



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – GELE KOORTS

Basistekst LCI/Gr 12.2017

Vlaamse versie: 03.2019

Inhoudstafel

1.	ALGEMEEN	4
2.	ZIEKTE	4
2.1	Pathogenese	4
2.2	Incubatieperiode	4
2.3	Ziekteverschijnselen	4
2.3.1	Differentiaal diagnostiek	5
2.4	Verhoogde kans op ernstig beloop	5
2.5	Immunitet	6
3.	DIAGNOSTIEK	6
3.1	Verwekker	6
3.2	Diagnostiek	6
4.	BESMETTING	7
4.1	Reservoir	7
4.2	Besmettingsweg	7
Direct	7	
Indirect/aerogeen		7
4.3	Besmettelijke periode	7
4.4	Besmettelijkheid	7
5.	DESINFECTIE	8
6.	VERSPREIDING	8
6.1	Risicogroepen	8
6.2	Verspreiding in de wereld	8
6.3	Voorkomen in België	9
7.	BEHANDELING	9
8.	PRIMAIRE PREVENTIE	9
8.1	Immunisatie	9
8.1.1	Actieve immunisatie	9
8.1.2	Passieve immunisatie	12
8.2	Algemene preventieve maatregelen	12
9.	MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	12
9.1	Bronopsporing	12
9.2	Contactonderzoek	13
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	13
9.4	Profylaxe	13
9.5	Wering van werk school of dagverblijf	13

10.	OVERIGE ACTIVITEITEN	13
10.1	Meldingsplicht	13
10.2	Inschakelen van andere instanties	13
10.3	Andere protocollen en richtlijnen	14
10.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	14
10.5	Literatuur	14
10.5.1	Referenties LCI basistekst Nederland	14
10.5.2	Referenties bij Vlaamse wijzigingen	16
•	WU, J. T., PEAK, C. M., LEUNG, G. M. AND LIPSITCH, M. (2016) 'FRACTIONAL DOSING OF YELLOW FEVER VACCINE TO EXTEND SUPPLY: A MODELING STUDY', LANCET, DECEMBER 1, PP. 2904–2911.	17

1. ALGEMEEN

In een Maya-manuscript uit de 17e eeuw wordt voor het eerst een uitbraak van gele koorts 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 gele koorts-vaccins.

2. ZIEKTE

2.1 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).

2.2 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).

2.3 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 multi-orgaanfalen 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).

2.3.1 Differentiaal 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. Een infectie met gele koorts virus kan gecompliceerd worden door een bacteriële sepsis of pneumonie.

Tabel 1. Stadia van gele koorts-infectie			
	1. Infectiefase	2. Remissie	3. Intoxicatiefase
Duur	3-6 dagen	2-24 (max. 48) uur (niet altijd aanwezig)	3-8 dagen (aanwezig bij 15-25% van de symptomatische infecties)
Symptomen	koorts, hoofdpijn, spierpijn, lage rugpijn, misselijk, malaise, uitputting, duizeligheid, rode conjunctivae, rode tong, relatieve bradycardie (=teken van Faget), uitzonderlijk ook geelzucht	-	hoge koorts ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), 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
Laboratorium	leukopenie met relatieve neutropenie, lichte stijging ASAT en ALAT (ASAT > ALAT), albuminurie, creatinine, bilirubine normaal of licht verhoogd, hemoglobine normaal	-	leukocytose, trombocytopenie, $\uparrow\uparrow$ ASAT en ALAT (>100 x normaalwaarde), albuminurie, $\uparrow$ creatinine, hypoglykemie, acidose, $\uparrow$ stollingstijd, $\uparrow$ protrombine tijd, $\downarrow$ factor II, V, VII, IX, X, $\downarrow$ hemoglobuline
Infectie/immunologie	viremie aanwezig	-	viremie meestal afwezig, antilichamen meestal aanwezig

2.4 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).

2.5 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).

3. DIAGNOSTIEK

3.1 VERWEKKER

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

Het gele koorts-virus 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).

3.2 DIAGNOSTIEK

Diagnostiek naar infecties met gele koorts virus is gebaseerd op een combinatie van moleculair en serologisch onderzoek. Tijdens de eerste fase kan het genoom van gele koortsvirus door middel van PCR-onderzoek in bloed worden aangetoond. Er zijn aanwijzingen dat het virus langer gedetecteerd kan worden in urine (Reusken *et al.*, 2017; Barbosa *et al.*, 2018). Na de acute fase is viraal-RNA niet meer aantoonbaar in bloed (Chen 2016). In deze fase zijn IgM-antistoffen echter vrijwel altijd aantoonbaar in serum. Als bij een patiënt enkel IgM- en nog geen IgG-antistoffen gevonden worden 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.

Het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor gele koorts is het [Instituut voor Tropische Geneeskunde](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/west_nile_virus_arbovirussen/default.aspx) - – Laboratorium voor Klinische Biologie
https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/west_nile_virus_arbovirussen/default.aspx
Kronenburgstraat 43/3
2000 Antwerpen
Dr. M. Van Esbroeck,
T 03 247 64 45

4. BESMETTING

4.1 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 (transovariële overdracht) epidemiologisch van belang omdat het virus tijdens het droge seizoen in de eitjes kan overleven (Ellis 2008).

4.2 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). 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).

4.3 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.

4.4 BESMETTELIJKHEID

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

5.Desinfectie

(zie Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)

6. VERSPREIDING

6.1 RISICOGROEPEN

Elke ongevaccineerde reiziger naar een gebied in [Afrika](#) of [Zuid-Amerika](#) waar gele koorts voorkomt loopt risico. Het risico is het hoogst tijdens een uitbraak.

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.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Het gele koorts virus 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 omringende 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 gele koortsvirus over te dragen, echter de

vectorcompetentie onder natuurlijke omstandigheden wordt beïnvloed door een groot aantal factoren, waaronder temperatuur (Amraoui 2016).

In Nederland zijn in 2017 en 2018 drie importgevallen van gelekoortsinfectie gemeld, geïnfecteerd in Suriname, Brazilië en Gambia/Senegal. Het laatste geval voor deze twee meldingen dateert uit 1985.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In België werd het laatste geval van gele koorts geregistreerd in 2002 (Colebunders *et al.*, 2002). Het laatste geval daarvoor dateert uit 1960.

7. 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 lijken 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- α) 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). Voor de behandeling is overleg met een specialist in het Instituut voor Tropische Geneeskunde aanbevolen.

8. PRIMAIRE PREVENTIE

8.1 IMMUNISATIE

Gele koorts-vaccinatie 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 WHO](#). Zie ook hieronder bij punt “Actieve immunisatie”.

8.1.1 Actieve immunisatie

8.1.1.1 Samenstelling

Het gele koorts-vaccin bevat levend verzwakt virus, stam 17D, gekweekt op kippenembryo's.

8.1.1.2 Risicogroepen, (contra-)indicaties, bijwerkingen en interacties

Indicaties:

- > reizigers naar gele koorts endemische gebieden (zie ITG);
- > reizigers naar gebieden waar gelekoortsvaccinatie verplicht is (zie ITG en <https://www.who.int/ith/ith-country-list.pdf>);

- > 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 kippeneiwit-allergie;
- > thymusdysfunctie;
- > (ernstige) afweerstoornissen (waaronder hiv met CD4 <200/mm³).

Relatieve contra-indicaties:

- > primovaccinatie ≥60 jaar;
- > kind ≥6 en <9 maanden;
- > zwangerschap (theoretisch, nadeel nooit aangetoond);
- > borstvoeding bij zuigeling (drie meldingen van niet fatale encefalitis bij zuigeling <6 weken) (WHO 2010);
- > bepaalde afweerstoornissen (zoals hiv met niet-onderdrukte virusreproductie of CD4 200-500/mm³);
- > 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:

- > gelijktijdige toediening van ander levend verzwakt virusvaccin vermindert de respons (Goujon et al. 2017; Camacho et al. 2015; Nascimento Silva et al. 2011); op dit moment wordt een minimum interval van vier weken geadviseerd. Bij onvoldoende tijd kan dit interval ingekort worden tot 7 dagen of zelfs korter, aangezien er geen aanwijzingen zijn dat dit de respons vermindert.

Mogelijk lagere antistofrespons bij:

- > hiv (ongeacht aantal CD4-cellen) (Avelino-Silva *et al.*, 2016)
- > zwangerschap (maar niet bij accidentele vaccinatie rond de conceptie) (Suzano 2006);

- > gelijktijdige toediening van een ander levend verzwakt virusvaccin (aangetoond voor BMR) (Camacho et al. 2015, Nascimento Silva 2011). Een recente Franse studie vond non-responders bij gelijktijdige toediening, maar niet bij een interval van 24u – 27dagen (Goujon et al. 2017) terwijl Michel et al. geen verschil in response tussen gelijktijdige toediening of een interval van 1-28 dagen vond (Michel et al., 2015)
- > ernstige ondervoeding (Brown 1966);
- > kinderen < 9 maanden (waarschijnlijk ten gevolge van BMR-interactie) (Camacho et al., 2015);
- > gebruik van interferon;
- > personen die ná de gelekoortsvaccinatie een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan.

8.1.1.3 Doseringsschema

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

8.1.1.4 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). Meer dan 10 jaar na een eenmalige vaccinatie heeft 92% nog een positieve titer; bij personen met een afweerstoornis is dit 77% (Lindsey et al., 2018). 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)(Wieten et al., 2016). Vanaf 1 juli 2016 is ook het certificaat van gele koorts-vaccinatie levenslang geldig. Er is echter discussie over de levenslange bescherming na een dosis (Campi-Azevedo et al., 2016).

Revaccinatie wordt wel aangeraden:

- > bij een nieuw risico (volgende reis) bij vaccinatie tijdens een zwangerschap, bij een interval van <28 dagen met een ander levend vaccin, en bij personen die ná de gele koorts vaccinatie een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan.
- > na het bereiken van 2 jaar voor kinderen die voor 24 maanden gevaccineerd werden
- > elke 10 jaar (of titercontrole) in geval van vaccinatie tijdens hivinfectie (ongeacht het aantal CD4-cellen) of andere afweerstoornissen, bij laboratoriumwerkers die met wild type gele koorts werken en bij verblijf in hyperendemisch gebieden (de rode gebieden op de gele koorts-kaarten) of een gebied met een uitbraak.

8.1.1.5 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).

8.1.1.6 Bijzonderheden

In België mag het vaccin alleen in de geregistreerde gele koortsvaccinatiecentra (Travel Clinics) toegediend worden. Vaccinatie moet conform specifieke regels geregistreerd worden in het 'Internationaal Bewijs van

inenting of Profylaxe'. Bij contra-indicaties voor vaccinatie kan een geregistreerd gele koortsvaccinatiecentrum een verklaring medische contra-indicatie gele koortsvaccin meegeven.

8.1.1.7 Toekomstige ontwikkelingen

Om vaccintekort bij een grote uitbraak te voorkomen, worden dosisbesparende technieken gebruikt (Monath 2015)(Wu *et al.*, 2016)(Vannice, Wilder-Smith and Hombach, 2018). 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). De WHO stelt dat 0,1 ml, intradermaal toegediend, gedurende 12 maanden bescherming biedt. Een recente studie toonde 8 jaar na eenmalige vaccinatie met doses variërend van 31 IE – 27.476 IE geen verschil in antistof titers (de Menezes Martins *et al.*, 2018).

8.1.2 Passieve immunisatie

Is niet van toepassing. Er zijn geen klinische gegevens over de werkzaamheid van preventieve toediening van immunoglobulines. In België gebruikte immunoglobulines bevatten bovendien geen of nauwelijks antistoffen tegen gele koorts.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

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

- > Draag kleding die armen, benen en voeten bedekt. Draag eventueel met insecticide (permethrine) geïmpregneerde kleding.
- > Smeer alle niet bedekte lichaamsdelen in met een insectenwerend middel (repellent), maar vermijd contact met de slijmvliezen (ogen, mond), wondjes of eczeem. Zorg dat u geen plekjes vergeet en was uw handen na gebruik. Was het product eventueel af als u in een muggenvrije ruimte blijft. DEET, (P)icaridine, IR3535 en Citrionol zijn werkzame repellents. Zie voor meer informatie : <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NREPELLENTS.pdf>
- > Zorg voor muggenvrije kamers:
 - o muggengaas voor ramen, verluchtingsgaten en airconditioning openingen
 - o insecticide spuitbus of elektrisch verwarmde plaatjes: ofwel in een goed afgesloten kamer terwijl u er niet in verblijft ofwel tijdens het verblijf met een goede ventilatie
 - o airconditioning; een lage temperatuur in een afgesloten ruimte vermindert de kans op muggenbeten, maar werkt niet voldoende zodat de overige maatregelen even goed nodig zijn
- > Slaap onder een geïmpregneerd muskietennet. Hang het muskietennet boven het bed en stop de randen onder de matras in. Gebruik voor jonge kinderen speciale, stijvere muskietennetten.

9. MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

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

9.1 BRONOPSPORING

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

9.2 CONTACTONDERZOEK

Niet van toepassing.

9.3 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.

9.4 PROFYLAXE

Geen.

9.5 WERING VAN WERK SCHOOL OF DAGVERBLIJF

Niet van toepassing.

10. OVERIGE ACTIVITEITEN

10.1 MELDINGSPLICHT

Gele koorts behoort tot de meldingsplichtige ziekten.

Meldingscriterium:

Een persoon met koorts

EN

ten minste één van de volgende twee symptomen:

- > geelzucht;
- > veralgemeende bloedingen;

EN

één van de onderstaande laboratoriumcriteria:

- > aantonen van gele koortsvirus, antigeen of genoom in patiëntmateriaal (weefsel, bloed of andere lichaamsvloeistof);
- > 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 2 of meer weken);

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

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Niet nodig.

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

<https://www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/gele-koorts-vaccinatie>

10.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

10.5 LITERATUUR

10.5.1 Referenties LCI basistekst Nederland

- 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. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-europe-april-2017>.
- 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.

- 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, Adjukiewicz 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, Verdiere 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, Segaert 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, Papaioordanou 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.

- 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/.

10.5.2 Referenties bij Vlaamse wijzigingen

- Avelino-Silva, V. I., Miyaji, K. T., Mathias, A., Costa, D. A., de Carvalho Dias, J. Z., Lima, S. B., Simoes, M., Freire, M. S., Caiaffa-Filho, H. H., Hong, M. A., Lopes, M. H., Sartori, A. M. and Kallas, E. G. (2016) 'CD4/CD8 Ratio Predicts Yellow Fever Vaccine-Induced Antibody Titers in Virologically Suppressed HIV-Infected Patients.', *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 71(2), pp. 189–95.
- Barbosa, C. M., Di Paola, N., Cunha, M. P., Rodrigues-Jesus, M. J., Araujo, D. B., Silveira, V. B., Leal, F. B., Mesquita, F. S., Botosso, V. F., Zanotto, P. M. A., Durigon, E. L., Silva, M. V. and Oliveira, D. B. L. (2018) 'Yellow fever virus RNA in urine and semen of convalescent patient, Brazil', *Emerging Infectious Diseases*, 24(1), pp. 176–178.
- Camacho, L. A. B., Freire, M. da S., Leal, M. da L. F., Maia, M. de L. de S., Martins, R. M., Sato, H. K., Fernandes, G. C., de Castro, I. P., Ribeiro, J. G. L., Lemos, J. C., de Barros, E. O. M., de Barros, E. O. M., Yoshida, A. M. Y., Igushi, T., Leitão, M. B., Batista, M., Barros, M. da C., Emilia, N., Paganini, E., Nascimento, M., da Silva, N., Pereira, S. de F., Renoirer, E. I. M., Rocha, M. F., Galdino, M. A., Barbosa, L. de M. M. and Costa, Z. G. A. (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', *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(6), pp. 771–780.
- Campi-Azevedo, A. C., Costa-Pereira, C., Antonelli, L. R., Fonseca, C. T., Teixeira-Carvalho, A., Villela-Rezende, G., Santos, R. A., Batista, M. A., Campos, F. M., Pacheco-Porto, L., Melo Júnior, O. A., Hossell, D. M. S. H., Coelho-dos-Reis, J. G., Peruhype-Magalhães, V., Costa-Silva, M. F., de Oliveira, J. G., Farias, R. H., Noronha, T. G., Lemos, J. A., von Doellinger, V. dos R., Simões, M., de Souza, M. M., Malaquias, L. C., Persi, H. R., Pereira, J. M., Martins, J. A., Dornelas-Ribeiro, M., Vinhas, A. de A., Alves, T. R., Maia, M. de L., Freire, M. da S., Martins, R. de M., Homma, A., Romano, A. P. M., Domingues, C. M., Tauil, P. L., Vasconcelos, P. F., Rios, M., Caldas, I. R., Camacho, L. A. and Martins-Filho, O. A. (2016) 'Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination', *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 12(2), pp. 491–502.
- Colebunders, R., Mariage, J. -L., Coche, J. -Ch., Pirenne, B., Kempinaire, S., Hantson, P., Van Gompel, A., Niedrig, M., Van Esbroeck, M., Bailey, R., Drosten, C. and Schmitz, H. (2002) 'A Belgian Traveler Who Acquired Yellow Fever in The Gambia', *Clinical Infectious Diseases*, 35(10), pp. e113–e116.
- Domingo, C., Charrel, R. N., Schmidt-Chanasit, J., Zeller, H. and Reusken, C. (2018) 'Yellow fever in the diagnostics laboratory review-article', *Emerging Microbes and Infections*. Springer US, 7(1).
- Lindsey, N. P., Horiuchi, K. A., Fulton, C., Panella, A. J., Kosoy, O. I., Velez, J. O., Krow-Lucal, E. R., Fischer, M. and Staples, J. E. (2018) 'Persistence of yellow fever virus-specific neutralizing antibodies after vaccination among US travellers', *Journal of Travel Medicine*, 25(1), pp. 1–6.
- de Menezes Martins, R., Maia, M. de L. S., de Lima, S. M. B., de Noronha, T. G., Xavier, J. R., Camacho, L. A. B., de Albuquerque, E. M., Farias, R. H. G., da Matta de Castro, T. and Homma, A. (2018) 'Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study', *Vaccine*. The Authors, 36(28), pp. 4112–4117.
- Michel, R., Berger, F., Ravelonarivo, J., Dussart, P., Dia, M., Nacher, M., Rogier, S., Moua, D., Sarr, F. D., Diop, O. M., Sall, A. A. and 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*. Elsevier Ltd, 33(20), pp. 2301–2306.
- Reusken, C. B. E. M., Knoester, M., GeurtsvanKessel, C., Koopmans, M., Knapen, D. G., Bierman, W. F. W. and Pas, S. (2017) 'Urine as sample for molecular diagnosis of natural yellow fever infections-Manuscript', *Journal of Clinical Microbiology*, (August), pp. 3294–3296.

- Vannice, K., Wilder-Smith, A. and Hombach, J. (2018) 'Fractional-Dose Yellow Fever Vaccination — Advancing the Evidence Base', *New England Journal of Medicine*, 379(7), pp. 603–605. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1807117>.
- Wieten, R. W., Jonker, E. F. F., Van Leeuwen, E. M. M., Remmerswaal, E. B. M., Ten Berge, I. J. M., De Visser, A. W., Van Genderen, P. J. J., Goorhuis, A., Visser, L. G., Grobusch, M. P. and De Bree, G. J. (2016) 'A single 17D yellow fever vaccination provides lifelong immunity; characterization of yellow-fever-specific neutralizing antibody and T-cell responses after vaccination', *PLoS ONE*, 11(3), pp. 1–18.
- Wu, J. T., Peak, C. M., Leung, G. M. and Lipsitch, M. (2016) 'Fractional Dosing of Yellow Fever Vaccine to Extend Supply: A Modeling Study', *Lancet*, December 1, pp. 2904–2911.