

- ²⁹ Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin. A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 1996;103:365-74.
- ³⁰ Hemady R, Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991; 35:369-85.

- ³¹ Dick AD. Experimental approaches to specific immunotherapies in autoimmune disease: future treatment of endogenous posterior uveitis? *Br J Ophthalmol* 1995;79:81-8.

Aanvaard op 16 oktober 1997

Virale hemorrhagische koorts

P.A.KAGER

Virale hemorrhagische koortsen zijn door virussen veroorzaakte infecties die gepaard kunnen gaan met bloedingen. De Ebola-epidemie in 1995 in Zaire (315 zieken, 244 doden) sprak tot de verbeelding door de demonische dreiging van 'het onbekende uit het donkere woud' en de heroïek van de bestrijders in hun 'maanpakken', maar de altijd aanwezige Lassa-koorts en gele koorts met jaarlijks respectievelijk enkele duizenden en enkele tienduizenden doden beroeren de massa niet. In dit artikel komen de epidemiologie, de besmettingswijze en de pathologie van virale hemorrhagische koorts aan de orde en worden enkele belangrijke aandoeningen besproken. Zeer lokaal voorkomende ziekten, zoals Guanarito-koorts (Venezuela), Sabia-koorts (Brazilië), Omsk-hemorrhagische-koorts (Siberië) en Kyasanurwoudkoorts (India), blijven buiten beschouwing. Ook Rift Valley-koorts, Argentijnse en Boliviaanse hemorrhagische koorts en Congo-Krim-hemorrhagische-koorts vormen, naar blijkt, voor reizigers geen probleem en komen niet aan de orde. Hantavirusinfecties werden in 1991 besproken.^{1,2} Nieuwe ontwikkelingen, met name het pulmonale hantavirusyndroom, rechtvaardigen een aparte bespreking.³

BESMETTINGSWIJZE

Een indeling van de virale hemorrhagische koortsen naar oorzakelijk virus, ziektebeeld, geografische verspreiding en vector of bron staat in de tabel. Door geleedpotigen overgebrachte virussen worden arbovirussen genoemd (de naam komt van 'arthropod-borne virus'). De arenavirussen en bunyavirussen komen van nature voor bij dieren; de verspreiding vindt niet van mens op mens plaats. Knaagdieren vormen het reservoir. Ze worden niet ziek en scheiden levenslang het betreffende virus uit in de ontlasting en de urine. Waar filovirussen van nature huizen, is niet bekend. Dengue en gele koorts zijn al eeuwen bekend; andere virussen zijn tevoorschijn gekomen door menselijk toedoen en zijn nieuw voor de mens: – Door de toename van het aantal muggen en door meer en ander contact tussen mensen, muggen en vee na de constructie van dammen in rivieren zijn epidemieën van

SAMENVATTING

– Virale hemorrhagische koortsen, waaronder Lassa-koorts en gele koorts, leiden buiten Nederland tot tienduizenden doden per jaar. De virussen worden veelal overgebracht door muggen, door teken of via uitwerpselen van knaagdieren.

– Voor reizigers zijn gele koorts, dengue en Lassa- en Ebola-koorts van belang. Voor gele koorts bestaat een effectief vaccin. Dengue wordt bij reizigers regelmatig gezien; de preventie berust op het voorkómen van muggenbeten, de behandeling is symptomatisch. Lassa- en Ebola-koorts komen onder reizigers uiterst zelden voor; een protocol waarin staat hoe te handelen is verkrijgbaar bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

– Bij een patiënt uit de tropen met koorts en bloedingsneiging dient diagnostiek te geschieden die gericht is op behandelbare aandoeningen als malaria, buiktyfus, een rickettsiose of een bacteriële sepsis, omdat de kans op zo'n aandoening veel groter is dan die op Lassa- of Ebola-koorts.

Rift Valley-koorts bij de mens ontstaan, bijvoorbeeld in 1977 in Egypte (Aswan-dam). De ziekte was sinds 1930 in Oost-Afrika bekend als een aandoening van schapen met slechts incidentele gevallen bij de mens.

– Na de introductie van grootschalige teelt van maïs in Argentinië nam het aantal muizen, dragers van het Junin-virus, toe. Eind jaren veertig manifesteerde zich Argentijnse hemorrhagische koorts bij landbouwwerkers.

– Bij het kappen van een stuk bos in Venezuela in 1989 werden ruim 100 mensen getroffen door het Guanarito-virus. Het virus huist in ratten; infectie vond plaats door inhalatie van opdarrelend stof waarin opgedroogde rattenurine en rattenontlasting.

PATHOLOGIE

De bunya-, filo- en flavivirussen zijn cytolytisch; ze maken cellen kapot, vooral endotheel. De incubatietijd is meestal minder dan 1 week.

Arenavirussen zijn niet cytolytisch. Ze werken indirect via de vorming van antigeen- en antistofcomplexen en de activering van complement. De incubatietijd is langer dan bij de vorige groep. Deze virussen veroorzaken minder ernstige trombocytopenie, vaak wel trombopathie en neurologische complicaties.

De genoemde virussen vertonen een grote variabiliteit en snelheid van verandering. Tijdens het proces van omzetting van een negatieve naar een positieve RNA-

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, onderafdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.
Prof.dr.P.A.Kager, internist.

Indeling van virale hemorrhagische koortsen naar oorzakelijk virus, ziektebeeld, geografische verspreiding en vector of bron

<i>familie/genus/species</i>	<i>ziekte</i>	<i>ziektebeeld</i>	<i>geografische verspreiding</i>	<i>vector of bron</i>
Togaviridae/Alphavirus/ chikungunya-virus	chikungunya	koorts, artralgie, zelden bloedingsneiging	Afrika, Azië	muggen (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i>)
Flaviviridae/Flavivirus/ denguevirus (4 serotypen)	dengue	koorts, exantheem; eventueel shock, bloedingsneiging	Azië, Caribisch gebied, Midden- en Zuid-Amerika, Afrika	muggen (<i>Aedes</i>)
gelekoortsvirus	gele koorts	koorts, bloedingsneiging	Afrika, tropisch Zuid-Amerika	muggen (<i>Aedes</i>)
Kyasanur-woud- koortsvirus	Kyasanur-woud- koorts	koorts, bloedingsneiging, meningo-encefalitis	India	teken
Omsk- hemorrhagische- koortsvirus	Omsk- hemorrhagische- koorts	koorts, bloedingsneiging	Rusland (voormalige Sovjet-Unie)	teken
Bunyaviridae/ Phlebovirus/ Rift Valley-virus	Rift Valley-koorts	koorts, bloedingsneiging, encefalitis, retinitis	Afrika	muggen (<i>Aedes</i>)
Nairovirus/ Congo-Krim- hemorrhagische- koortsvirus	Congo-Krim- hemorrhagische- koorts	koorts, bloedingsneiging	Azië, Midden-Oosten, Europa, Afrika	teken, herbivoren (vooral runderen)
Hantavirus/ Hantaan-virus	hemorrhagische koorts met renaal syndroom	koorts, bloedingsneiging, nierinsufficiëntie	Azië	knaagdieren
Puumala-virus	nephropathia epidemica	milder beeld met koorts, bloedingsneiging en vermindering nierfunctie	Europa	knaagdieren
Sin Nombre-virus	pulmonaal hanta- virussyndroom	koorts, respiratoire insufficiëntie	Noord- en Zuid-Amerika	knaagdieren
Arenaviridae/ Arenavirus/ Junin-virus	Argentijnse hemor- ragische koorts	koorts, bloedingsneiging	Argentinië	knaagdieren
Machupo-virus	Boliviaanse hemor- ragische koorts	koorts, bloedingsneiging	Bolivia	knaagdieren
Guanarito-virus	Guanarito-koorts	koorts, bloedingsneiging	Venezuela	knaagdieren
Sabia-virus	Sabia-koorts	koorts, bloedingsneiging	Brazilië	onbekend
Lassa-virus	Lassa-koorts	koorts, bloedingsneiging, vaak mild	Afrika	erfratten
Filoviridae/Filovirus/ Marburg-virus	Marburg-koorts	koorts, bloedingsneiging	Afrika	onbekend
Ebola-virus	Ebola-koorts	koorts, bloedingsneiging	Afrika	onbekend

streng treden vaak fouten (mutaties) op, waardoor een heterogene populatie van virussen ontstaat. Bovendien hebben arenavirussen en bunyavirussen gesegmenteerde genomen. Wanneer een cel door 2 virussen wordt geïnfecteerd kunnen recombinaties optreden waardoor 'reassortanten', nieuwe virustypen, ontstaan.

GELE KOORTS

Gele koorts spreekt slechts tot de verbeelding wanneer de ziekte opduikt in een vakantieland als Kenia.⁴ Van de regelmatig terugkerende epidemieën in West-Afrika schrikt de wereld niet op.⁵ Reizigers lopen nauwelijks risico omdat zij zich kunnen laten vaccineren met een effectief vaccin dat na 1 injectie tenminste 10 jaar bescherming biedt. In 1996 stierven 2 niet gevaccineerde reizigers aan gele koorts, opgelopen in het Braziliaanse Amazone-gebied.⁶ De kans op import is heel klein en

besmetting van mens op mens heeft zich (nog) niet voorgedaan; het bloed van een geïnfecteerde is slechts 3 dagen besmettelijk. In landen waar de ziekte endemisch is, wordt meestal pas gevaccineerd wanneer er een epidemische verheffing optreedt. In een aantal landen in West-Afrika is vaccinatie officieel opgenomen in het vaccinatieprogramma voor kinderen, maar alleen in Gambia bestaat een hoge vaccinatiegraad. De Wereldgezondheidsorganisatie streeft naar een vaccinatiegraad in het jaar 2000 van tenminste 80% van de kinderen in de regio waar gele koorts endemisch is.

DENGUE

Dengue, veroorzaakt door het denguevirus, komt voor in Azië, in het Caribisch gebied en in Midden-Amerika, in het noordelijke deel van Zuid-Amerika en in Afrika. Het virus, een flavivirus met 4 serotypen, wordt overge-

dragen door *Aedes*-muggen die levenslang geïnfecteerd blijven; transvariële transmissie is aangetoond. Of apen een rol spelen als reservoir is onduidelijk. *Aedes*-muggen broeden gemakkelijk in een paar druppels water. Mede door urbanisatie neemt het aantal muggen toe. Dengue is een ernstige plaag geworden in grote delen van de wereld en bedreigt ook de VS. Voor kinderen in vele landen in Zuidoost-Azië is dengue een van de belangrijkste infectieziekten, gezien de aantallen van hen die hiervoor worden opgenomen en hierdoor sterven. In 1996 werden in Midden- en Zuid-Amerika en in het Caribisch gebied 250.707 mensen getroffen, van wie 4440 dengue-hemorragische-koorts kregen en 47 sterven.⁷

Klassieke dengue. Na een korte incubatietijd (5-8) dagen treedt plotseling koorts op, vaak met koude rillingen, hoofdpijn, retro-orbitale pijn, lendenpijn en pijn in gewrichten en spieren. Soms is er een gegeneraliseerd, vluchtig, rozerood erytheem. Na 48-96 uur daalt de temperatuur. Deze kan na 1 à 2 dagen weer stijgen (zadeltype) met optreden van een secundair maculopapuleus of morbilliform exantheem. Soms zijn er petechiën, neusbloedingen en splenomegalie, vaak faryngitis en lymfkliervergroting. Leukopenie en trombocytopenie zijn regel. De diagnose berust op het aantonen van antilichamen in het bloed. De prognose is gunstig, de reconvalescentie kan lang duren.

Dengue-hemorragische-koorts (DHF) en dengue-shocksyndroom (DSS) zijn ernstige manifestaties van dengue. De oorzaak is niet geheel opgehelderd, maar de 'virus enhancement'-theorie wordt algemeen aanvaard.⁸ Deze gaat uit van 2 opeenvolgende infecties met verschillende serotypen, waarbij tijdens de tweede infectie een immunologisch gemedieerde reactie ontstaat met activering van het complementsysteem, aantasting van endotheel en vaatdoorlaatbaarheid. Abnormale virulentie van het virus en genetische verschillen vormen andere verklaringen.⁹ Bij DHF en DSS ontstaan vanaf de 2e tot 5e dag hypotensie, shock, petechiën, ecchymosen en bloedingen, in allerlei combinaties. De behandeling is symptomatisch. Zonder behandeling sterft de helft van het aantal getroffen, met adequate behandeling maximaal 5%. In tijden van epidemieën kunnen er vele honderden tot tienduizenden patiënten zijn. Er is geen gevaar voor transmissie van mens op mens.

Preventie. De bestrijding berust op controle van de vector. Aan vaccins wordt gewerkt. Bij reizigers wordt dengue regelmatig waargenomen, sinds enkele jaren ook de ernstige vorm.¹⁰ Preventie bij reizigers berust op het voorkómen van muggenbeten, maar dat is niet eenvoudig aangezien de mug overdag steekt.

LASSA-KOORTS

Vóór de ophef over Ebola-koorts was Lassa-koorts de beruchtste van de virale hemorragische koortsen. Lassa-koorts treft jaarlijks wellicht 100.000 mensen, van wie circa 5000 sterven.¹¹ Lassa-virus komt voor in grote delen van West-Afrika bij de gewone erfrat, *Mastomys natalensis*. Epidemieën in en rondom ziekenhuizen deden zich voor in Liberia, Sierra Leone en Nigeria.¹² Ernstige

ziekte en sterfte ziet men tijdens ziekenhuisepidemieën; gewoonlijk is de infectie eerder een 'ziekte met koorts van onbekende origine'. In een gebied in Sierra Leone waar de ziekte endemisch is, bleek 35% van de bevolking antistoffen tegen Lassa-virus te hebben.¹³ De mens wordt geïnfecteerd via water en voedsel dat besmet is met rattenurine en wellicht via stof (aërosol). In een ziekenhuis vond besmetting direct en indirect plaats via bloed en excreta; of aërosolbesmetting in een ziekenhuis optreedt, is onduidelijk. Overdracht via naalden en spuiten is aannemelijk.¹⁴ De incubatietijd is 3-17, meestal 7-10 dagen. De eerste verschijnselen zijn weinig kenmerkend: koorts, malaise, hoofd-, spier- en borstpijn. Na enkele dagen ontstaat een pijnlijke keelontsteking met roodheid, vlekjes, blaasjes of zweertjes en pijn bij het slikken. Er treedt oedeem van de oogleden en van het gezicht op, de patiënt gaat hoesten en krijgt soms een vaag maculopapuleus exantheem. Bij een ernstig beloop kunnen in de 2e week hemorragische diathese en hart- en nieraantasting ontstaan. De diagnose berust op de isolatie van het virus of op het aantonen van antilichamen. Viremie bestaat tot in de 2e week, virurie is tot laat in de reconvalescentie (tot 63 dagen) aangetoond. Behandeling met immuunserum en ribavirine is aangegeven.¹⁵ Patiënten dienen in isolatie of in ieder geval met barrièremethoden verpleegd te worden. Met relatief eenvoudige maatregelen kan secundaire verspreiding worden voorkomen.¹³

Gevaar voor reizigers en risico van import. Reizigers die op het platteland van West-Afrika verblijven, kunnen worden geïnfecteerd. Door de relatief lange incubatietijd, het niet acute karakter van de ziekte en het trage beloop is het mogelijk dat Lassa-koorts wordt gevonden bij reizigers die het gebied waar deze aandoening endemisch is al hebben verlaten. In Nederland werd eenmaal de diagnose gesteld nadat de patiënt al uit het ziekenhuis was ontslagen.¹⁶ In Europa zijn geen secundaire gevallen voorgekomen; in de VS wel.¹² Een recent verslag van een epidemie in enkele privé-klinieken in Nigeria is onthutsend in zijn demonstratie van de kwaliteit van de zorg, vergelijkbaar met die tijdens de Ebola-epidemie in Zaïre in 1976.¹⁴ Er is geen vaccin. Preventie zou moeten geschieden door controle van ratten, een onmogelijke opgave. Verspreiding in ziekenhuizen is te voorkomen, maar gezien de toestand van de gezondheidszorg in Afrika zullen ziekenhuisexplosies voorlopig nog voorkomen.

MARBURG-KOORTS

Marburg-koorts werd in 1967 waargenomen bij laboratoriumwerkers in Duitsland en in het toenmalige Joegoslavië. Zij werkten met materiaal van apen uit Oeganda. Er werden 31 mensen ziek: 25 primaire en 6 secundaire gevallen. De 7 mensen die overleden, hadden allen een primaire infectie. Ook de apen stierven. Sindsdien zijn er nog 3 primaire infecties geconstateerd in Oost-Afrika. Deze 3 patiënten overleden; van de 3 personen met een secundaire infectie overleed er geen. De bron van de infectie bleef onbekend. De klinische verschijnselen lijken op die van Ebola-koorts (zie verder).

EBOLA-KOORTS

Ebola-koorts brak voor het eerst uit in 1976 in Zuid-Soedan en Noord-Zaire; een tweede epidemie deed zich voor in 1979 in hetzelfde gebied in Soedan. In 1995 woedde de bekende epidemie in Kikwit, Zaire, ver van de oorspronkelijke haard. Er werden 315 mensen getroffen, van wie er 244 stierven.¹⁷ In 1996 deden zich 2 kleine explosies voor in Gabon met 97 gevallen en 45 doden. Een zieke Gabonese dokter (met een secundaire infectie) reisde naar Zuid-Afrika, waar vervolgens een verpleegkundige aan Ebola-koorts overleed. De dokter overleefde de ziekte.¹⁸⁻²⁰ Een Zwitserse die in 1994 onderzoek verrichtte naar een dodelijke ziekte onder chimpansees in Ivoorkust kreeg Ebola-koorts en bleef in leven.²¹ Zowel in de VS als in Italië werd een Ebola-virus aangetoond bij apen afkomstig uit de Filippijnen; bij de verzorgers van deze dieren in de VS en op de Filippijnen werden antilichamen tegen het virus aangetroffen, maar deze mensen waren niet ziek. Er zijn verschillen in het virus in de diverse geografische gebieden; de Filippijnse stam is blijkbaar niet pathogeen voor de mens.²²

Na een incubatietijd van 2 tot maximaal 21 dagen – meestal 7 dagen – ontstaat plotseling koorts, vaak met koude rillingen, malaise, spier-, hoofd- en keelpijn, enkele dagen later gevolgd door buikpijn, braken en diarree, een maculopapuleuze uitslag, bloedingsneiging en een vermindering van de lever- en de nierfunctie. Bij patiënten die bloedingsneiging vertonen (meestal na de 5e dag), is de prognose slecht (tenminste 50% letaliteit).

De diagnose stelt men door het aantonen van het virus, van virusantigeen of van antilichamen.

Besmettingsweg. Ondanks uitgebreid onderzoek in Zaire, Gabon en Ivoorkust is de bron van het Ebola-virus niet bekend. Mensen zijn besmet door contact met chimpansees (door het slachten en (of) eten van deze apen, door autopsie), maar ook deze dieren maken een ernstige ziekte door en sterven snel aan de infectie; ze zijn niet de natuurlijke gastheer. Bloed en excreta van zieke mensen zijn zeer besmettelijk, in ieder geval gedurende de fase van hoge koorts en bloedingen. Besmetting van mens op mens door nauw contact bij de verpleging of verzorging van zieken en bij het verzorgen en begraven van doden is de oorzaak geweest van de epidemie in Kikwit. Bij een aantal indexpatiënten is niet bekend hoe zij zijn besmet. Het virus overleeft waarschijnlijk lang in bloed in spuiten en naalden en op matrassen. Aëroge besmetting is bij de mens niet aangetoond; urine en sperma kunnen weken tot maanden na de acute infectie besmettelijk blijven. Of er bij mensen na het doormaken van een infectie immuniteit bestaat, is niet bekend. De immunofluorescentietest is betrouwbaar bij acute infecties, maar geeft bij bevolkingsonderzoek vaak fout-positieve uitslagen. Alleen wanneer gebruikgemaakt is van een ELISA of een bevestigingstest als de western blot, kan men iets zeggen over de epidemiologie.²² De behandeling is symptomatisch; het nut van immunoserum is niet aangetoond.

Bescherming. Er is geen vaccin. Patiënten dienen in isolatie te worden verpleegd. Contact met bloed, speek-

sel, urine en ontlasting dient te worden vermeden door het dragen van handschoenen, schort, masker en bril.

Gevaar voor reizigers, kans op import. Reizigers lopen normalerwijze geen risico. Mensen afkomstig uit een risicogebied (asielzoekers) zouden zich nog in de incubatieperiode (maximaal 21 dagen) in Nederland kunnen melden. Deze kans is klein; met goede hygiënische maatregelen is het risico op verdere verspreiding zeer gering.

VIRALE HEMORRAGISCHE KOORTS IN NEDERLAND: VÓÓRKOMEN, DIAGNOSTIEK EN BELEID

Van nature komt geen van de genoemde aandoeningen voor in Nederland. Bij reizigers wordt dengue regelmatig en worden DHF en DSS een enkele keer waargenomen.¹⁰ Bij dengue bestaat er geen gevaar voor secundaire verspreiding en is er geen aangifteplicht. Bij de overige hemorragische koortsen is er een aangifteplicht (categorie A: bij vermoeden aangeven). De kans dat deze aandoeningen bij reizigers – inclusief vluchtelingen en asielzoekers – worden gezien is uitermate klein.

In Nederland wordt diagnostiek met betrekking tot deze ziekten verricht in het Laboratorium voor Arbovirussen en Hemorragische-koortsvirussen van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

Voor Ebola- en Lassa-koorts en Congo-Krim-hemorragische-koorts bestaat een protocol dat beschikbaar is bij de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Rijswijk.

Wij moeten realistisch blijven: de kans dat iemand met koorts die uit de tropen komt, malaria, buiktyfus, hepatitis A, een rickettsiose of een bacteriële sepsis heeft, is vele malen groter dan de kans dat de patiënt lijdt aan een van de hemorragische koortsen. Gewone diagnostiek blijft belangrijk en is niet gevaarlijk. Het laboratoriumonderzoek dient tenminste malariadiagnostiek te omvatten en bepaling van het aantal leukocyten met de differentiatie, het aantal trombocyten en een bloedkweek. Het zou tragisch zijn als iemand aan malaria zou overlijden omdat uit angst de eenvoudige diagnostiek niet zou zijn gedaan.

ABSTRACT

Viral haemorrhagic fever

– Viral haemorrhagic fevers, such as Lassa fever and yellow fever, cause tens of thousands of deaths annually outside the Netherlands. The viruses are mostly transmitted by mosquitoes, ticks or via excreta of rodents.

– Important to travellers are yellow fever, dengue and Lassa and Ebola fever. For yellow fever there is an efficacious vaccine. Dengue is frequently observed in travellers; prevention consists in avoiding mosquito bites, the treatment is symptomatic. Lassa and Ebola fever are extremely rare among travellers; a management protocol can be obtained from the Netherlands Ministry of Health, Welfare and Sports.

– Diagnostics of a patient from the tropics with fever and haemorrhagic diathesis should be aimed at treatable disorders such as malaria, typhoid fever, rickettsiosis or bacterial sepsis, because the probability of such a disease is much higher than that of Lassa or Ebola fever.

LITERATUUR

- ¹ Jordans JGM, Groen J, Clement J, Lefevre A, Osterhaus ADME. Infectie met het Hantavirus, een te weinig herkende oorzaak van acute nierinsufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:791-3.
- ² Jordans JGM, Groen J, Clement J, Lefevre A, Haraldsdóttir V, Osterhaus ADME. Hantavirusinfecties in Twente. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:796-8.
- ³ Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997;3:95-104.
- ⁴ Okello GBA, Agata N, Ouma J, Cherogony SC, Tukei PM, Ochieng W, et al. Outbreak of yellow fever in Kenya [letter]. *Lancet* 1993; 341:489.
- ⁵ Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA* 1996;276:1157-62.
- ⁶ World Health Organization. Yellow fever in a traveller. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;71:342-3.
- ⁷ World Health Organization. Dengue and dengue haemorrhagic fever in the Americas, 1996. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:122-3.
- ⁸ Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis* 1989;11 (Suppl 4):S830-9.
- ⁹ Rosen L. The pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. A critical appraisal of current hypotheses. *S Afr Med J* 1986;70 Suppl: 40-2.
- ¹⁰ Bakker RC, Veenstra J, Dingemans-Dumas AM, Wetsteyn JCFM, Kager PA. Imported dengue in the Netherlands. *J Travel Med* 1996;3:204-8.
- ¹¹ Clegg JCS. Possible approaches to a vaccine against Lassa fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78:307-10.
- ¹² Centers for Disease Control. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37 (Suppl 3):1-16.
- ¹³ Helmick CG, Webb PA, Scribner CL, Krebs JW, McCormick JB. No evidence for increased risk of Lassa fever infection in hospital staff. *Lancet* 1986;ii:1202-5.
- ¹⁴ Fisher-Hoch SP, Tomori O, Nasidi A, Perez-Oronoz GI, Fakile Y, Hutwagner L, et al. Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. *BMJ* 1995;311:857-9.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Heide RM van der. Een patiënt met Lassakoorts uit Opper-Volta, herkend in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:566-9.
- ¹⁷ World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;70:241-2.
- ¹⁸ World Health Organization. Outbreak of Ebola haemorrhagic fever in Gabon officially declared over. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;71:125-6.
- ¹⁹ World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec* 1996;71:359.
- ²⁰ World Health Organization. Ebola haemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:71.
- ²¹ Le Guenno B, Formentry P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet* 1995;345:1271-4.
- ²² Peters CJ, Sanchez A, Feldmann H, Rollin PE, Nichol S, Ksiazek TG. Filoviruses as emerging pathogens. *Seminars in Virology* 1994;5:147-54.

Aanvaard op 31 december 1997

Farmacotherapie

Effectiviteit van antibiotica bij veelvoorkomende luchtweginfecties in de huisartspraktijk

R.A.DE MELKER

De sterke toename van het aantal multiplere resistente bacteriestammen is een probleem dat nauw samenhangt met het toegenomen overmatig en (of) verkeerd gebruik van antibiotica.^{1,2} Hoewel in Nederland de mate van resistentieontwikkeling dankzij een terughoudend gebruik van antibiotica nog beperkt is, neemt dit probleem wereldwijd snel toe.^{3,4} In dit artikel ga ik in op het voorschrijven van antibiotica bij luchtweginfecties in de huisartspraktijk, waarbij ik het huidige voorschrijfbeleid van Nederlandse huisartsen vergelijk met de 'evidence-based' richtlijnen die voor de huisartsgeneeskunde beschikbaar zijn. Daarbij komt ook de rol van de patiënt en de huisarts bij het voorschrijven van antibiotica aan de orde.

HET VOORSCHRIJVEN VAN ANTIBIOTICA BIJ LUCHTWEGINFECTIES

Het aandeel van bacteriën als oorzaak van luchtweginfecties in de huisartspraktijk wordt overschat en dat van

SAMENVATTING

– De Nederlandse voorschrijfcijfers voor antibiotica bij luchtweginfecties in de huisartspraktijk zijn relatief laag vergeleken met deze cijfers in de meeste andere landen. Ook het spectrum van de aard van de voorgeschreven middelen is beperkter dan in bijvoorbeeld de VS.

– De resultaten van recente gerandomiseerde klinische trials (RCT's) in de Nederlandse huisartspraktijk en de NHG-standaarden ondersteunen een terughoudend beleid. Antibiotica zijn in het algemeen alleen geïndiceerd bij risicogroepen (jonge kinderen en ouderen). Patiënten accepteren het niet voorschrijven van een antibioticum beter dan artsen veronderstellen.

– Uit een vergelijking van de feitelijke voorschrijfcijfers van de Nederlandse huisartsen in de periode die voorafging aan de publicatie van de NHG-standaarden met een schatting van de geïndiceerde voorschrijfpercentages blijkt dat het feitelijke beleid afweek van de thans bestaande norm. Dit geldt vooral voor bronchitis acuta en (rhino)sinusitis maxillaris en in mindere mate voor keelpijn.

Universiteit Utrecht, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht.
Prof.dr.R.A.de Melker, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde.

virusen juist ondergewaardeerd. Van acute luchtweginfecties wordt 60-90% primair niet door bacteriële agen-