

- <sup>11</sup> Mosnier LO, Meijers JC, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis in plasma by TAFI and protein C is dependent on the concentration of thrombomodulin. *Thromb Haemost* 2001;85:5-11.
- <sup>12</sup> Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. *Thromb Haemost* 2000;83:639-43.
- <sup>13</sup> Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. *Thromb Haemost* 1997;78:344-50.
- <sup>14</sup> Marciniak E, Wilson HD, Marlar RA. Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood. *Blood* 1985;65:15-20.
- <sup>15</sup> Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH, et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995;73:15-20.
- <sup>16</sup> Fisher jr CJ, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994;271:1836-43.
- <sup>17</sup> Fisher jr CJ, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
- <sup>18</sup> Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 1999;25:556-66.
- <sup>19</sup> Deventer SJH van. Waarom slaagt de immunotherapie van sepsis niet? *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:548-9.
- <sup>20</sup> Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- <sup>21</sup> Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7.
- <sup>22</sup> White B, Livingstone W, Murphy C, Hodgson A, Rafferty M, Smith OP. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000;96:3719-24.
- <sup>23</sup> Kurosawa S, Esmon CT, Stearns-Kurosawa DJ. The soluble endothelial protein C receptor binds to activated neutrophils: involvement of proteinase-3 and CD11b/CD18. *J Immunol* 2000;165:4697-703.
- <sup>24</sup> Grey ST, Tsuchida A, Hau H, Orthner CL, Salem HH, Hancock WW. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorbol ester. *J Immunol* 1994;153:3664-72.
- <sup>25</sup> Grey ST, Hancock WW. A physiologic anti-inflammatory pathway based on thrombomodulin expression and generation of activated protein C by human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1996;156:2256-63.
- <sup>26</sup> Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Harada N, Johno M, et al. Activated protein C reduces the severity of compression-induced spinal cord injury in rats by inhibiting activation of leukocytes. *J Neurosci* 1998;18:1393-8.
- <sup>27</sup> Taylor jr FB, Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987;79:918-25.
- <sup>28</sup> Esmon CT, Xu J, Gu JM, Qu D, Laszik Z, Ferrell G, et al. Endothelial protein C receptor. *Thromb Haemost* 1999;82:251-8.
- <sup>29</sup> Taylor jr FB, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Ferrell G, Chang AC, Laszik Z, et al. The endothelial cell protein C receptor aids in host defense against *Escherichia coli* sepsis. *Blood* 2000;95:1680-6.
- <sup>30</sup> Laszik Z, Mitro A, Taylor jr FB, Ferrell G, Esmon CT. Human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels: implications for the control of the protein C pathway. *Circulation* 1997;96:3633-40.

Aanvaard op 19 maart 2001

## Capita selecta

### Opkomende virusinfecties

J.M.D.GALAMA

Nobelprijswinnaar Sir Mcfarlane Burnet, viroloog-immunoloog, geroemd om zijn visie, meende in het midden van de 20e eeuw dat infectieziekten op korte termijn tot de beheersbare medische problemen zouden behoren. Hij stapte daarom over van de virologie naar de immunologie. Vaccinatie had volgens hem de toekomst. Inderdaad zijn nadien de pokken uitgeroeid (1978), is poliomyelitis nagenoeg verdwenen en is mazelen in grote delen van de wereld onder controle. Maar vervolgens verschenen nieuwe virussen en is langzamerhand het inzicht gegroeid dat infecties bij het leven horen en slechts ten dele beheersbaar zijn. Klassieke preventie maatregelen zoals quarantaine en ontsmetting vormen nog steeds de basis voor bestrijding, met incidenteel draconischer maatregelen zoals destructie van de veestapel (momenteel vanwege het risico op de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob door gekkekoecienziekte).

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Medische Microbiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Prof.dr.J.M.D.Galama, arts-viroloog (j.galama@mmb.azn.nl).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

Geleidelijk groeit het inzicht in factoren die bepalend zijn voor de opkomst van nieuwe virusinfecties. Daarbij spelen zowel eigenschappen van virussen als menselijk handelen een rol. Zo kunnen RNA-virussen door een hoge mutatiesnelheid en door genetische recombinatie snel veranderen en zich aan gewijzigde omstandigheden aanpassen en bijvoorbeeld de mens of de veestapel besmetten.<sup>1</sup> De mens heeft echter ook zelf een belangrijk aandeel. Waar de verstedelijking in vroeger eeuwen heeft geleid tot omstandigheden waarbij rat en mens dicht opeen leefden en de pest een kans kreeg,<sup>2</sup> wordt nu het kappen van tropische regenwouden aangewezen als een versturende factor. Hierdoor worden dieren gedwongen te migreren naar gebieden die reeds door de mens en zijn veestapel bezet zijn.<sup>3</sup> Deze ontheemde dieren, vaak apen, worden gejaagd, gegeten ('bush-meat') of als huisdier gehouden. Daarbij is de kans op over-

---

#### SAMENVATTING

- Virusinfecties zijn van alle tijden en zullen altijd blijven bestaan.
  - Door massale vaccinatie zijn enkele virale infecties in de afgelopen eeuw onder controle gebracht of zelfs verdwenen, maar er verschijnen ook steeds weer nieuwe virussen.
  - Door het vele reizen worden wij in toenemende mate geconfronteerd met import van exotische infecties zoals dengue en hepatitis E, maar ook van hepatitis A, welke ziekte zich inmiddels gedraagt als een importziekte.
  - Naast importziekten zijn er ook nieuwe virussen (Nipah-virus en 'transfusion-transmitted' virus).
  - Bestaande virussen kunnen plotseling ernstiger ziektebeelden veroorzaken, bijvoorbeeld infectie door enterovirus 71.
  - Het verspreidingsgebied van een virus kan veranderen, zoals bij het West-Nijl-virus, een Egyptisch encefalitisvirus dat zich in de VS lijkt te hebben gevestigd.
  - Volstrekt nieuw is een virus daarbij nimmer. Altijd gaat het om ofwel een virus dat zich aanpast aan een andere gastheer ofwel om een virus dat al lang bij de mens voorkomt, maar dat nu pas ontdekt is.
  - Een aantal factoren bevordert het ontstaan van nieuwe infectieziekten, waaronder de intensieve veeveelt en het transport van dieren. Dit laatste is mogelijk de oorzaak geweest dat het West-Nijl-virus in de VS is beland.
- 

dracht van virussen naar mens of vee reëel. Ebola-virus en HIV zijn hiervan treffende voorbeelden.<sup>3 4</sup>

Van recenter datum zijn encefalitis door Nipah-virus in Maleisië en de uitbraak van West-Nijl-virus in New York. Door het vele reizen worden infecties vaak als importziekte vanuit exotische gebieden meegenomen, waarna ze tot diagnostische problemen leiden. Om snel en adequaat te kunnen inspelen op uitbraken door pathogenen die een groot risico vormen, is het aantal speciale zogenaamde P4-laboratoria waar veilig met dergelijke pathogenen gewerkt kan worden, wereldwijd verveelvoudigd. Opkomende infecties en surveillance waren dan ook de termen waarmee de 20e eeuw werd afgesloten.

In dit artikel worden enkele voorbeelden van geïmporteerde virusinfecties besproken en wordt op enkele onlangs ontdekte virussen ingegaan. Verder bespreek ik het vermogen van virussen om zich aan te passen aan veranderende omstandigheden, waardoor de virulentie kan toenemen of onverwacht een uitbraak ontstaat.

#### IMPORTZIEKTEN

Als voorbeeld geef ik een casus.

Een studente in de antropologie maakte een studiereis naar India. Zij was ingeënt tegen de gebruikelijke infecties, nam nauwgezet haar profylaxe en kwam vol nieuwe indrukken terug in Nederland. Een week na terugkeer werd zij plotseling ziek en kreeg een fulminante hepatitis die leidde tot een acuut leverfalen. Hiervoor moest zij een levertransplantatie ondergaan. Patiënte bleek in India een infectie met hepatitis-E-virus (HEV) te hebben opgelopen. Uit haar voorgeschiedenis bleek dat zij een – weliswaar goed ingestelde – ziekte van Addison had, die mede een verklaring bood voor het ernstige beloop van de infectie.

*Hepatitis E.* Hepatitis E is overdraagbaar via de fecaal-orale weg, is endemisch in India en andere tropische lan-

den, waar omvangrijke epidemieën voorkomen die in korte tijd vele duizenden slachtoffers maken. De ziekte veroorzaakt 25% sterfte onder zwangere vrouwen. In geïndustrialiseerde landen is hepatitis E een importziekte.<sup>5</sup> Onlangs is echter gebleken dat HEV onder ratten en varkens endemisch is, ook in geïndustrialiseerde landen zoals de VS.<sup>6</sup> Mogelijk berustten de sporadische gevallen waarbij het niet ging om import en waarbij de transmissieweg onduidelijk was, dus op een zoönose. Een verslechtering van leefomstandigheden, zoals te verwachten valt bij verpaupering in sloppenwijken, zou zo onverwachte gevolgen kunnen hebben met HEV als opkomend pathogeen in een ontwikkeld en welvarend land.

*Hepatitis A.* Naast exotische ziekten wordt ook regelmatig hepatitis A geïmporteerd, een ziekte die voorheen in Nederland endemisch was, maar door toegenomen hygiëne nu niet meer. Bij de import speelt de veranderde samenleving met een uitgebreide allochtone populatie een bijzondere rol. Tijdens de zomervakantie gaan veel allochtone inwoners van Nederland naar hun familie in het land van herkomst waar hepatitis A vaak endemisch is. Zij nemen hun in Nederland geboren kinderen mee. Die volwassenen zijn doorgaans immuun omdat zij hepatitis A in hun jeugd hebben doorgemaakt. Voor de in Nederland geboren kinderen geldt dat niet. Zo kan een opmerkelijk epidemiologisch patroon ontstaan. Bij jonge kinderen (< 6 jaar) verloopt hepatitis A meestal subklinisch, waardoor ze onopgemerkt de infectie na terugkomst kunnen verspreiden, ook onder autochtone speelkameraadjes. Deze kunnen eveneens de infectie subklinisch doormaken en overbrengen op hun Nederlandse ouders, van wie het merendeel niet immuun is en een klinische hepatitis zal doormaken. Zo kan enige maanden na de vakantieperiode hepatitis A ontstaan onder niets vermoedende volwassenen. In de grote steden, waar meerdere gevallen te verwachten zijn, zal een uitbraak doorgaans eerder opgemerkt worden.<sup>7</sup> Andere importziekten die regelmatig voorkomen, zijn hemorragische koortsen, meestal veroorzaakt door dengue en soms door Japanse encefalitis. Al jaren bestaat de angst voor import van ernstige hemorragische ziekten zoals Ebola- en Lassa-koorts.

*Lassa-koorts.* In de zomer van 1999 was de onrust groot, toen een Duitse journalist direct na terugkeer uit West-Afrika een ernstige hemorragische ziekte kreeg. Het bleek 'slechts' om een geval van gele koorts te gaan. De man was te lang geleden ingeënt. In het afgelopen jaar deden zich in Europa echter meerdere gevallen voor van Lassa-koorts, waaronder een fataal geval in Nederland. De patiënt was als arts werkzaam in West-Afrika waar Lassa-koorts voorkomt. Het stellen van de diagnose bleek niet eenvoudig te zijn. Omdat Nederland niet langer over een P4-laboratorium beschikt, werd uiteindelijk de hulp ingeroepen van een P4-laboratorium in Hamburg. Hoewel de besmettingsweg niet precies bekend is, kan Lassa-virus via aërosolen van mens op mens overgaan. Zo heeft het geval van Lassa-koorts tot een omvangrijke operatie geleid om alle contacten van de patiënt te traceren en te volgen op het ontstaan van secundaire ziektegevallen. Deze deden zich niet voor.

*Ebola-koorts.* In tegenstelling tot Lassa-koorts wordt de nog ernstiger verlopende Ebola-koorts niet via de lucht verspreid, maar alleen via contact met bloed en excreta. De kans op verspreiding is daardoor geringer. Onzekerheid is echter ontstaan door het zogenaamde Reston-incident in 1989.<sup>3</sup> In Reston (VS) was een zending apen afkomstig uit de Filipijnen kort na aankomst ziek geworden. De apen gingen de een na de ander dood aan een hemorrhagische koorts met aanwijzing voor een respiratoire verspreiding. Achteraf bleek dat ook enkele verzorgers respiratoir waren besmet, echter zonder veel verschijnselen. Het virus bleek een subtype van het Ebola-virus dat voor de mens minder pathogeen was dan voor apen. De respiratoire verspreiding deed beseffen dat Ebola-virus zich mogelijk zou kunnen aanpassen en een respiratoire verspreidingswijze zou kunnen ontwikkelen. De Filipijnen en de VS liggen ver van ons land, maar achteraf bleek dat de apen op doorreis enige tijd op Schiphol hadden vertoefd, waar het grootste dierenhotel ter wereld is gevestigd.<sup>3</sup> Voorzover na te gaan waren op Schiphol geen mensen besmet, maar de voorzorgen zijn naar aanleiding van het voorval wel aangescherpt.

#### OPKOMST VAN (NIEUWE) VIRUSSEN

Nieuwe virusziekten kunnen zich op verschillende manieren aandienen:

- met het virus als verwekker van een geheel nieuwe ziekte die voorheen niet bestond (aids);
- met een nu pas ontdekt virus dat hoort bij een al lang bekend ziektebeeld, bijvoorbeeld het humaan herpesvirus-6 als veroorzaker van exanthema subitum,<sup>8</sup> of als een virus waarvan het ziektebeeld nog onbekend is (bijvoorbeeld door transfusie overgedragen virus ('transfusion-transmitted' virus).
- met een bekend virus dat (tijdelijk) een ernstiger ziektebeeld veroorzaakt (Spaanse griep, infectie door enterovirus 71);
- bij verandering van het verspreidingsgebied van een bekend virus (West-Nijl-virus).

Volstrekt nieuw is een virus daarbij nimmer. Altijd zal het gaan om ofwel een virus dat zich aanpast aan een andere gastheer ofwel een virus dat al lang bij de mens voorkomt, maar dat nu pas ontdekt is. Hierna volgen voorbeelden van deze 4 manieren.

*Nieuw virus, nieuwe ziekte.* Het Nipah-virus is genoemd naar de plaats in Maleisië waar het tijdens een epidemie in 1998 werd ontdekt. Het virus is verwant aan het mazelenvirus en aan het Hendra-virus, dat is het equine morbillivirus dat in 1994 in Australië sterfte door encefalitis veroorzaakte onder paarden en onder enkele paardenfokkers. Beide virussen zijn waarschijnlijk afkomstig van vleermuizen. Het Nipah-virus heeft in diverse Aziatische landen varkens besmet. Deze dieren kregen slechts een lichte aandoening met respiratoire verschijnselen. Nadat varkens ermee waren besmet, heeft het virus voornamelijk infecties veroorzaakt onder varkenshouders en in slachthuizen.<sup>9</sup> Het virus veroorzaakte bij de mens een encefalitis met een sterfte van 10-40%. Er vond geen verspreiding van mens naar mens plaats. Pas nadat anderhalf miljoen varkens waren ver-

nietigd en de slachthuizen waren gesloten, stopte de epidemie. Vleermuizen bleken niet ziek te worden van het virus, wat ervoor pleit dat ze de natuurlijke gastheer vormen. Mochten vleermuizen inderdaad een belangrijke bron voor de verspreiding zijn, dan zijn nieuwe uitbraken moeilijk te voorkomen en moet men overgaan tot vaccinatie, bijvoorbeeld van varkens. Verder bleek dat ook de kat gevoelig is voor infectie met het Nipah-virus en mogelijk een verspreidingsbron kan zijn.

*Nieuw virus zonder een bekende ziekte.* Met de hepatitisvirussen A tot en met E en het onlangs ontdekte zogenaamde hepatitis-GB-virus (dat echter geen hepatitis blijkt te veroorzaken), zijn nog niet alle potentiële verwekkers van door bloed overdraagbare hepatitis (post-transfusiehepatitis) gevonden. Bij een verdere speurtocht werd in 1997 het 'transfusion-transmitted' virus gevonden. Dit is een klein DNA-virus dat lijkt op parvovirus. Het komt vrij algemeen voor en veroorzaakt een chronische infectie waarbij het virus in de bloedbaan circuleert zonder aantoonbare verschijnselen. Uit nader onderzoek bleek dat er tal van genotypen bestaan en dat men met meerdere typen tegelijk besmet kan zijn.<sup>10</sup> Gelet op de verspreiding en het bestaan van vele subtypen is het waarschijnlijk dat dit virus al lang voorkomt bij de mens en dus niet nieuw is. Een relatie met hepatitis is niet vastgesteld en er is evenmin duidelijkheid over een eventueel ander ziektebeeld. Over de transmissieroute is nog weinig bekend. Een belangrijke route lijkt die via bloedproducten te zijn. Werkers in de gezondheidszorg bleken echter niet vaker geïnfecteerd dan de bevolking in het algemeen.<sup>11</sup>

*Bekend virus, nieuw ziektebeeld.* Influenzavirus kan door mutatie en door uitwisseling van genen met stammen die alleen bij vogels of varkens voorkomen zodanig veranderen dat een nieuw virus ontstaat waartegen de menselijke populatie nog geen weerstand heeft. Zo kunnen pandemieën ontstaan, zoals de Spaanse griep van 1918 en de Aziatische griep in 1956.<sup>12</sup> Dankzij moleculaire technieken is onze kennis van influenzavirus en de evolutie daarvan zodanig toegenomen dat men nu zelfs in staat is om die evolutie te voorspellen.<sup>13</sup> Of deze modellen werken, moet uiteraard nog blijken.

Subtieler en minder goed begrepen zijn incidentele uitbraken van een eveneens bekend virus, het enterovirus 71. In 1997 en 1998 heerste in Taiwan een epidemie met enterovirus 71, welke opviel door het uitzonderlijk aantal van 1,5 miljoen slachtoffers en door een agressief beloop met longoedeem, longbloedingen en encefalitis. Dergelijke uitbraken hebben zich wel eerder voorgedaan, maar nog altijd is niet duidelijk waardoor de tijdelijke verandering in virulentie ontstaat. Er wordt zelfs rekening mee gehouden dat er een tweede virus in het spel is.<sup>14</sup> Hoewel enterovirussen zich lenen voor de ontwikkeling van een vaccin, zal eerst duidelijk moeten zijn of meerdere virussen in het spel zijn.

*Bekend virus, nieuw verspreidingsgebied.* Het West-Nijl-virus is een flavivirus en behoort tot een complex van verwante encefalitis-veroorzakende virussen waaronder Japanse encefalitis en St.-Louis-encefalitis. West-Nijl-virus komt voor in grote delen van Afrika, rond de

Middellandse Zee en incidenteel ook in landen als Spanje, Frankrijk, Portugal en een aantal Oost-Europese landen. Verder strekt het verspreidingsgebied zich uit tot grote delen van Azië. Vogels, vooral in broeklanden, vormen de natuurlijke gastheer van het virus. Geïnficeerde vogels worden nauwelijks ziek, maar kunnen het virus langdurig bij zich dragen. Het virus verspreidt zich via muggen, die behalve op vogels, ook op de mens en op zoogdieren een bloedmaal kunnen nemen. Op het westelijk halfrond is het virus tot voor kort nooit waargenomen. In 1999 werd New York echter opgeschrikt door een epidemie van encefalitis die aanvankelijk werd toegeschreven aan St.-Louis-encefalitis, maar die uiteindelijk bleek te berusten op het West-Nijl-virus.<sup>15</sup> Opvallend was daarbij dat veel vogels stierven, wat duidt op een voor de inheemse vogels nieuw virus. Moleculair onderzoek toonde aan dat het virus sterk verwant was aan een Egyptische virusvariant.<sup>16</sup> Over hoe het virus in New York is beland, valt slechts te speculeren. Paarden kunnen geïnficeerd raken, maar worden niet beschouwd als bron van verspreiding. Verdwaalde trekvogels zouden de oorzaak kunnen zijn, maar waarom vond de epidemie dan niet millennia eerder plaats? Bovendien is dat niet te rijmen met de gevonden Egyptische, maar eerder met een West-Afrikaanse variant. De waarschijnlijkste verklaring is transport van vogels. Via de luchthaven J.F.Kennedy waren in 1999 2770 vogels geïmporteerd en bijna 13.000 vogels doorgevoerd naar andere bestemmingen.<sup>17</sup> De gebruikelijke quarantaine in de VS hield geen rekening met het West-Nijl-virus, wel met andere besmettingen. De spannende vraag of het virus zich nu definitief in de VS heeft genesteld, lijkt voorlopig met 'ja' beantwoord te moeten worden, nu in 2000 opnieuw gevallen van West-Nijl-encefalitis zijn gerapporteerd en geïnficeerde vogels verspreid langs de gehele oostkust zijn teruggevonden.

#### TOT SLOT

Import van infectieziekten uit alle delen van de wereld zal in de 21e eeuw een belangrijk onderwerp blijven. Ook zullen nieuwe infecties blijven ontstaan, maar wel zal door technische vooruitgang steeds sneller een verwekker worden gevonden. Adequate surveillance, waarvoor P4-laboratoria onmisbaar zijn, zal hierbij een belangrijke rol spelen. Niet alleen zal de kennis van virusen toenemen, ook die van de achterliggende biologische processen. Dit zal ertoe leiden dat antivirale middelen straks met de computer ontwikkeld worden ('drug design'), zoals het voorspellen van virusevolutie voor influenza nu al realiteit lijkt te zijn.<sup>13</sup>

De informatie in dit artikel werd eerder gepubliceerd in *Bijblijven* (2000;16:56-61) met als titel 'Virusinfecties in de 21ste eeuw: zijn we er klaar voor?'

#### ABSTRACT

##### *Emerging viral infections*

– The emergence and re-emergence of viral infections is an ongoing process.

– Large-scale vaccination programmes led to the eradication or control of some viral infections in the last century, but new viruses are always emerging.

– Increased travel is leading to a rise in the importation of exotic infections such as dengue and hepatitis E, but also of hepatitis A, which is no longer endemic.

– Apart from import diseases new viruses have appeared (Nipah-virus and transfusion-transmitted virus).

– Existing viruses may suddenly cause more severe diseases, e.g. infection by enterovirus 71.

– The distribution area of a virus may change, e.g. in case of West Nile virus, an Egyptian encephalitis virus that appears to have established itself in the USA.

– Furthermore, there is no such thing as a completely new virus; it is always an existing virus that has adapted itself to another host or that was already present in humans but has only recently been discovered.

– A number of factors facilitate the emergence of new infectious diseases. These include intensive animal husbandry and the transport of animals. The unexpected appearance of West Nile virus in the western hemisphere was possibly due to animal transportation.

#### LITERATUUR

- Carman W, Thomas H, Domingo E. Viral genetic variation: hepatitis B virus as a clinical example. *Lancet* 1993;341:349-53.
- McNeill WH. *Plagues and peoples*. New York: Anchor Press; 1976.
- Garrett L. *The coming plague*. Londen: Virago Press; 1995.
- Goudsmit J. *Viral sex. The nature of AIDS*. Oxford: Oxford Press; 1997.
- Zaaijer HL, Lelie PN. Hepatitis E in Nederland, 1992-1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1514-5.
- Kabrane-Lazizi Y, Fine JB, Elm J, Glass GE, Higa H, Diwan A, et al. Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:331-5.
- Gorkom J van, Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, Coutinho RA. Jaarlijkse epidemie van hepatitis A in verband gebracht met reisgedrag van kinderen van immigranten in de vier grote steden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1919-23.
- Galama JMD. Humane herpesvirussen type 6 en 7; verwekkers van onder meer exanthema subitum. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:124-8.
- Koopmans M, Avoort H van der. Enterovirus 71 (?)-geassocieerde epidemieën in Taiwan en Maleisië. *Infectieziekten Bulletin* 1999;10:235-7.
- Abe K, Inami T, Asano K, Miyoshi C, Masaki N, Hayashi S, et al. TT virus infection is widespread in the general populations from different geographic regions. *J Clin Microbiol* 1999;37:2703-5.
- Nagano K, Fukuda Y, Yokozaki S, Okada K, Tanaka K, Funahashi K, et al. Low risk of TT virus (TTV) infection in medical workers. *J Hosp Infect* 1999;42:243-6.
- Jong JC de, Rimmelzwaan GF, Fouchier RAM, Osterhaus ADME. Influenzapandemieën: verleden en toekomst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1988-91.
- Bush RM, Bender CA, Subbarao K, Cox NJ, Fitch WM. Predicting the evolution of human influenza A. *Science* 1999;286:1921-5.
- Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, et al. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999;341:929-35.
- Briese T, Jia XY, Huang C, Grady LJ, Lipkin WI. Identification of a Kunjin/West Nile-like flavivirus in brains of patients with New York encephalitis [letter]. *Lancet* 1999;354:1261-2.
- Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 1999;286:2333-7.
- Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000;6:319-28.

Aanvaard op 24 januari 2001