

HANTAVIRUSINFECTIES IN NEDERLAND

Door: J. Groen en A.D.M.E. Osterhaus
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne,
Laboratorium voor Immunobiologie

Summary

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) with mild clinical symptoms caused by a member of the genus Hanta-

virus of the family *Bunyaviridae* has been demonstrated in humans in The Netherlands. Hantavirus may persistently infect rodents in particular the red bank vole (*Clethrionomys glareolus*), from which

they may be transmitted to man by direct or indirect contacts. Here we describe studies on the prevalence of Hantavirus infections in rodents in The Netherlands and their implications for public health.

Inleiding

Hantavirussen behoren tot het genus Hantavirus (HV) van de familie *Bunyaviridae* en zijn de verwekkers van aandoeningen die worden benoemd met de verzamelnaam "Hemorrhagic fever with renal syndrome" (HFRS). De ziekte, zoals die ook in Nederland voorkomt staat tevens bekend onder de naam *nephropathia epidemica*.

De ziekte kreeg bekendheid in de koreaanse oorlog van 1951 toen zich honderden gevallen voordeden onder de troepen van de Verenigde Naties. Het duurde echter nog tot 1976 voordat het virus door Lee werd geïsoleerd uit de koreaanse veldmuis (*Apodemus agrarius*). Het virus werd genoemd naar de *Hantaan rivier in Korea*, waarvan de naam van het genus is afgeleid. De Bunyaviri-

dae, waartoe dit genus behoort vormen de grootste familie van de RNA virussen met meer dan 200 verschillende vertegenwoordigers. De verschillende serotypes van het genus Hantavirus, hun meest voorkomende gastheer, verspreidingsgebied en het ziektebeeld dat ze veroorzaken staan weergegeven in tabel 1. De vertegenwoordigers van dit genus vormen een uitzondering onder de Bunyavirussen, omdat ze niet door arthropoden zoals insecten en mijten worden overgebracht.

Hantavirusinfecties worden naar alle waarschijnlijkheid **overgebracht** met besmette **aërosolen** (vluchtige stoffen) van urine, faeces of speeksel van blijvend geïnfecteerde knaagdieren. De infectie kan ook door een **beet** of via een **huiddefect** worden overgebracht. Het ziektebeeld bij de mens in West-Europa is veel minder ernstig dan in Midden-Europa en Oost-Azië.

Na een incubatietijd van 9 - 35 dagen ontstaan griepachtige verschijnselen die enkele dagen later gevolgd worden door he-

vige pijn onder in de rug (nierstreek), welke kunnen leiden tot een nierfunctiestoornis.

Epidemiologie

In 1984 werd het eerste geval van HV-infectie in Nederland achteraf bij vier laboratoriummedewerkers van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) vastgesteld (1). Deze medewerkers waren kennelijk in 1978 besmet geraakt door contact met HV besmette **laboratoriumratten**, een op dat moment nog onbekend virus.



Figuur 1.

Kaart van Nederland, waarin de lokaties van patiënten met HV-specifieke antistoffen is aangegeven:

■ laboratorium-geassocieerde gevallen
● niet-laboratorium-geassocieerde gevallen, bosrijke gebieden.

Om inzicht te verkrijgen in het voorkomen van hantavirusinfecties in Nederland zijn in de periode 1984 tot 1990 met behulp van een immunofluorescentie assay (IFA) en verschillende enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) grote groepen sera van individuen achteraf onderzocht op de aanwezigheid van HV antistoffen. De groepen die hiervoor geselecteerd werden waren naast laboratoriummedewerkers, patiënten verdacht van leptospirose, patiënten met een vorm van *nephropathia* en individuen die beroepsmatig direct of indirect in contact komen met **knaagdieren** (tabel 2).

Wanneer we de seropositieve individuen uitzetten op de kaart van Nederland (figuur 1) zien we, met uitzondering van de laboratoriummedewerkers en belgische militairen, dat 11 van de 13 gevallen woonachtig zijn in **bosachtige omgevingen** in het oosten en zuidoosten van ons land.

Om vast te stellen welke serotypen hantavirus in Nederland van belang zijn, zijn de positieve humane sera getest tegen vier van de vijf serotypen hantavirus. Alleen van serotypen I, II en III is bekend dat ze klinische verschijnselen bij de mens kunnen veroorzaken (tabel 1). Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat alle HV infecties bij laboratoriummedewerkers geassocieerd waren met serotype II (Soel-like) en de overige infecties met serotype III (Puumala-like).

Bron van hantavirusinfecties in Nederland

Om de bron en het knaagdierreservoir op te sporen zijn op de lokaties waar HV seropositieve individuen waren gevonden (figuur 1) wilde knaagdieren gevangen. De longen van de gevangen knaagdieren werden, nadat de dieren geïdentificeerd waren, onderzocht op de aanwezigheid van HV antigeen en HV-specifieke anti-

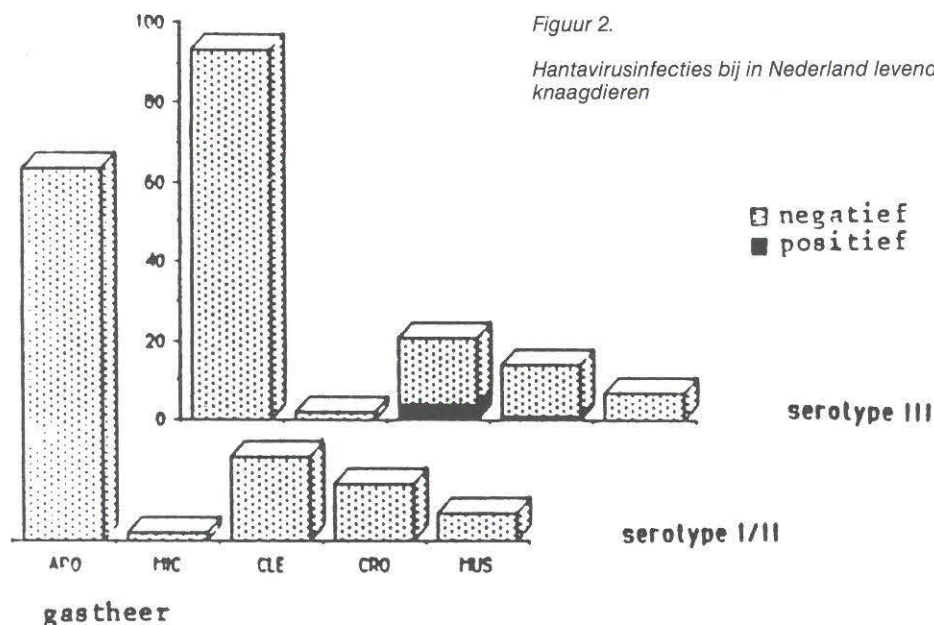
Tabel 1. Relatie tussen hantavirus serotype, gastheer, verspreidingsgebied en ziektebeeld.

Serotype	Belangrijkste gastheer	Verspreidingsgebied gastheer	Ziekte
I Hantaanvirus	brandmuis (<i>Apodemus agrarius</i>)	Azië, Centraal- en Zuid-Europa	ernstige HFRS
II Soelvirus	bruine rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	Azië, Noord-Amerika en havensteden wereldwijd	tamelijk ernstige HFRS
III Puumalavirus	rosse woelmuis (<i>Clethrionomys glareolus</i>)	Noord-, West- en Centraal-Europa	milde HFRS
IV Prospect Hill virus*	weidewoelmuis (<i>Microtus pennsylvanicus</i>)	Noord-Amerika	niet bekend
V Leakey virus*	huismuis (<i>Mus musculus</i>)	wereldwijd	niet bekend

* tot nog toe alleen in Noord-Amerika geïsoleerd

Tabel 2. Hantavirusinfecties bij de mens in Nederland (1984-1990)

	totaal (n)	seronegatief (n)	seropositief (n)
laboratoriummedewerkers RIVM	39	35	4
patiënten verdacht van leptospirose	865	860	5
veehouders in 82 bedrijven in Noord-Nederland	488	488	0
patiënten met nephropathia	10	0	10
jagers	455	455	0
militairen (belgisch leger)	1760	1739	21
		totaal positief	40
		totaal positief Nederland	19



apo: Apodemus; mic: Microtus; cle: Clethrionomys; cro: Crocidura; mus: Mus musculus.

stoffen. Hierbij werd gebruik gemaakt van zogenaamde antigeen capturing ELISA's specifiek voor serotypen II en III. Op serotype II onderzochte dieren waren alle negatief (figuur 2).

Aangetoond werd dat 5 van de 148 dieren positief waren op serotype III antigeen. Onderverdeling per diersoort toonde aan dat 4 van de 23 **rosse woelmuizen** en 1 van de 14 **spitsmuizen** HV antigeen van dit serotype bleken te bevatten.



rosse woelmuis

Uit serologisch onderzoek van de laboratoriumratten bleek dat deze dieren de hoogste hoeveelheid antistof hadden tegen serotype II, hetgeen overeenkomt met de antistoftiters die bij de laboratoriummedewerkers werden gevonden. De hoogste antistofrespons bij de overige HV seropositieven werd gemeten tegen serotype III, welke tot dusver bij in het wild levende knaagdieren werd aangetroffen.

Conclusies

Uit deze studies blijkt dat in Nederland tot nu toe 19 gevallen van HV infecties bij de mens zijn vastgesteld, waarvan 4 laboratoriumbesmettingen en 15 niet-laboratoriumbesmettingen. Door serologisch onderzoek is vast komen te staan dat de laboratoriumbesmettingen geassocieerd

zijn met serotype II (Soel-like) infecties en de overige met serotype III (Puumala-like) infecties. Elf van de 13 seropositieve individuen die een niet-laboratoriumgeassocieerde HV infectie doormaakten zijn woonachtig in het oosten en zuidoosten van ons land.

Verder zijn HV infecties bij in Nederland levende knaagdieren aangetoond, in die gebieden waar de milde vorm van HFRS bij de mens zich heeft voorgedaan. Van de onderzochte knaagdieren waren ondermeer de rosse woelmuis en de huisspitsmuis positief op HV antigeen.

Referenties

1. Osterhaus A.D.M.E., Spijkers I., Van Steenis G., Van der Groen G. Hantavirusinfecties in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 2461-2462.
2. Groen J., Van der Groen G., Hoofd G., Osterhaus A.D.M.E. Comparison of immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays for the serology of hantavirus infections. *J Virol Meth* 1989; 23: 195-203.
3. Groen J., Clement J., Van Steenis G., Osterhaus A.D.M.E. Hantavirus nephropathy in The Netherlands. *Proceedings of Second Symposium on Arboviruses in The Mediterranean Countries, September 24-29, 1989, Dubrovnik, Yugoslavia.*
4. Osterhaus A.D.M.E., Groen J., UytdeHaag F.G.C.M., Van Steenis G., Van der Groen G., Clement J., Jordans J.G.M. Hantavirus nephropathy in The Netherlands. *Lancet* 1989; August 5: 338-339.
5. Groen J., Jordans J.G.M., Clement J.P.G., Rooijackers E.J.M., UytdeHaag F.G.C.M., Dalrymple J.M., Van der Groen G., Osterhaus A.D.M.E. Identification of hantavirus serotypes by testing of post-infection sera in immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. (1991) *J. Med. Virol. in press.*