tot 2% (Mcco87b). Het sterftepercentage onder patiënten met een mild tot ernstig beloop van de ziekte bedraagt 15-25% wanneer geen specifieke antivirale therapie wordt toegediend. Tijdige behandeling met ribavirine reduceert de sterfte tot ongeveer 10% (Mcco86, Fram89, Baus01, Fish01).

In de convalescentieperiode treedt bij een kwart van de patiënten ernstig sensorineuraal gehoorverlies op, in sommige gevallen gepaard gaand met evenwichtsproblemen. Dit verschijnsel, waarvan de pathogenese waarschijnlijk berust op geïnduceerde auto-immuniteit, wordt eveneens bij asymptomatische lassavirusinfecties gezien. In ongeveer de helft van de gevallen treedt na verloop van tijd weer gehoorsherstel op (Mcco87a, Cumm90, CDC94, Rich03, Pete04, WHO05).

Argentijnse, Boliviaanse en Venezolaanse hemorrhagische koorts

Het opmerkelijke verschijnsel dat een deel van de infecties mild tot asymptomatisch verloopt, wordt ook bij Zuid-Amerikaanse arenavirussen gezien (Carb88). De klinische beelden van infecties met junin-, machupo- en guanarivirus komen sterk overeen. Ook hier begint de ziekte geleidelijk, met koorts, malaise en myalgie. Cervicale lymfadenopathie, lage rugpijn en conjunctivale vaattekening zijn bij meer dan de helft van de patiënten aanwezig. Op het palatum en in de orofarynx kan men in meer dan 80% van de gevallen een vesiculair of petechiaal enantheem aantreffen. Een petechiaal exantheem dat vooral in de axillae is gelokaliseerd, is bij ongeveer 30% van de patiënten aanwezig. Roodheid van het gelaat en bovenste deel van de romp wordt eveneens vaak gezien. Bloedingen, met name in de mondholte, worden bij ongeveer 15% van de patiënten geobserveerd.

Een ernstig beloop van de ziekte wordt gekenmerkt door het optreden van neurologische symptomen, capillaireleksyndroom, hypotensie en shock. Leukopenie en trombocytopenie zijn in meer dan 85% van de gevallen aanwezig. Het sterftepercentage is, wanneer geen specifieke behandeling wordt gegeven, 15-30%. Behandeling van Argentijnse hemorrhagische koorts met convalescentieserum reduceert het sterftepercentage echter sterk, tot ongeveer 1%. In de convalescentiefase komen zelden restafwijkingen voor (Enri94, Harr99, Maiz98, Pete04).

Natuurlijke immuniteit

Herstel van lassavirusinfectie is sterk afhankelijk van de cellulaire immuunrespons: de productie of toediening van antistoffen heeft een zeer beperkt effect op het beloop van de ziekte. Het doormaken van lassakoorts leidt tot een langdurige immuniteit (Buch01, Fish01). Infectie met LCM- en mopeiavirus, eveneens arenavirussen uit de Oude Wereld, leidt tot kruisimmuniteit tegen lassavirus (Berg06).

De humorale immuunrespons, in de vorm van antistofproductie, speelt een grote rol in het beloop van de afweerreactie tegen Zuid-Amerikaanse arenavirussen. Antistoffen kunnen 12 tot 30 dagen na aanvang van de ziekte worden aangetoond, wat gepaard gaat met de aanvang van klinisch herstel (Buch01, Char03).

Reservoir

De verschillende arenavirussen hebben elk één of een beperkt aantal muizen- of rattensoorten van de familie Muridae als natuurlijk reservoir. Oude Wereld-arenavirussen hebben een gastrelatie met de subfamilie Murinae, Nieuwe Wereld-arenavirussen met de subfamilie Sigmodontinae. Zo is lassavirus afhankelijk van *Mastomys natalensis*, junivirus van *Calomys musculinus* en *Calomys laucha*, machupovirus van *Calomys callosus* en guanarivirus van *Sigmodon alstoni* en *Zygodontomys brevicauda*. Het verspreidingsgebied van deze virussen is beperkt tot de habitat van de betreffende muizen of ratten (Keen83, Carb88, Fish01, Pete04).

De nauwe relatie van de arenavirussen met deze specifieke knaagdieren weerspiegelt een zeer oude co-evolutie (Bowe97). Infectie van deze knaagdieren leidt tot een vrijwel asymptomatisch, chronisch dragerschap waarbij het virus met de urine en uitwerpselen wordt uitgescheiden.

De overdracht van het virus binnen de knaagdierpopulaties vindt zowel via horizontale als verticale routes plaats (Fish01, Pete04).

Besmettingsweg

- Besmettingsbron
- Porte d'entrée

Besmettingsbron

In endemische gebieden ontstaan infecties over het algemeen door aerogeen of direct contact met urine of ontlasting van besmette knaagdieren (Maiz98, Bori02). Het West-Afrikaanse gebruik om knaagdieren zoals *Mastomys natalensis* te vangen ter consumptie is eveneens een belangrijke oorzaak van infecties (Rich03).

Argentijnse hemorrhagische koorts wordt frequent gezien bij landarbeiders tijdens de oogst. Deze infecties worden over het algemeen toegeschreven aan aerogene blootstelling, hetgeen plaats vindt wanneer geïnfecteerde knaagdieren in oogstmachines terecht komen (Char03).

Transmissie van persoon op persoon verloopt meestal door direct contact met lichaamsmaterialen en -vloeistoffen. Ondanks dat lassavirus in semen aantoonbaar is, zijn er in de literatuur geen aanwijzingen dat seksuele transmissie voorkomt. Overdracht van het virus kan in uitzonderlijke gevallen plaatsvinden via besmette gebruiksvoorwerpen.

Interhumane aerogene transmissie lijkt over het algemeen geen grote rol te spelen. Er zijn echter aerogene uitbraken gerapporteerd. De indexpatiënt vertoont in dergelijke gevallen vaak ernstige respiratoire symptomen (Bori02). Door middel van dierexperimenten is vast komen te staan dat de mate van besmettelijkheid van het virus, wanneer het per aerosol wordt verspreid, zeer groot is (Step84). Dit gegeven moet in acht worden genomen bij de verwerking van materiaal in het laboratorium en tijdens medische procedures waarbij aerosolen kunnen ontstaan (Char03, CDC05).

Porte d'entrée

Blootstelling van luchtwegen, slijmvliezen en huidlaesies aan infectieus materiaal kan leiden tot infectie (Bori02).

Besmettelijke periode

- Incubatieperiode
- Acute fase
- Convalescentieperiode

Incubatieperiode

Gedurende de incubatieperiode komt transmissie van arenavirusinfectie waarschijnlijk zeer zelden voor (Bori02, CDC05).

Acute fase

De patiënt is gedurende de gehele ziekteperiode besmettelijk (CDC05).

Convalescentieperiode

In een deel van de gevallen kunnen arenavirussen tot lange tijd in de convalescentieperiode persisteren in bepaalde weefsels en lichaamsvloeistoffen; men moet hierbij rekening houden met een termijn van 3 tot 4 maanden. Lassavirus kon tot meer dan 60 dagen na aanvang van de ziekte worden aangetoond in de urine. Spermamonsters bleken tot meer dan 3 maanden na het doormaken van de ziekte lassavirus te bevatten (Emon82, Fish01, Bori02, Rich03, WHO05). Langdurige persistentie van het virus in het centrale zenuwstelsel is waarschijnlijk eveneens mogelijk (Gunt01). Zowel lassavirus als Zuid-Amerikaanse arenavirussen kunnen in een deel van de gevallen tot enige tijd na herstel van de ziekte worden geïsoleerd uit bloedmonsters (Char03).

Besmettelijkheid

In de late fase van de ziekte, met name wanneer symptomen zoals braken, diarree, bloedingen en shock aanwezig zijn, is de besmettelijkheid van arenavirussen groot (CDC05).

Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Lassavirus](#) en [Diagnostisch Vademecum hemorrhagische koorts](#).

Microbiologische diagnostiek van virale hemorrhagische koorts

Diagnostiek van virale hemorrhagische koorts wordt verricht door middel van antigen-, antistof- en/of genoomdetectie. In Nederland wordt deze diagnostiek enkel uitgevoerd in het [WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses Erasmus MC](#), Afdeling Virologie, Rotterdam. Vooraankondiging en overleg over het type materiaal, de verpakking en de wijze van transport zijn noodzakelijk.

Diagnostiek naar arenavirusinfectie is mogelijk door middel van keeluitstrijk (PCR), neusuitstrijk (PCR), sputum (PCR), serum (serologie, PCR), feces (PCR) en urine (PCR).

Adres en telefoonnummer:

WHO Reference and Research Centre for Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses
Erasmus MC, Afdeling Virologie
Wytemaweg 80
3015 CN, Rotterdam
Tel: 010-7033431

Buiten kantooruren kunt u de dienstdoende viroloog bereiken via 010-7040704.

Overige microbiologische diagnostiek

Diagnostiek naar overige ernstige infectieziekten, zoals malaria tropica en bacteriële infecties, dient onmiddellijk, maar onder bioveiligheidsniveau 3, plaats te vinden. Virusisolatie is enkel geoorloofd onder bioveiligheidsniveau 4 (Viss02).

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Tot de risicogroep voor virale hemorrhagische koorts behoren personen met koorts (lichaamstemperatuur >38° C) die in een periode van 21 dagen hieraan voorafgaand mogelijk zijn blootgesteld aan besmetting: men heeft verbleven in een gebied waar één of meerdere van

deze virussen endemisch zijn (zie [Verspreiding in de wereld](#)) of men heeft anderszins mogelijk contact gehad met lichaamsmaterialen, -vloeistoffen of aerosolen van personen of dieren die waarschijnlijk besmet zijn met een van deze virussen (zie [Besmettingsweg](#)) (CDC05, Viss02).

Wanneer een persoon voldoet aan de hierboven beschreven criteria, dienen isolatiemaatregelen te worden genomen (zie [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#)). Men wordt tevens verzocht om een vooraankondiging te doen aan de GGD.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Lassakoorts leidt in de neonatale periode vrijwel zonder uitzondering tot sterfte. Wanneer bij jonge kinderen symptomen zoals algemeen oedeem, opgezet abdomen en bloedingen aanwezig zijn, is de prognose eveneens zeer slecht. Het sterftepercentage van overige ziektegevallen op kinderleeftijd is vergelijkbaar met dat van andere leeftijdscategorieën (Mcco87a, Mons87).

De sterftepercentages van lassakoorts zijn bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk (Mcco87a).

Verhoogd risico bij zwangerschap

Lassakoorts heeft een slechtere prognose wanneer er sprake is van zwangerschap, vooral wanneer deze is gevorderd tot het derde trimester. Bij vrouwen zonder zwangerschap en zwangere vrouwen in het derde trimester werden respectievelijk sterftepercentages van 13 en 30% geobserveerd. Het eindigen van de zwangerschap is gerelateerd aan verbetering van de maternale prognose (Pric88). Vergelijkbare bevindingen werden gerapporteerd ten aanzien van Zuid-Amerikaanse arenavirusinfecties (Buch01, Char03, Pete04).

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

- Lassakoorts
- Argentijnse hemorragische koorts
- Boliviaanse hemorragische koorts
- Venezolaanse hemorragische koorts

Lassakoorts

Het verspreidingsgebied van lassakoorts omvat grote delen van West-Afrika. De ziekte is endemisch in Guinea, Liberia, Sierra Leone en delen van Nigeria (WHO05). *Mastomys natalensis*, het natuurlijke reservoir van lassavirus, komt er in grote aantallen voor en leeft in en rond huizen. Tot 10% van het totale aantal febrile ziektebeelden dat in deze gebieden in de ziekenhuizen wordt gezien, wordt toegeschreven aan infectie met lassavirus. Binnen sommige gebieden bleek bijna 50% van de inwoners antistoffen tegen het virus te hebben (Mcco87b). Naar schatting vinden in totaal jaarlijks 300.000 besmettingen plaats, ongeveer 4.500 personen (1 tot 2%) overleven deze infectie niet (Fish01).

Argentijnse hemorragische koorts

Het verspreidingsgebied van *Calomys musculinus* en *Calomys laucha*, het natuurlijk reservoir van junivirus, bestaat uit bepaalde rurale gebieden in Argentinië. De ziekte wordt voornamelijk gezien bij landarbeiders in Centraal en Noord-Argentinië. Na de introductie van een effectief vaccin werd een sterke daling van het aantal besmette personen geobserveerd: voorheen ontwikkelden jaarlijks ongeveer 1100 personen de ziekte, momenteel worden er jaarlijks minder dan 100 infecties gezien (Maiz98, Pete04).

Boliviaanse hemorrhagische koorts

Het verspreidingsgebied van *Calomys callosus*, het natuurlijk reservoir van machupovirus, bestaat uit de tropische savanne in het noordoosten van Bolivia. Deze knaagdieren leven eveneens in en rond huizen (Kilg95, Pete04). Van 1959 tot 1962 werden er in totaal 470 patiënten gerapporteerd. Sindsdien is de incidentie van deze ziekte sterk afgenomen (CDC94).

Venezolaanse hemorrhagische koorts

Het verspreidingsgebied van *Zygodontomys brevicauda* en *Sigmodon alstoni*, het natuurlijk reservoir van guanarivirus, bestaat uit rurale gebieden in Venezuela. De habitat van deze knaagdieren bestaat over het algemeen uit velden, weiden en akkers, maar de dieren kunnen ook in en rond huizen worden aangetroffen (Pete04). In totaal zijn er sinds de eerste beschrijving van het virus, in 1989, tot 2003 ongeveer 200 infectiegevallen gerapporteerd (Char03).

Voorkomen in Nederland

In 2000 werd lassakoorts in Nederland vastgesteld bij een ernstig zieke man die kort daarvoor in Sierra Leone werkzaam was geweest als chirurg. In 1980 werd infectie met lassavirus serologisch vastgesteld bij een reeds herstelde reiziger uit Burkina Faso (Swaa02, Veld02, RIVM05b).

Preventie

Immunisatie

- Actieve immunisatie
- Passieve immunisatie

Actieve immunisatie

Er zijn verschillende vormen van vaccinatie tegen **lassakoorts** in ontwikkeling. Recent werden zeer goede resultaten beschreven in proefdiermodellen met non-humane primaten (Luka05, Geis05). Klinisch onderzoek is tot heden, juni 2007, echter niet gerapporteerd (Fish00, Fish01, Fish04).

Er bestaat een effectief vaccin tegen **Argentijnse hemorrhagische koorts** dat algemeen wordt gebruikt door landarbeiders. Dit levend verzwakte vaccin, dat bekend staat onder de naam Candid 1, bewerkstelligt bij meer dan 80% van de gevaccineerden beschermende immuniteit (Maiz98). Het gebruik ervan was aanvankelijk niet onomstreden: bij meerdere passages van het vaccinvirus in muizen en in *Calomys musculinus* werd terugval naar een grote mate van virulentie geobserveerd (Cont93).

Passieve immunisatie

Lassakoorts: toediening van convalescentieserum heeft geen reductie van sterfte tot gevolg (Mcco86, Fish01).

Argentijnse hemorrhagische koorts: toediening van convalescentieserum in een vroeg stadium van de ziekte leidt tot een zeer grote reductie van de sterfte. Wanneer deze behandeling binnen acht dagen na aanvang van de ziekte wordt gegeven bedraagt het sterftepercentage ongeveer 1% (Enri94).

Boliviaanse hemorrhagische koorts: toediening van specifiek convalescentieserum heeft hierbij waarschijnlijk eveneens een gunstig effect. Convalescentieserum is echter zeer beperkt beschikbaar doordat het aantal patiënten gering is en een georganiseerd

verzamelingsprogramma ontbreekt (Char03).

Algemene preventieve maatregelen

Algemene primaire preventie van arenavirusinfecties in endemische gebieden, bestaat uit het vermijden van contact met mogelijk infectieus materiaal, knaagdieren, knaagdierurine en -uitwerpselen. In de woonomgeving dienen deze dieren te worden bestreden. Het opruimen van nesten, dode dieren en uitwerpselen dient te gebeuren met gebruik van handschoenen en een desinfectans (Byrd00).

Zie tevens [Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten](#).

Desinfectie

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

Tijdens het uitvoeren van werkzaamheden waarbij men mogelijk in contact komt met infectieus materiaal, dient men beschermende kleding en handschoenen te dragen.

Maatregelen Meldingsplicht

Virale hemorrhagische koorts is een meldingsplichtige ziekte groep A.

Dit houdt in dat reeds bij het vermoeden van de ziekte dit terstond gemeld moet worden aan de [GGD](#). De GGD meldt telefonisch binnen 24 uur anoniem conform de Wet publieke gezondheid aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium

Een persoon met ten minste 1 van de volgende 2 symptomen:

- koorts;
- bloedingen die kunnen leiden tot multi-orgaan falen;

EN

ten minste 1 van de volgende 2 aanwijzingen:

- aantonen van het specifieke virus of aantonen van virusspecifiek antigeen met behulp van ELISA of antistoffen;
- minder dan 3 weken geleden nauw contact gehad met besmet materiaal of een persoon bij wie de infectie is vastgesteld.

Inschakelen van andere instanties

Men wordt verzocht om ook bij het vermoeden van virale hemorrhagische koorts contact op te nemen met de LCI (030-2747000) of de GGD.

Bronopsporing

Wanneer zich meerdere gevallen van virale hemorrhagische koorts voordoen binnen een kort tijdsbestek of wanneer deze ziekte wordt gezien bij een persoon die niet in een periode van 21 dagen hieraan voorafgaand in een van de endemische gebieden heeft verbleven, dient bronopsporing te worden verricht (CDC01).

Contactonderzoek

Er wordt contactonderzoek verricht door het betreffende ziekenhuis en de GGD. Alle personen die via de beschreven routes (zie [Besmettingsweg](#)) contact hadden met de patiënt dienen te worden aangemerkt als contacten. Contacten dienen te worden geïnventariseerd vanaf de eerste ziektedag van de patiënt.

Het is raadzaam reeds bij een verdenking van virale hemorrhagische koorts een contactlijst aan te leggen met laag- en hoogrisicocontacten.

Risicostatificatie vindt als volgt plaats (Swaa01, Crow02):

Incidenteel contact

Personen die zich in dezelfde ruimte hebben bevonden als de patiënt, maar geen direct contact hebben gehad. Voor deze personen zijn geen aanvullende maatregelen van kracht.

Laag risico

Huisgenoten die geen direct contact hebben gehad met infectieus materiaal, medisch personeel dat geen direct contact heeft gehad met infectieus materiaal of zich hierbij door middel van maatregelen adequaat heeft beschermd, vliegtuigpassagiers die in de onmiddellijke nabijheid van de patiënt hebben verbleven, etc. Gedurende een periode van 3 weken dienen deze personen tweemaal daags de lichaamstemperatuur te meten. Indien een temperatuur >38C wordt gemeten, dient men contact op te nemen met een hiertoe aangestelde afdeling ten behoeve van verdere evaluatie.

Hoog risico

Personen die direct contact hebben gehad met mogelijk besmet materiaal. Ook deze personen dienen gedurende een periode van 3 weken tweemaal daags de lichaamstemperatuur te meten. Deze personen dienen daarnaast dagelijks contact te onderhouden met de betrokken GGD of ziekenhuishygiënist. Er dient individuele evaluatie plaats te vinden door een internist-infectioloog ten aanzien van toediening van ribavirine als postexpositieprofylaxe.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

De volgende richtlijnen zijn van kracht wanneer een patiënt wordt verdacht van virale hemorrhagische koorts of wanneer deze ziekte is gediagnosticeerd:

- WIP-richtlijn [Virale hemorrhagische koorts](#);
- WIP-richtlijn [Strikte isolatie](#);
- LCHV-richtlijn [Ambulancediensten](#).

Beschermende kleding

- wegwerpoverall;
- mondneusmasker type FFP-2;
- oogbescherming;
- handschoenen;
- schoenbescherming;
- waterdichte schort.

Aanvullende maatregelen

- Arenavirussen kunnen gedurende lange tijd in de convalescentieperiode persisteren in bepaalde lichaamsmaterialen en -vloeistoffen. Het screenen van dergelijke materialen kan behulpzaam zijn bij het versoepelen van isolatiemaatregelen.
- De preventie van seksuele transmissie verdient speciale aandacht.
- Wanneer een patiënt ten gevolge van virale hemorrhagische koorts komt te overlijden dient

men contact op te nemen met de regionale inspecteur voor de gezondheidszorg, 070-3405979 of 06-57544811.

Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Op geleide van de besmettelijkheid van de patiënt kan wering van werk, school of kinderdagverblijf, ook na herstel van de ziekte, overwogen worden.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Wanneer een persoon mogelijk contact heeft gehad met infectieus materiaal, zoals omschreven in paragraaf [Besmettingsweg](#), dient men de volgende procedure te volgen (CDC05);

- onmiddellijk reinigen van het betreffende lichaamsoppervlak:
huid: wassen met ruime hoeveelheden water en zeep; hierbij moet worden voorkomen dat andere lichaamsdelen, met name slijmvliezen en conjunctivae, met het spoelwater in contact komen;
slijmvliezen en conjunctivae: spoelen met ruime hoeveelheden water of oogspoelvloeistof. Bij het spoelen van een oog moet worden voorkomen dat het andere oog met het spoelwater in contact komt.
- applicatie van een desinfectans wanneer dit mogelijk is;
- patiënt wordt met spoed verwezen naar een internist-infectioloog. Profylactische behandeling met ribavirine dient te worden overwogen.

Behandeling

- Lassakoorts
- Argentijnse hemorragische koorts
- Overige arenavirussen

Lassakoorts

Specifieke therapie van lassakoorts bestaat uit ribavirine (Boss04, CDC88, Char03). Toediening van dit middel leidt tot een sterke reductie van de sterfte. In een patiëntenpopulatie met een zeer ernstig beloop van lassakoorts, met een gebruikelijke sterfte van 55-76%, werd het sterftepercentage gereduceerd tot 5-9% wanneer binnen 6 dagen na het begin van de ziekte werd gestart met de behandeling. Wanneer in een later stadium werd gestart met ribavirine werd een sterfte van 26-47% geobserveerd (Mcco86).

Argentijnse hemorragische koorts

Toediening van convalescentieserum in een vroeg stadium van de ziekte is zeer effectief en reduceert het sterftepercentage tot ongeveer 1% (Maiz98). Toediening van ribavirine is eveneens geïndiceerd. In een gerandomiseerd klinisch onderzoek werd een sterftepercentage gezien van 12% wanneer werd behandeld met ribavirine; in een controlegroep, waarbij de patiënten een placebo kregen toegediend, stierf 40% (Enri94, Bori02, Boss04, Pete04).

Overige arenavirussen

Zowel toediening van specifiek convalescentieserum als toediening van ribavirine is geïndiceerd (Pete04, CDC94, Kilg97, Barr95).

Historie

Het eerste arenavirus, lymfocyttaire choriomeningitisvirus (LCM-virus), werd in 1933 in Saint Louis, in de Verenigde Staten, geïsoleerd (Arms34). Dit virus, waarvan de wereldwijd voorkomende muizensoorten *Mus musculus* en *Mus domesticus* het natuurlijk reservoir vormen,

is geassocieerd met aseptische meningitis en congenitale neurologische afwijkingen.

Verskillende arenavirussen veroorzaken hemorragische koorts: lassa-, junin-, machupo-, guararito-, sabiá- en whitewater-arroyovirus. De eerste vijf ziektebeelden staan respectievelijk bekend als lassakoorts, Argentijnse, Boliviaanse, Venezolaanse en Braziliaanse hemorragische koorts. Deze arenavirussen worden geclassificeerd onder bioveiligheidsniveau 4.

Er is tot op heden slechts een zeer beperkt aantal humane sabiá- en whitewater-arroyovirusinfecties gerapporteerd (Lisi94, Arms99, Byrd00, Buch01, Char03, Jahr03, Pete04) Om die reden worden in deze richtlijn enkel lassa-, junin-, machupo- en guararitovirus specifiek besproken.

Literatuur

- Armstrong C, Lillie RD. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep* 1934;49:1019-1027.
- Armstrong LR, Demby LM, Rainey PM, Russi MB, Khan AS, Fischer SH, et al. Management of a Sabia virus-infected patient in a US hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;3:176-82.
- Barry M, Russi M, Armstrong L, Geller D, Tesh R, Demby L, et al. Brief report: Treatment of a laboratory-acquired Sabiá virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:294-296.
- Bausch DG, Demby AH, Coulibaly M, Kanu J, Goba A, Bah A, et al. Lassa fever in Guinea: I. Epidemiology of human disease and clinical observations. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2001;4:269-81.
- Bergthaler A, Gerber NU, Merkler D, Horvath E, De la Torre C, Pinschewer DD. Envelop Exchange for the Generation of Live-Attenuated Arenavirus Vaccines. *PLoS Pathog.* 2006;2:e51.
- Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. *JAMA* 2002;287:2391-2405.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, et al. BICHAT guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Eurosurveillance* 2004;9:1-8.
- Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST. Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 1997;8:301-316.
- Buchmeier MJ, Bowen MD, Peters CJ. Arenaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, et al., editors. *Fields virology*. Vierde editie. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1635-1668.
- Byrd RG, Cone LA, Commes BC, Williams-Herman D, Rowland JM, Lee B, et al. Fatal illness associated with a New World arenavirus – California, 1999-2000. *MMWR* 2000;49:709-711.
- Carballal G, Videla CM, Merani MS. Epidemiology of Argentine hemorrhagic fever. *Eur J Epidemiol* 1988;4:259-274.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR* 1988;37:1-16.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International notes Bolivian hemorrhagic fever – El Beni department, Bolivia, 1994. *MMWR* 1994;50:943-946.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR* 2001;50:893-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for managing patients with suspected viral hemorrhagic fever in U.S. hospitals. May 19, 2005. Geraadpleegd op 10-11-2005.

- Charrel RN, De Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Research* 2003;57:89-100.
- Colebunders R, Van Esbroeck M, Moreau M, Borchert M. Imported viral haemorrhagic fever with a potential for person-to-person transmission: review and recommendations for initial management of a suspected case in Belgium. *Acta Clin Belg* 2002;57:233-40.
- College voor zorgverzekeraars. Diagnostisch kompas. Geraadpleegd 04-11-2005.
- Contigiani M, Medeot S, Diaz G. Heterogeneity and stability characteristics of Candid 1 attenuated strain of Junin virus. *Acta Virol* 1993;37:41-46.
- Crowcroft NS. Management of Lassa fever in European countries. *Eurosurveillance* 2002;7:50-52.
- Cummins D, McCormick JB, Bennett D, Samba JA, Farrar B, Machin SJ, et al. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. *JAMA* 1990;264:2093-6.
- Emond RTD, Bannister B, Lloyd G, Southee TJ, Bowen ETW. A case of Lassa fever: clinical and virological findings. *BMJ* 1982;285:1001-1002.
- Enria DA, Maiztegui JI. Antiviral treatment of Argentine hemorrhagic fever. *Antiviral Research* 1994;23:23-31.
- Fisher-Hoch SP, Hutwagner L, Brown B, McCormick JB. Effective vaccine for Lassa fever. *Journal of Virology* 2000;74:6777-6783.
- Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Towards a human Lassa fever vaccine. *Rev Med Virol* 2001;11:331-341.
- Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Lassa fever vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004;3:189-97.
- Frame JD. Clinical features of Lassa fever in Liberia. *Rev Infect Dis* 1989;11:S783-9.
- Geisbert TW, Jones S, Fritz EA, Shurtleff AC, Geisbert JB, Liebscher R, et al. Development of a new vaccine for the prevention of Lassa fever. *PLoS Med* 2005;2:e183.
- Gunther S, Weisner B, Roth A, Grewing T, Asper M, Drosten C, et al. Lassa fever encephalopathy: Lassa virus in cerebrospinal fluid but not in serum. *J. infect. Dis* 2001;184:345-9.
- Harrison LH, Halsey NA, McKee KT, Peters CJ, Oro JGB, Briggiler AM, et al. Clinical case definitions for Argentine hemorrhagic fever. *CID* 1999;28:1091-4.
- Jahrling PB, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG. Filoviruses and arenaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, et al., editors. *Manual of clinical microbiology*. Achtste editie. Washington DC: ASM Press, 2003: 1570-1582.
- Keenlyside RA, McCormick JB, Webb PA, Smith E, Elliott L, Johnson KM. Case-control study of *Mastomys natalensis* and humans in Lassa virus-infected households in Sierra Leone. *Am J Trop Med Hyg* 1983;32:829-37.
- Kilgore PE, Peters CJ, Mills JN, Rollin PE, Armstrong L, Khan AS. Prospects for the control of Bolivian hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 1995;1:97-100.
- Kilgore PE, Ksiazek TG, Rollin PE, Mills JN, Villagra MR, Montenegro MJ, et al. Treatment of Bolivian hemorrhagic fever with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis* 1997;24:718-22.
- Lisieux T, Coimbra M, Nasser ES, Burattini MN, de Souza LT, Ferreira I, et al. New arenavirus isolated in Brazil. *Lancet* 1994;343:391-2.
- Lukashevich IS, Patterson J, Carrion R, Moshkoff D, Ticer A, Zapata J, et al. A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia virus. *J Virol* 2005;79:13934-42.
- Maiztegui JI, McKee KT, Barrera Oro JGB, Harrison LH, Gibbs PH, Feuillade MR, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine Hemorrhagic fever. *J. infect. Dis* 1998;177:277-83.
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-6.
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, Johnson KM, O'Sullivan R, Smith ES. A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J. infect. Dis* 1987a;155:445-455.

- McCormick JB, Webb PA, Krebs JW, Johnson KM, Smith ES. A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever. *J. infect. Dis* 1987b;155:437-443.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, et al. Praktijkrichtlijn: Verzending en vervoer van biologische materialen bestemd voor humane of dierlijke diagnostiek. 2005.
- Monson MH, Cole AK, Frame JD, Serwint JR, Alexander S, Jahrling PB. Pediatric Lassa fever: a review of 33 Liberian cases. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36:408-15.
- Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus, Lassa virus, and the South American hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. Zesde editie. New York: Churchill Livingstone, 2004: 2090-98.
- Price ME, Fisher-Hoch SP, Craven RB, McCormick JB. A prospective study of maternal and fetal outcome in acute Lassa fever infection during pregnancy. *BMJ* 1988;297:584-7.
- Richmond JK, Baglolle DJ. Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences. *BMJ* 2003;327:1271-1275.
- Schmitz H, Kohler B, Laue T, Drosten C, Veldkamp PJ, Gunther S, et al. Monitoring of clinical and laboratory data in two cases of imported Lassa fever. *Microbes Infect.* 2002;4:43-50.
- Stephenson EH, Larson EW, Dominik JW. Effect of environmental factors on aerosol-induced Lassa virus infection. *Journal of Medical Virology* 1984;14:295-303.
- Swaan CM, Veldkamp PJ, Broek PJ van den, Wijnands S. Contactonderzoek bij een patiënt met Lassakoorts. *Infect Bull* 2001;12:223-7.
- Swaan CM, Broek PJ van den, Wijnands S, Steenbergen JE van. Management of viral hemorrhagic fever in the Netherlands. *Eurosurveillance* 2002;7:48-50.
- Veldkamp PJ, Schippers EF. Een man met fatale Lassa-koorts na een verblijf in Sierra Leone. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2201-2203.
- Visser LG, Schippers EF, Swaan CM, Broek PJ van den. Hoe te handelen bij een patiënt met aanwijzingen voor een besmettelijke virale hemorrhagische koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2183-2188.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Strikte isolatie. Januari 2001a.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Aërogene isolatie. Januari 2001b.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Hygiënische maatregelen bij virale hemorrhagische koortsen. Maart 2004a.
- Werkgroep Infectiepreventie (WIP). Infectiepreventie ten behoeve van de ambulancesector. April 2004b.
- World Health Organization (WHO). [Lassa fever](#). Fact sheet no. 179. Revised april 2005. Geraadpleegd 02-01-2006.