

# Gele koorts in Europa

Yellow fever in Europe

Drs. J. Baan<sup>1</sup>, dr. L. Slobbe<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

Vandaag de dag komt gele koorts in Europa alleen voor als importziekte bij individuele patiënten. Nog maar enkele eeuwen geleden vond nabij sommige Europese havensteden lokale transmissie van gele koorts plaats na import van besmette muggen vanuit Zuid-Amerika. De vector die voor verspreiding zorgt, de mug *Aedes aegypti*, was in deze periode ook in delen van Europa gevestigd. Tegenwoordig komt de mug weer voor in delen van Oost-Europa en op Madeira en is hernieuwde vestiging elders in Europa niet onmogelijk, gelet op de huidige klimaatomstandigheden.

Door de uitbraken in de periode 2016-2018 in Brazilië was een stijging waarneembaar van het aantal importgevallen van gele koorts in Europa. In Brazilië bestaat de vrees voor een overgang van de gebruikelijke jungle-transmissiecyclus naar een urbane transmissiecyclus. Dit kan aanleiding geven tot grootschalige epidemieën vanwege een hoge bevolkingsdichtheid en een in sommige steden relatief lage vaccinatiegraad. Voor reizigers naar een gebied waar gele koorts endemisch is, is vaccinatie geïndiceerd, tenzij hiervoor een contra-indicatie bestaat.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(4):129-38)

## SUMMARY

Nowadays, yellow fever in Europe only occurs as an imported disease in individual patients. Just a few centuries ago, local transmission of yellow fever took place in and around some European port cities, due to imported infected mosquitoes from South-America. The vector responsible for transmission, the mosquito *Aedes aegypti*, also lived in parts of Europe in those days. Currently, the mosquito has again colonised parts of eastern Europe and Madeira, but renewed colonisation in other parts of Europe seems possible due to the current climate conditions.

Due to the outbreaks during the period 2016-2018 in Brazil, an increase is noted in the number of imported cases of yellow fever in Europe. In Brazil, it is feared that a transition may occur from the usual jungle transmission cycle to an urban transmission cycle. This could lead to large-scale epidemics due to the high population density and relatively low vaccination rates in some cities. Vaccination is indicated for people who travel to an area where yellow fever is endemic, unless contraindication exists.

## INLEIDING

Tussen 2016 en 2018 waren uitbraken van gele koorts in grote delen van Brazilië. Gele koorts is een door muggen overgebrachte virale aandoening die endemisch is in Afrika (34 landen) en Centraal- en Zuid-Amerika (13 landen) (zie *Figuur 1* en *2* op pagina 130).<sup>1,2</sup> Op basis van Afrikaanse data werd gemodelleerd dat in Afrika in 2013 ongeveer 84.000-170.000

ernstige gevallen van gele koorts waren met 29.000-60.000 dodelijke slachtoffers tot gevolg.<sup>3</sup> Waarschijnlijk is echter sprake van een grote onderschatting van de incidentie, omdat deze getallen alleen berusten op passieve surveillance. In Zuid-Amerika is de incidentie altijd lager geweest; 90% van het totaal aantal gevallen doet zich voor in Afrika.<sup>1,4,5</sup> In andere delen van de wereld komt gele koorts alleen voor als import-

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, afdeling Inwendige Geneeskunde, <sup>2</sup>internist-infectioloog, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, beiden Erasmus MC, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. J. Baan, aios interne geneeskunde, afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, tel.: 010 704 07 04, e-mailadres: jannekebaan@gmail.com

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** *Aedes aegypti*, Europa, gele koorts, historie, importziekte, reizigers.

**Keywords:** *Aedes aegypti*, Europe, history, imported disease, travelers, yellow fever.

ONTVANGEN 27 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTTEERD 26 NOVEMBER 2018.



FIGUUR 1. Epidemiologie van gele koorts in Afrika.<sup>2</sup>

ziekte met geïsoleerde ziektegevallen. Het is wellicht verrassend om te beseffen dat lokale transmissie van gele koorts in Europa in de 18<sup>e</sup> en 19<sup>e</sup> eeuw herhaaldelijk is beschreven, in tegenstelling tot vandaag de dag.

Ten aanzien van de situatie in Brazilië bestaat bij de lokale autoriteiten de vrees voor een overgang van een jungle-transmissiecyclus naar een urbane transmissiecyclus (zie *Figuur 3*).<sup>6</sup> Een dergelijke overgang kan in de hand worden gewerkt als binnen de gebruikelijke jungle-transmissiecyclus een accidenteel humaan slachtoffer bij diens terugkeer in de stad onverhoopt wordt gestoken door de welbekende stadsmug *Aedes aegypti*. Behalve als vector van andere virale aandoeningen, zoals dengue, is deze muggensoort ook bekend als vector in de urbane transmissiecyclus van gele koorts. Wanneer dit zou optreden in stedelijke gebieden onder een bevolking met een, ondanks lokale inspanningen, nog altijd beperkte vaccinatiegraad, kan dit leiden tot veel slachtoffers. Na een grote vaccinatiecampagne, waarin tot mei 2018 ruim 13 miljoen mensen werden gevaccineerd, was de vaccinatiegraad in São Paulo namelijk nog altijd slechts 55,03%. Men ambieert echter een vaccinatiegraad van 95%. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie stagneert de lokale verspreiding bij een vaccinatiegraad hoger dan 80%.<sup>3,7</sup>

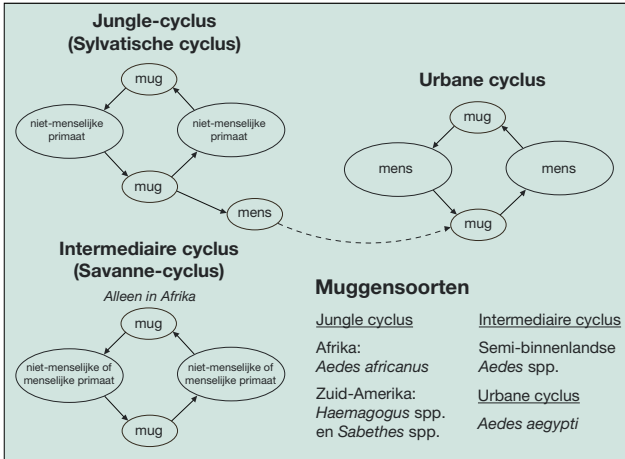


FIGUUR 2. Epidemiologie van gele koorts in Centraal- en Zuid-Amerika.<sup>2</sup>

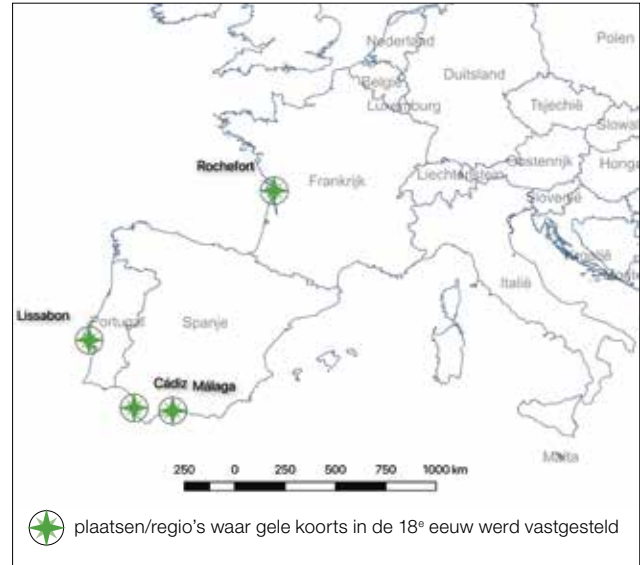
Dit artikel behandelt niet zozeer het ziektebeeld, maar bespreekt een aantal aspecten van de historie van gele koorts in Europa en biedt een overzicht van recente geïmporteerde gevallen.

## HISTORISCHE EPIDEMIOLOGIE IN EUROPA

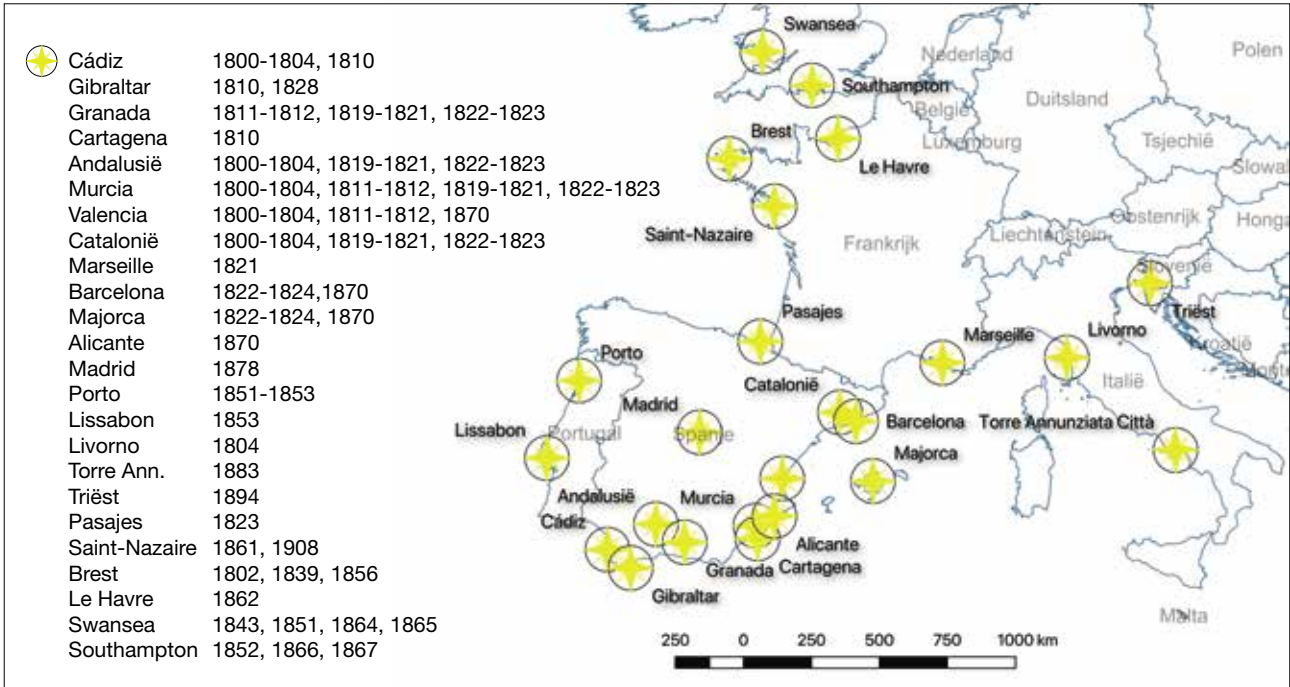
De eerste gedocumenteerde uitbraak van gele koorts vond plaats in 1494 op de Canarische eilanden.<sup>8</sup> In Zuid-Amerika werd pas in 1648 het eerste geval beschreven: in Yucatán, Mexico, aldus een Mayamanuscript. Verondersteld wordt dat gele koorts door de slavenhandel vanuit Afrika werd overgebracht naar Zuid-Amerika. Dit wordt ondersteund door fylogenetisch onderzoek dat aantoonde dat de Zuid-Amerikaanse virusstam meer verwant is aan de West-Afrikaanse stam dan aan de Centraal- en Oost-Afrikaanse stammen.<sup>9</sup> Door uitbreiding van de scheepvaart en het handelsverkeer bereikte het virus ook Europa en de Verenigde Staten in de periode 1700-1900.<sup>9</sup> In deze periode was in Europa de mug *A. aegypti* aanwezig, een van de vectoren voor de verspreiding van gele koorts. Hierdoor was het mogelijk dat ook lokale transmissie plaatsvond en grote uitbraken konden ontstaan. Zo werden in de periode 1700-1800 in Cádiz, Lis-



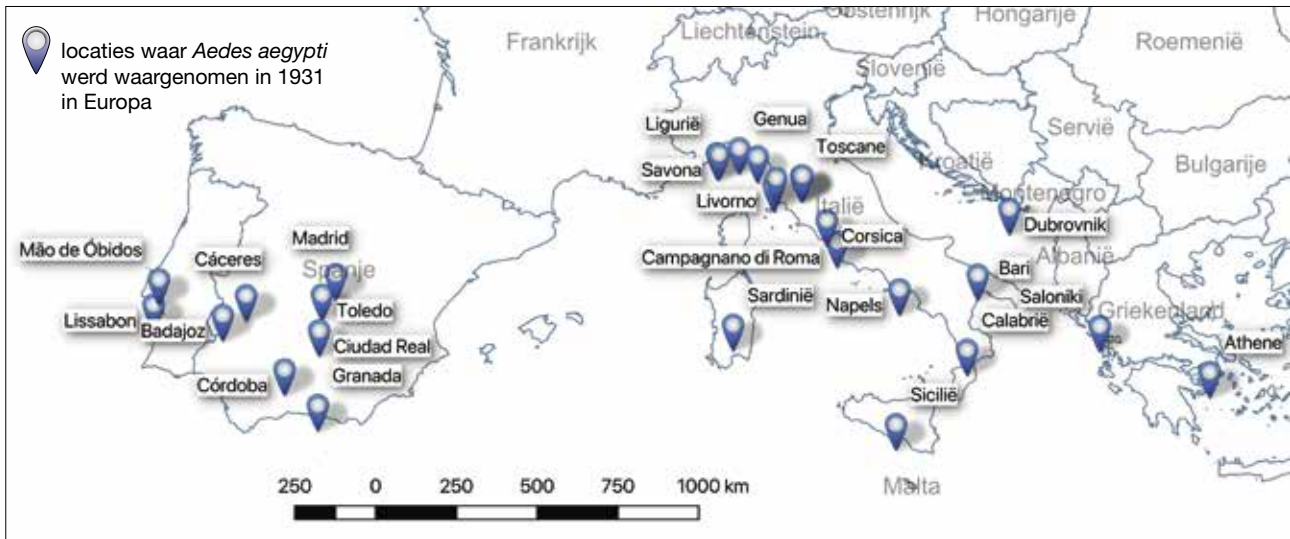
**FIGUUR 3.** Transmissiecycli van gele koorts. Er zijn 3 cycli beschreven, waarin verschillende muggen als vector kunnen dienen. Bij de jungle-transmissiecyclus fungeren apen als reservoir, bij de intermediaire cyclus betreft het ook mensen. In de urbane cyclus zijn mensen het reservoir geworden in dichtbevolkte gebieden. Dit is uitzonderlijk, maar kan wel grote epidemieën tot gevolg hebben.<sup>6</sup>



**FIGUUR 4.** Epidemiologie van gele koorts in Europa in de 18<sup>e</sup> eeuw. In Rochefort betrof dit slechts enkele gevallen. Het zuidelijke gebied toonde uitbraken in Lissabon en Málaga in 1723 en 1741, Cádiz werd herhaaldelijk getroffen (in 1700, 1730-1731, 1733-1734, 1764, 1780), met uitbreiding naar geheel Andalusië. Deze verspreiding naar de binnenlanden was te wijten aan aanwezigheid van *Aedes aegypti* in de zuidelijke landen, in tegenstelling tot de noordelijke landen.<sup>10</sup>



**FIGUUR 5.** Epidemiologie van gele koorts in Europa in de 19<sup>e</sup> eeuw. Herhaaldelijk vond in de zuidelijke steden verspreiding plaats van gele koorts naar de binnenlanden, onder andere naar Andalusië en Catalonië, met hoge sterftcijfers tot gevolg. In zowel Portugal, Italië en Spanje zijn herhaaldelijk uitbraken beschreven. De noordelijke havensteden Brest, Swansea, Southampton, Sint-Nazaire en Le Havre werden soms herhaaldelijk getroffen, maar daarbij werden maar enkele casus beschreven, zonder verdere uitbreiding. De verspreiding naar de binnenlanden in het zuiden in die periode lijkt gerelateerd te zijn aan het voorkomen van de mug *Aedes aegypti* als vector, dit in tegenstelling tot de landen in Noord-Europa.<sup>10</sup>



**FIGUUR 6.** Voorkomen van *Aedes aegypti* in Europa in 1931.<sup>10</sup>

sabon en Málaga regelmatig uitbraken van gele koorts beschreven, waarbij ook uitbreiding naar de binnenlanden plaatsvond (zie *Figuur 4* op pagina 131). In de 19<sup>e</sup> eeuw vonden eveneens herhaaldelijk uitbraken plaats, die vaak te herleiden waren tot import in en nadien verspreiding vanuit de grote havensteden (zie *Figuur 5* op pagina 131).

In 1819-1821, 1822 en 1824 werden Andalusië, Granada, Murcia en Catalonië getroffen. Bij deze laatste lokale uitbraken overleden ruim 300.000 mensen. In 1822-1824 kende Barcelona een grote uitbraak, waarbij meer dan 80.000 mensen besmet raakten en van wie 20.000 overleden. In 1870 trof gele koorts opnieuw enkele grote Spaanse havensteden, waaronder opnieuw Barcelona, Alicante, Valencia en Majorca. Ook in steden in het binnenland, waaronder Madrid, vielen slachtoffers. In 1850 en 1860 werden meerdere Portugese havensteden getroffen, waaronder Porto en Lissabon. Ook Italië kende enkele grotere uitbraken. In 1804 stierven in Livorno naar schatting 1.000 mensen. Verder zijn slachtoffers gerapporteerd in 1883 in Torre Annunziata en in 1894 te Triëst.

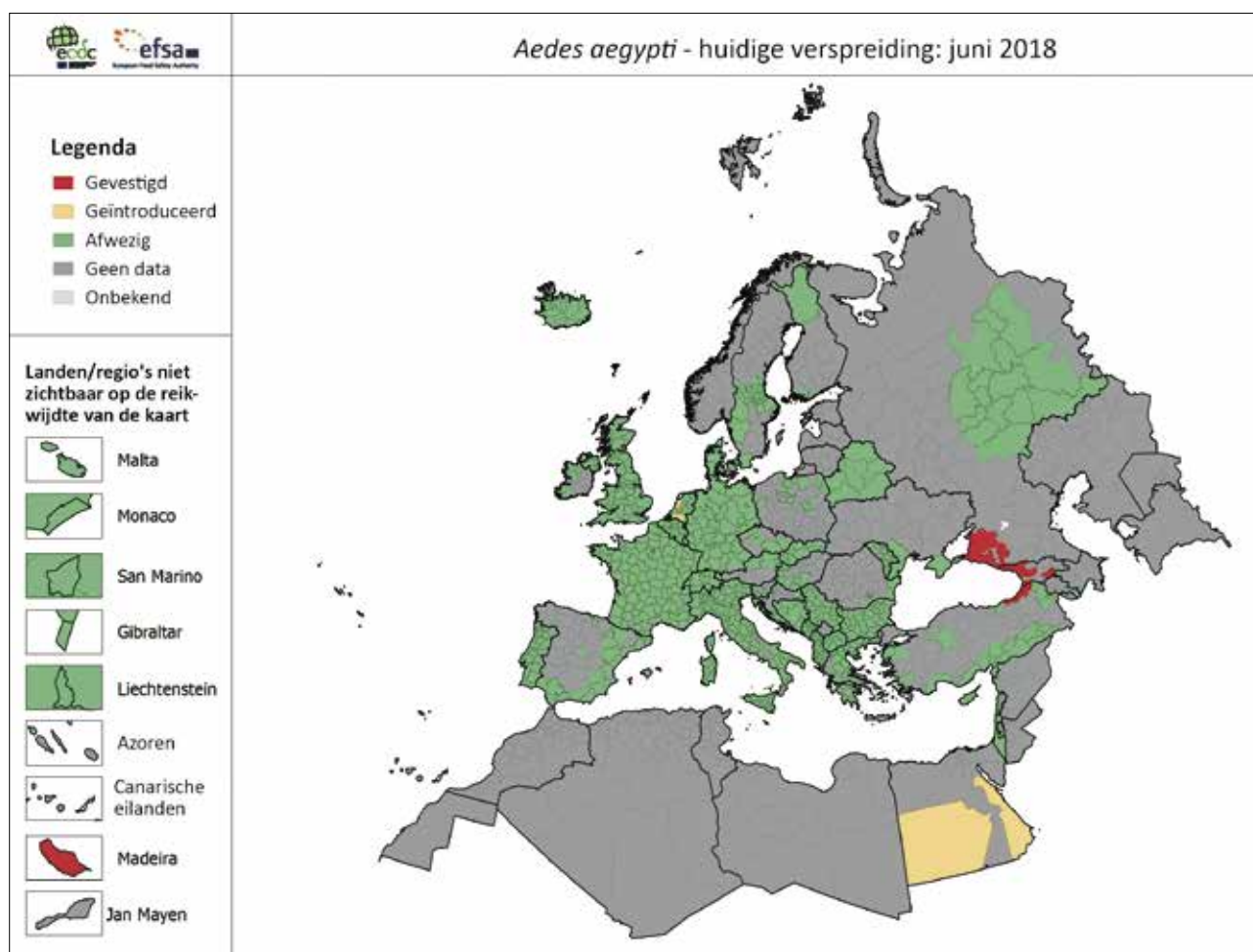
Pas vanaf 1800 werd ook in verschillende noordelijker gelegen Europese landen gele koorts beschreven, op Rochefort na, dat al in 1694 werd aangedaan. Herhaaldelijk werden slachtoffers gedocumenteerd in Swansea, Southampton, Brest, Marseille, Le Havre en Saint-Nazaire, al gaf dit geen aanleiding tot lokale verspreiding. *Figuur 6* illustreert waar *A. aegypti* voorkwam in 1931, waarbij een verband lijkt te bestaan tussen de aanwezigheid van epidemieën en de mug in zuidelijk Europa, en de gebieden waar destijds lokale transmissie optrad. Dit staat in schril contrast met Engeland en Frankrijk, waar *A. aegypti* niet voorkwam. Pas na 1900 werd de mug ook in Griekenland gesignaleerd, iets wat voor zover bekend echter niet tot lokale uitbraken heeft geleid.<sup>10,11</sup>

De angst voor verspreiding van niet in Europa voorkomende infectieuze aandoeningen, waaronder gele koorts, is een van de redenen geweest dat sinds de 19<sup>e</sup> eeuw de vanuit endemische gebieden binnenkomende schepen een tijd lang in quarantaine werden gehouden. Quarantaine (afgeleid van het Italiaanse 'quarante giorni', 40 dagen) werd in de 14<sup>e</sup> eeuw voor het eerst opgelegd door Italiaanse kuststeden aan binnenvarende schepen die afkomstig waren uit gebieden waar de pest heerste. Alvorens de bemanning toe te staan hun schip te verlaten, dienden de betreffende schepen eerst 40 dagen voor anker te blijven liggen zodat duidelijk werd of er wel of geen gezondheidsproblemen aan boord waren.<sup>10-12</sup>

### **AEDES AEGYPTI**

Inmiddels is *A. aegypti* grotendeels uit Europa verdwenen, waarmee het gevaar voor lokale transmissie is geminimaliseerd. Ongetwijfeld speelt de inzet van pesticiden als dichloordifenyiltrichloorethaan in en rond broedplaatsen van de mug halverwege de 20<sup>e</sup> eeuw hierbij een belangrijke rol.<sup>11</sup> Uit een inventarisatie via het VectorNet-project door de European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en de European Food Safety Authority blijkt dat *A. aegypti* nog endemisch voorkomt in een klein gedeelte van Rusland, Georgië, Turkije en op Madeira (gegevens van juni 2018). In 2012 was er een uitbraak van dengue op Madeira, verspreid via *A. aegypti*. Voor zover bekend is verspreiding van gele koorts in Europa via *A. aegypti* sinds de 19<sup>e</sup> eeuw niet meer beschreven.<sup>13</sup>

In Nederland werd *A. aegypti* aangetroffen in een tweetal provincies (zie *Figuur 7*).<sup>14</sup> De meeste muggen werden gedetecteerd in de gemeente Haarlemmermeer. Hoogstwaarschijnlijk waren ze meegelift met een internationaal transportvliegtuig. In 2017 werd *A. aegypti* aangetroffen in



FIGUUR 7. Voorkomen van *Aedes aegypti* in Europa in juni 2018.<sup>38</sup>

Moerdijk door de import van banden uit gebieden waar de mug endemisch voorkomt.<sup>15</sup> Al eerder bewees de mug ook tijdens winters met temperaturen van -20°C te kunnen overleven. Door de huidige klimaatomstandigheden lijkt een herintroductie van de mug in Nederland niet onmogelijk.<sup>4,11</sup> Overigens dient *A. aegypti* niet te worden verward met *A. albopictus*, de Aziatische tijgermug, bekend van het meeliften naar Nederland via bijvoorbeeld ‘lucky bamboo’. De kleine Europese uitbraken van chikungunya in Frankrijk en Italië waren het gevolg van transmissie via de laatstgenoemde mug. Transmissie van gele koorts door *A. albopictus* onder natuurlijke omstandigheden is echter nog niet beschreven.<sup>16</sup>

**GELE KOORTS IN EUROPA: HUIDIGE SITUATIE**  
**IMPORTGEVALLEN**

Pas in 1979 werden in Europa voor het eerst sinds 1900 weer 2 gevallen beschreven van geïmporteerde gele koorts. Beide patiënten hadden de ziekte opgelopen tijdens een bezoek aan Senegal.<sup>17</sup> Waarom vanaf 1900 tot 1979 geen

importgevallen zijn beschreven, kan wellicht deels worden verklaard doordat sinds de jaren 40 van de vorige eeuw een vaccin beschikbaar is. Het is echter onbekend sinds wanneer dit vaccin werd gebruikt in Europa.<sup>18</sup> Wat ongetwijfeld ook heeft meegespeeld zijn bestrijdingsmiddelen zoals DEET en projecten gericht op het uitroeien van muggen die een rol spelen in de transmissiecyclus.<sup>5,18</sup> Ook ‘reporting bias’ is aannemelijk.

In de periode 1979-2018 zijn voor zover bekend 16 gevallen beschreven. In *Tabel 1* op pagina 134-135 staan enkele kenmerken van de verschillende casus weergegeven, zoals het land van besmetting, klinische symptomen, laboratoriumafwijkingen, relevante diagnostische bevindingen, de vaccinatiestatus en de uitkomst van de infectie.<sup>17,19-29</sup>

Opvallend is dat 6 van de 16 importgevallen plaatsvonden in 2018, in tegenstelling tot de 10 bekende gevallen in de voorgaande 38 jaar. De toename van importgevallen in het afgelopen jaar (alle gevallen afkomstig uit de populaire toeristische regio’s Minas Gerais, São Paulo en Rio de Janeiro) wordt hoofdzakelijk verklaard door de destijds om zich heen grijpende uitbraak van gele koorts in Brazilië sinds 2016.<sup>25</sup>

**TABEL 1.** Overzicht van de bekende importgevallen van gele koorts in Europa sinds 1900.

Jaar en maand van presentatie	Leeftijd, geslacht, nationaliteit	Plaats van diagnose	Gebied van vermoedelijke infectie	Voorgeschiedenis	Symptomen / Klachten	Laboratorium-uitslagen	Diagnose gele koorts	Vaccinatiestatus	Uitkomst
1979	42, man, Frans <sup>7</sup>	Frankrijk	Senegal	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	niet gevaccineerd	overleden
1979	25, man, Frans <sup>7</sup>	Frankrijk	Senegal	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	niet gevaccineerd	overleden
1985	27, vrouw, Nederlands <sup>7</sup>	Nederland	Guinee-Bissau, Gambia, Senegal	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	niet gevaccineerd	hersteld
1988	37, vrouw, Spaans <sup>19</sup>	Nouakchott, Mauritanië	niet beschreven, gereisd in Mali, Mauritanië, Niger en Burkina Faso	blanco	koorts, spierpijn, braken, hoofdpijn, algehele zwakte, donkere urine, insulten, oligurie, coma, milde bloedingen	nierfalen, leverfalen, diffuse intravasale stolling	serologie positief (hoge IgM-titer)	gevaccineerd (5 jaar voor infectie)	hersteld
1996	53, man, Zwitsers <sup>7</sup>	Zwitserland	Brazilië	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	niet gevaccineerd	overleden
1999	39, man, Duits <sup>20, 21</sup>	Frankfurt/Berlijn, Duitsland	Nationaal Park Comoë, Ivoorkust	blanco	koorts, spierpijn, rillingen, malaise, zwakte, artralgie, misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, icterus, hematemesis, encefalopathie, coma	nierfalen, leverfalen, ernstige stollingsstoornissen	PCR-positief (bloed)	beweerde te zijn gevaccineerd	overleden
2001	47, vrouw, Belgisch <sup>22, 23</sup>	Ottignies, België	Serekunda, Gambia	ziekte van Crohn waarvoor colostomie, geen immuun-suppressiva	koorts, spierpijn, rillingen, hoofdpijn, rugpijn, zwakte, diarree met bloed, misselijkheid, keelpijn, icterus, insulten, anurie, gastro-intestinale bloeding	nierfalen, leverfalen, trombocytopenie	RT-PCR positief (plasma)	niet gevaccineerd	overleden

2016	60, man, Frans <sup>24,25</sup>	Cajamarca, Peru	Peruaanse jungle, Peru	onbekend	geen informatie	geen informatie	geen informatie	geen informatie	niet gevaccineerd	overleden
2017-2	27, man, Deens <sup>24,26</sup>	La Paz, Chili	Amazonebekken, Bolivia	onbekend	passend bij gele koorts	geen informatie	geen informatie	geen informatie	niet gevaccineerd	hersteld
2017-3	Eind 20, vrouw, Nederlands <sup>27</sup>	Groningen, Nederland	Paramaribo / Brownsberg, Suriname	obesitas	koorts, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid, encefalopathie	leverfalen, stollingsstoornissen	RT-PCR positief (serum)	RT-PCR positief (serum)	niet gevaccineerd	hersteld
2018-1	46, man, Nederlands <sup>28</sup>	Rotterdam, Nederland	Mairiporã, São Paulo, Brazilië	onbekend	koorts, spierpijn, hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree	hepatitis	RT-PCR positief (bloed, plasma, urine)	RT-PCR positief (bloed, plasma, urine)	niet gevaccineerd	hersteld
2018-1	42, vrouw, Frans <sup>28</sup>	Brazilië - Parijs, Frankrijk	Minas Gerais, Brazilië	onbekend	koorts	hepatitis, neutropenie, trombocytopenie	RT-PCR positief (bloed)	RT-PCR positief (bloed)	niet gevaccineerd	hersteld
2018-2	34, man, Roemeens <sup>28</sup>	Boekarest, Roemenië	Ilha Grande, Rio de Janeiro, Brazilië	onbekend	koorts, spierpijn, huiduitslag, encefalopathie	nierfalen en leverfalen	PCR positief (bloed, plasma, urine)	PCR positief (bloed, plasma, urine)	niet gevaccineerd	hersteld
2018-2	44, man, Zwitsers <sup>28</sup>	Zürich, Zwitserland	Ilha Grande, Rio de Janeiro, Brazilië	onbekend	koorts, artralgie, petechiën, diarree	nierfalen, leverfalen	PCR positief (bloed)	PCR positief (bloed)	niet gevaccineerd	overleden
2018-2	33, man, Duits <sup>28</sup>	Groot-Brittannië	Ilha Grande, Rio de Janeiro, Brazilië	onbekend	koorts, malaise, misselijkheid, geelzucht, hepatomegalie	nierfalen, leverfalen en trombocytopenie	RT-PCR positief (urine, serum)	RT-PCR positief (urine, serum)	niet gevaccineerd	overleden
2018-3	Onbekend, vrouw, Tsjechisch <sup>29</sup>	Tsjechië	Rio de Janeiro, Salvador en Chapada, Brazilië	onbekend	koorts, malaise, influenza-achtige symptomen, icterus	hepatitis, leukopenie, trombocytopenie	PCR positief (bloed), serologie positief	PCR positief (bloed), serologie positief	niet gevaccineerd	hersteld

Sinds 1 juli 2016 tot en met 30 juni 2018 zijn in totaal 2.034 gevallen gerapporteerd, met 676 dodelijke slachtoffers tot gevolg.<sup>7,30</sup> De vaccinatiegraad in en rond diverse grote steden is nog altijd beperkt, ondanks maatregelen om die te verbeteren. Hierdoor bestaat het risico op een nog grotere epidemie als de transmissiecyclus wijzigt van jungle- naar urbane transmissie. In de zomer van 2018 werd in het Erasmus MC de diagnose gele koorts vastgesteld bij een Nederlandse reiziger. Hij had de ziekte opgelopen tijdens een verblijf in Mai-riporã, een stad in de buitengebieden van São Paulo. Deze casus heeft de regionale en landelijke nieuwsberichten in Brazilië gehaald, omdat de patiënt zich naar eigen zeggen niet buiten de stad had begeven. Mogelijk was de besmetting dus het gevolg van een urbane transmissiecyclus, wat uiteindelijk niet het geval bleek.<sup>3,16,27,31</sup>

Wat verder opvalt aan de Europese importgevallen van gele koorts is dat bijna alle reizigers ongevaccineerd waren, ondanks een verblijf in landen waar preventieve vaccinatie wordt aanbevolen. Slechts bij 2 reizigers leek dit anders. De in *Tabel 1* op pagina 134-135 genoemde Spaanse vrouw bleek te beschikken over een geldig internationaal certificaat van vaccinatie. In haar geval leek geen sprake van een immuundeficiëntie. Daarnaast was een fout-positieve testuitslag op basis van kruisreactie met andere flavivirussen niet aannemelijk.<sup>17</sup> Een veronderstelling is dat het toegediende vaccin niet onder de juiste omstandigheden is bewaard, waardoor het zijn effectiviteit (deels) had verloren. De 39-jarige Duitse man (zie *Tabel 1* op pagina 134-135) beweerde gevaccineerd te zijn, maar achteraf wordt aangenomen dat hij 'Gelbsucht', het Duitse woord voor hepatitis, heeft verward met 'Gelbfieber' (gele koorts), aangezien zijn vaccinatie melding maakt van vaccinatie tegen hepatitis B.<sup>18</sup>

### 'CASE FATALITY RATE'

De 'case fatality rate' van de Europese importgevallen van gele koorts is aanzienlijk, maar in lijn met de in de literatuur beschreven sterfte. Van de 16 reizigers overleden er 8 (50%). De beschreven 'case fatality rate' in Zuid-Amerika ligt met 57% overigens hoger dan in Afrika, waar een 'case fatality rate' beschreven is van ongeveer 20%.<sup>16</sup> Naast 'reporting bias' zijn mogelijke verklaringen een verschil in virulentie van voorkomende virusstammen of een genetisch verschil in de gevoeligheid voor gele koorts onder de bevolking van beide continenten.<sup>33,34</sup> Gele koorts kent 1 serotype met 7 genotypen: 5 Afrikaanse en 2 Zuid-Amerikaanse. In West-Afrika worden, in vergelijking met Oost- en Centraal-Afrika, meer gevallen met gele koorts beschreven. Dit wordt verklaard door het circuleren van met name genotype 1. Verschillen in besmettelijkheid en virulentie tussen de verschil-

lende genotypen van gele koorts worden hiervoor verantwoordelijk gehouden.<sup>35</sup> Verder is bekend dat de 'case fatality rate' onder de Kaukasische bevolking 6,8 keer hoger is ten opzichte van de niet-Kaukasische bevolking, ongeacht het betreffende genotype, leeftijd, geslacht en sociaaleconomische status.<sup>36</sup>

### JUISTHEID DIAGNOSE

Naast de onbetwistbare gevallen van geïmporteerde gele koorts zijn er gevallen waarin achteraf sprake bleek van een fout-positieve diagnose. Als voor de diagnostiek louter gebruik wordt gemaakt van serologie is kruisreactiviteit met andere flavivirussen, zoals dengue, de bekendste oorzaak. Een gerichte virusneutralisatietest en het verrichten van serologisch onderzoek voor andere flavivirussen kunnen uitsluitel geven.<sup>16</sup>

Het is overigens niet denkbeeldig dat er importgevallen zijn geweest waarbij de diagnose nooit formeel is vastgesteld. Sinds 1995 bestaat vanuit de International Society of Travel Medicine met steun van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) het GeoSentinel-surveillancenetwerk, waarin wereldwijd 63 centra in 29 landen participeren en data worden verzameld over reisgerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Data na 1995 zullen om die reden een stuk vollediger zijn. Daarnaast verzamelen instanties als de CDC, ECDC en de International Society for Infectious Diseases (via ProMED-mail) gegevens over uitbraken.

### VACCINATIE

Sinds 1932 is een vaccin beschikbaar met een levend verzwakt virus, stam 17D, gekweekt op kippenembryo's.<sup>16,36</sup> Conform de protocollen van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing bestaat een indicatie voor vaccinatie bij reizigers naar endemische gebieden en bij reizigers naar landen die gelekoortsvaccinatie verplicht hebben gesteld. Vaccinatie kan worden overwogen voorafgaand aan de start van een behandeling met immuunsuppressiva, omdat na de start hiervan vaccinatie in het algemeen gecontra-indiceerd is en dit dus tot problemen kan leiden bij een eventueel toekomstig bezoek aan een endemisch gebied. Omstreeks 90% van de gevaccineerden ontwikkelt neutraliserende antilichamen binnen 10 dagen na vaccinatie, dit percentage kan oplopen naar 99% na 30 dagen.<sup>5,37</sup> Het vaccin is geregistreerd voor reizigers in de leeftijd tussen 9 maanden en 60 jaar. Absolute contra-indicaties zijn een leeftijd jonger dan 6 maanden, een ernstige allergie voor kippeneieren, thymusdisfunctie, (ernstige) afweerstoornissen (waaronder bij patiënten met hiv en een CD4+-getal lager dan 200/mm<sup>3</sup>) of gebruik van maraviroc.<sup>16</sup> Relatieve contra-indicaties zijn primovaccinatie bij een leeftijd van



## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Toename van scheepvaart- en handelsverkeer is een belangrijke reden dat gele koorts in de 18<sup>e</sup> en 19<sup>e</sup> eeuw kon worden geïmporteerd in Europa. Hierbij zorgde de lokale aanwezigheid van de *Aedes aegypti*-mug als vector voor lokale transmissie met een substantieel aantal slachtoffers.
- 2** In Europa komt gele koorts tegenwoordig alleen voor als importziekte; preventieve vaccinatie bij bezoek aan een endemisch gebied is derhalve van groot belang, tenzij hiervoor contra-indicaties bestaan.
- 3** Sinds 2016 is er een lokale uitbraak van gele koorts in Brazilië, waarbij meer dan 2.000 gevallen beschreven zijn met een 'case fatality rate' van 32%. Wanneer onverhoopt een urbane transmissiecyclus ontstaat, kan het aantal slachtoffers aanzienlijk oplopen.

ouder dan 60 jaar of kinderen tussen 6-9 maanden, zwangerschap, het geven van borstvoeding of het hebben van bepaalde afweerstoornissen of multiple sclerose.<sup>16</sup> Ten aanzien van de relatieve contra-indicaties geldt in het algemeen dat vaak weinig data beschikbaar zijn over de veiligheid en effectiviteit, maar dat een verhoogd risico op vaccinatiegeïnduceerde ernstige bijwerkingen is aangetoond of wordt verondersteld. Bij ouderen is aangetoond dat de kans op vaccin-gerelateerde ernstige bijwerkingen verhoogd is.<sup>38</sup> De 2 voornaamste zijn 'yellow fever vaccine-associated neurologic disease' en 'yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease', die beide een ernstig beloop kunnen hebben.<sup>37,38</sup> Aangezien steeds meer oudere en immuungecompromiteerde personen op reis gaan, is een individuele afweging van de risico's van het al dan niet gevaccineerd op reis gaan naar een gebied waar gele koorts endemisch is van groot belang. Soms zal reizen naar een endemisch gebied moeten worden afgeraden. In het geval van een contra-indicatie om te vaccineren, kan een verklaring worden meegegeven, zodat afreizen naar een land waar vaccinatie tegen gele koorts verplicht is vaak toch mogelijk is.<sup>16</sup> Voorheen werd aanbevolen na 10 jaar te revaccineren, maar op basis van aanvullende data wordt inmiddels levenslange immuniteit verondersteld bij immunocompetente personen.<sup>3,16</sup> Het bespreken van uitzonderingsgroepen hierop valt buiten het kader van dit artikel.

## CONCLUSIE

Al sinds eeuwen komen in Europa gevallen voor van uit endemische gebieden geïmporteerde gele koorts. Omdat *A. aegypti* ooit endemisch was in zuidelijke delen van Europa kon dit in die gebieden aanleiding geven tot lokale transmissie, terwijl importgevallen in de landen waar deze mug niet voorkwam, beperkt bleven tot sporadische casus. Inmiddels komt *A. aegypti* nog maar beperkt voor in Europa, hoewel niet valt uit te sluiten dat dit in de toekomst anders zal zijn.

In 2018 viel een stijging van importgevallen van gele koorts waar te nemen, iets wat was terug te voeren op een grote uitbraak in delen van Brazilië die was begonnen in 2016. Ter plaatse bestaat de vrees dat veel slachtoffers kunnen vallen wanneer de gebruikelijke jungle-transmissiecyclus wijzigt naar een urbane transmissiecyclus, mede door een beperkte vaccinatiegraad in een aantal grote steden. Voor reizigers is vaccinatie voor bezoek aan een endemisch gebied essentieel, mits contra-indicaties ontbreken.

## REFERENTIES

1. World Health Organization. Yellow fever. Beschikbaar via: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>.
2. Landelijk coördinatiecentrum reizigersadviesing Nederland. Epidemiologie van gele koorts in Afrika en Centraal- en Zuid-Amerika. Kaarten aangevraagd september 2018.
3. World Health Organization. A global strategy to Eliminate Yellow fever Epidemics 2017–2026. Genève: World Health Organization; 2018.
4. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, et al. Yellow fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med* 2014;11:e1001638.
5. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol* 2015;64:160-73.
6. Centres for Disease Control and Prevention. Transmission of yellow fever virus. Beschikbaar via: <https://www.cdc.gov/yellowfever/transmission/index.html>.
7. Ministério da Saúde Brasil. Monitoramento do período sazonal da febre amarela Brasil. Beschikbaar via: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/09/Informe-FA.pdf>.
8. Augustin G. History of yellow fever. Published by Searcy & Pfaff Ltd, 1909.
9. Roukens AH, Visser LG. Het risico van gele koorts voor reizigers. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1815-20.
10. Hoffmann JM. De geschiedenis van gele koorts en dengue in Europa. *Ned Tijdschr Geneesk* 1931;75:5384-90.
11. Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro Surveill* 2010;15:pii=19509.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Quarantine and isolation; histo-

- ry of quarantine. Beschikbaar via: <https://www.cdc.gov/quarantine/history-quarantine.html>.
13. Seixas G, Jupille H, Yen P-S et al. Potential of *Aedes aegypti* populations in Madeira island to transmit dengue and chikungunya viruses. *Parasit Vectors* 2018;11:509.
  14. European Centre for Disease Prevention and Control. Mosquito maps. Beschikbaar via: <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps>.
  15. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. Gelekoortsmug. Beschikbaar via: <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/muggen-knuten-en-teken/gelekoortsmug>.
  16. LCI-richtlijn Gele koorts. Beschikbaar via: <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/gele-koorts>.
  17. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002;34:1369-78.
  18. Monath TP. Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. *Bull Soc Pathol Exot* 2006;99:341-7.
  19. Nolla-Salas J, Saballs-Radresa J, Bada JL. Imported yellow fever in vaccinated tourist. *Lancet* 1989;2:1275.
  20. Teichmann D, Grobusch MP, Wesselmann HA, et al. Haemorrhagic fever from the Cote d'Ivoire. *Lancet* 1999;354:1608.
  21. Kiehl W. Suspected case of haemorrhagic fever confirmed as yellow fever in Germany. *Euro Surveill* 1999;3:pii=1350.
  22. Colebunders R, Mariage JL, Coche JC, et al. A Belgian traveler who acquired yellow fever in the Gambia. *Clin Infect Dis* 2002;35:e113-6.
  23. Colebunders R. Imported case of confirmed yellow fever detected in Belgium. *Euro Surveill*. 2001;5:pii=2058.
  24. European Centre for Disease Prevention and Control. Yellow fever among travellers returning from South America. Beschikbaar via: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/14-03-2017-RRA-Yellow%20fever,%20Flaviviridae-Suriname,%20Southern%20America.pdf>.
  25. RPP Noticias. Turista de nacionalidad francesa fallece con fiebre amarilla. Beschikbaar via: <http://rpp.pe/peru/cajamarca/turistas-de-nacionalidad-francesa-fallece-con-fiebre-amarilla-noticia-988532>.
  26. Herriman R. Bolivia: Danish tourist is 1st yellow fever case in 10 years. Beschikbaar via: <http://outbreaknewstoday.com/bolivia-danish-tourist-1st-yellow-fever-case-10-years-56575/>.
  27. Wouthuyzen-Bakker M, Knoester M, Van den Berg P, et al. Yellow fever in a traveller returning from Suriname to the Netherlands. *Euro Surveill*. 2017;22:30488.
  28. Hamer DH, Angelo K, Caumes E, et al. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:340-1.
  29. International Society of Travel Medicine. GeoSentinel Alerts. Beschikbaar via: <http://myistm.istm.org/memberonlyresources/geosentinelalerts>.
  30. Ministério da Saúde Brasil. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2017/2018. Beschikbaar via: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/maio/18/Informe-FA-26.pdf>.
  31. Gershman MD, Staples JE. Yellow fever. Beschikbaar via: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>.
  32. Blake LE, Garcia-Blanco MA. Human genetic variation and yellow fever mortality during 19th century U.S. epidemics. *mBio* 2014 Jun 3;5:doi: 10.1128/mBio.01253-14.
  33. Mutebi J-P, Barrett AD. The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect* 2002;4:1459-68.
  34. Tomori O. Yellow fever in Africa: public health impact and prospects for control in the 21st century. *Biomedica* 2002;22:178-210.
  35. Porter R. *Geschiedenis van de geneeskunde*. Gent: Academia Press; 2010.
  36. Staples JE, Gershman MD, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-27.
  37. Dalm VA. De immuungecompromitteerde reiziger naar de tropen: een goede voorbereiding. *Ned Tijdschr Dermatol Vener* 2014;24:102-7.
  38. European Centre for Disease Prevention and Control. *Aedes aegypti* - current known distribution: June 2018. Beschikbaar via: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-june-2018>.