

Nipah onder de loep

Marjolein Knoester

Samenvatting

In dit artikel wordt beschreven waarom het Nipah-virus (NiV) door experts wordt beschouwd als een potentieel pandemisch virus en hoe paraatheid en respons kunnen worden bevorderd.

NiV behoort tot de familie *Paramyxoviridae* en wordt voornamelijk overgedragen door fruitvleermuizen. Het virus werd voor het eerst ontdekt in 1998 in Maleisië en heeft sindsdien uitbraken veroorzaakt in Zuid- en Zuidoost-Azië. NiV kan worden overgedragen via lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerde vleermuizen, dieren of mensen. De symptomen bij mensen variëren van koorts en hoofdpijn tot ernstige encefalitis en respiratoire problemen. De mortaliteit varieert tussen 40 en 75 procent, afhankelijk van de clade en de beschikbaarheid van medische zorg.

Er zijn momenteel geen geregistreerde vaccins of behandelingen beschikbaar voor NiV, waardoor de focus ligt op preventie en paraatheid. De WHO heeft NiV aangemerkt als een 'high-risk priority disease' en benadrukt het belang van een One Health-benadering, waarbij mens, dier en milieu in ogenschouw worden genomen. Informatievoorziening, surveillance, snelle diagnostiek, kennis over infectiepreventie en onderzoek naar vaccins en medicatie zijn cruciaal om uitbraken te voorkomen en te beheersen.

Hoewel NiV momenteel geen directe pandemische dreiging vormt, is internationale samenwerking van belang om ervoor te zorgen dat wereldwijd wordt geïnvesteerd in paraatheid en respons.

Abstract

This article describes why Nipah virus (NiV) is considered by experts to be a potential pandemic virus and how preparedness and response can be promoted.

NiV belongs to the *Paramyxoviridae* family and is primarily transmitted by fruit bats. The virus was first

discovered in 1998 in Malaysia and has since caused outbreaks in South and Southeast Asia. NiV can be transmitted through bodily fluids of infected bats, animals, or humans. Symptoms in humans range from fever and headache to severe encephalitis and respiratory distress. Mortality varies between 40 and 75 percent, depending on the viral clade and the availability of medical care. Currently, there are no registered vaccines or treatments available for NiV, which is why the focus is on prevention and preparedness. The WHO has designated NiV as a 'high-risk priority disease' and emphasizes the importance of a One Health approach, considering humans, animals and the environment. Information on dissemination, surveillance, rapid diagnostics, knowledge of infection prevention, and research into vaccines and medications are crucial to prevent and control outbreaks.

Although NiV does not currently pose a direct pandemic threat, international cooperation is essential to ensure that preparedness and response are globally invested in.

Inleiding

Zou het Nipahvirus (NiV) een volgende pandemie kunnen veroorzaken? Toen ik in Washington een museum bezocht, vond ik in een zaaltje ver weg van de dinoskeletten een uitbraaksimulator. Je kon een rol aannemen en samen met andere museumbezoekers een uitbraak proberen in te dammen.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie, Groningen, dr. M. Knoester, arts-microbioloog met aandachtsgebied virologie.

Correspondentieadres: m.knoester@umcg.nl.

In deze simulatie bleek het te gaan om een NiV-uitbraak. Ook in interviews met experts over een toekomstige pandemie wordt NiV regelmatig genoemd als kandidaatvirus. Genoeg reden om eens nader te bekijken waarom NiV als risico wordt gezien en welke maatregelen er worden genomen in het kader van preventie en paraatheid.

Nipahvirus

NiV behoort tot de familie *Paramyxoviridae* en het geslacht *Henipavirus*. Het is een RNA-virus met een enkelstrengs, gesegmenteerd genoom. Het natuurlijke reservoir van NiV is de fruitvleermuis uit de *Pteropodidae*-familie, species *Pteropus* [1,2]. Deze vleermuis komt vooral voor in Azië, Oost-Afrika en Australië [3]. Diverse dieren zoals varkens, paarden, geiten en katten kunnen dienen als intermediaire gastheer [3].

NiV werd voor het eerst ontdekt in 1998 in Maleisië,

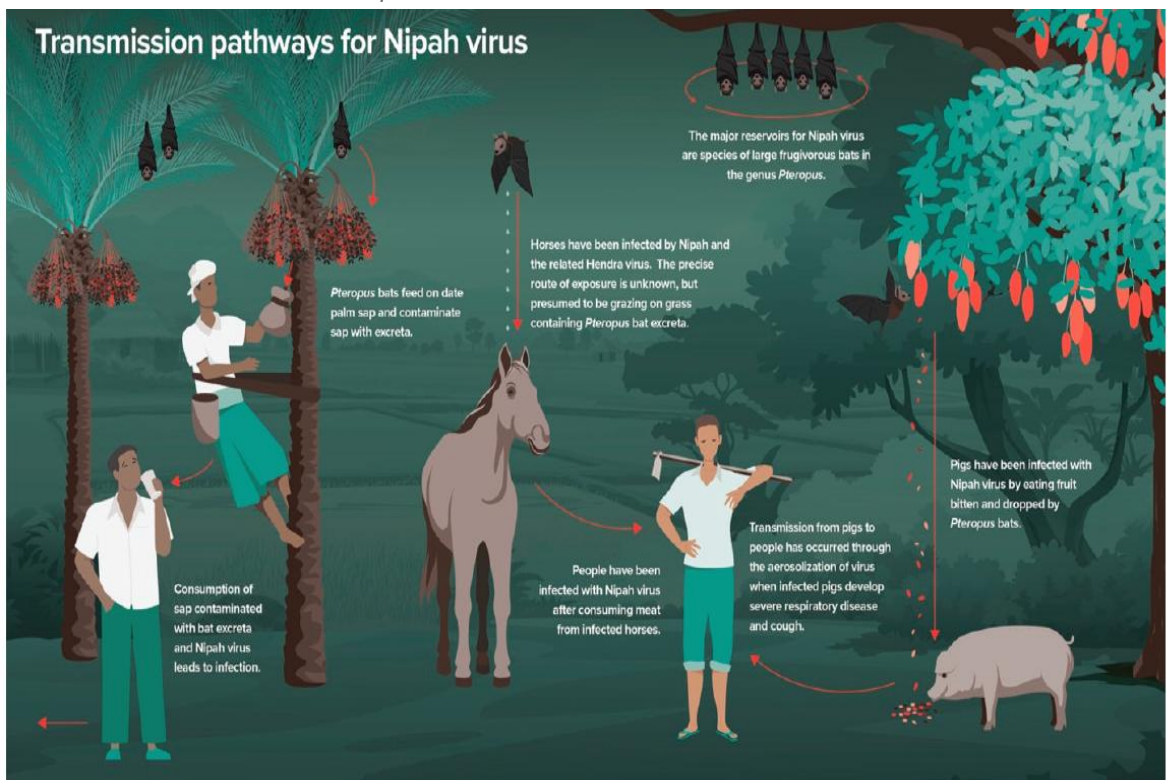
waar het een uitbraak veroorzaakte onder varkens en mensen. Het virus is vernoemd naar het dorp Sungai Nipah, waar een van de eerste uitbraken plaatsvond. Sindsdien zijn er bijna jaarlijks uitbraken gemeld in Zuid- en Zuidoost-Azië, in landen zoals Bangladesh, India, Singapore en de Filipijnen. Deze uitbraken zijn relatief kleinschalig met tientallen tot honderden getroffen [1-4].

Er zijn twee clades beschreven: clade NiV-My, die vooral voorkomt in Maleisië en clade NiV-Bd, die vooral gerelateerd wordt aan uitbraken in Bangladesh en India [1,3,5].

Transmissieroute

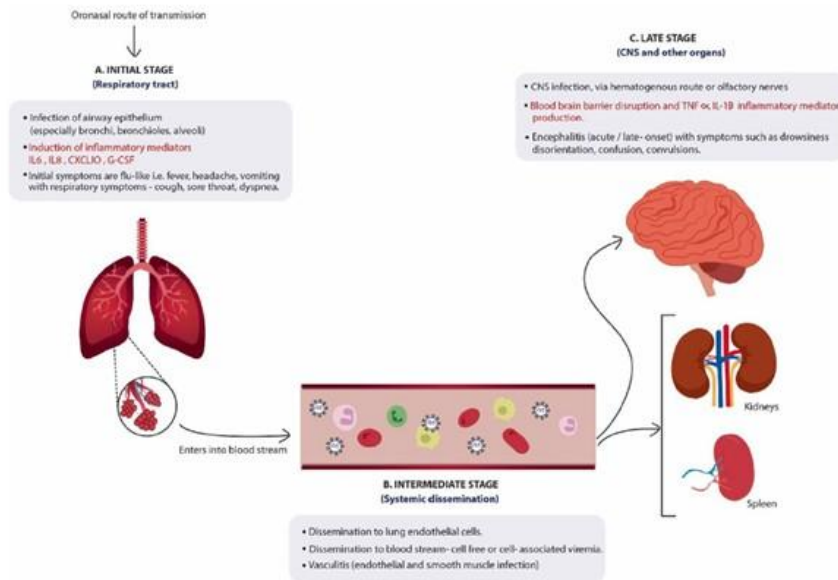
Klassiek vindt overdracht plaats via lichaams-vloeistoffen van de vleermuis, bijvoorbeeld speeksel, urine of ontlasting [1,3]. Zowel mensen als dieren kunnen voedsel besmet met deze uitwerpselen binnenkrijgen (bijvoorbeeld fruit of dadelpalmsap) en

Figuur 1. Transmissieroutes van het Nipahvirus.



Bron: WHO South-East Asia Regional Strategy for the prevention and control of Nipah virus infection 2023-2030 [6].
 Courtesy: EcoHealth Alliance, USA, 2023.

Figuur 2. Pathogenese van het Nipahvirus.



Bron: Salvi et al. Nipah Virus Through a Pandemic Lens [8].

geïnfecteerd raken [6]. Mensen kunnen ook door omgang met geïnfekteerde dieren en het prepareren of eten van hun vlees geïnfecteerd worden met NiV. In de eerste uitbraak betrof dit varkens, maar ook paarden vormen een berucht reservoir. Tot slot is mens-op-menstransmissie mogelijk, door contact met lichaamsvloeistoffen, zoals speeksel, uitgeademde druppels, urine of bloed [1,3].

Vier interessante feiten worden beschreven over mens-op-menstransmissie in de verschillende bronnen: A. Dat transmissie van mens op mens in latere uitbraken een grotere rol speelde dan in de originele uitbraak in Maleisië [3,4]. B. Dat mensen met respiratoire klachten mogelijk besmettelijker zijn dan mensen zonder respiratoire klachten [3,7]. C. Dat deze respiratoire overdracht leidt tot ernstiger klinische verschijnselen [3]. D. Dat de kans op overdracht toeneemt bij ernstigere ziekte [7]. Deze feiten kunnen mogelijk grotendeels worden toegeschreven aan clade NiV-Bd [1,3,5,8].

Klinische verschijnselen

De incubatietijd van NiV-virus varieert van 4 tot 14 dagen [1,7], waarbij incidenteel langere periodes tot 45

dagen zijn beschreven [9]. Ongeveer 10 procent van de geïnfekteerde mensen maakt NiV asymptomatisch door [1,3].

Symptomatische personen hebben eerst vaak aspecifieke symptomen zoals koorts, hoofdpijn, spierpijn, braken, duizeligheid en/of luchtwegklachten. Een klassieke uiting van NiV is encefalitis, wat leidt tot symptomen als verminderd bewustzijn, desoriëntatie, verwardheid, convulsies en uiteindelijk coma [4]. De neurologische achteruitgang gaat vaak snel, in één tot twee dagen [1]. Van degenen die overleven heeft 20 procent neurologische restverschijnselen [1,3] en er is een risico van 10 procent beschreven op een terugval van de encefalitis, weken, maanden of jaren na de eerste episode [1,3]. Dit neurologische ziektebeloop wordt bij beide clades beschreven [8].

Ook kunnen patiënten ernstige respiratoire symptomen ontwikkelen (pneumonie, 'acute respiratory distress-syndroom'). Na een fase van viremie kan multiorgaanfalen plaatsvinden, waarbij vaak de longen, de milt, de nieren en het brein betrokken zijn [1], als gevolg van vasculitis, inflammatie en necrose [3]. Dit respiratoire ziektebeloop wordt vooral gezien bij clade NiV-Bd.

Het ziektebeloop is in het algemeen vrij kort, met een mediane tijd tussen het ontstaan van de symptomen en ziekenhuisopname van vier dagen [7]. De mortaliteit van NiV varieert tussen 40 en 75 procent [1,9], afhankelijk van de clade en de beschikbaarheid van medische zorg. De mediane duur van eerste ziektedag tot overlijden is slechts 6 tot 16 dagen [3,7].

Behandelmogelijkheden en vaccinatie

Er zijn nog geen vaccins of therapeutische middelen beschikbaar tegen NiV. De behandeling is vooral ondersteunend, gericht op het verlichten van symptomen en behouden van de vitale functies [1,4]. Er wordt onderzoek gedaan naar virusremmers, monoklonale antistoffen en vaccinatie [3,8]; dit wordt gestimuleerd door de World Health Organization (WHO) [10].

Pandemische potentie

In 2018 is NiV door de WHO aangemerkt als 'high-risk priority disease' en 'global health concern' [11]. NiV wordt gezien als een risico en mogelijk zelfs in staat tot het veroorzaken van een pandemie vanwege de volgende factoren:

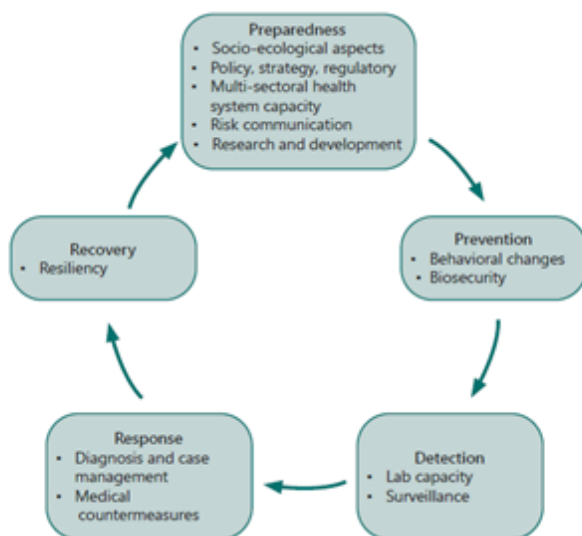
1. Het vóórkomen van zowel het virus als de natuurlijke gastheer in een groot geografisch gebied.
 2. In dat gebied is de populatiedichtheid hoog, waardoor de kans op overdracht van mens op mens toeneemt.
 3. Het betreft veelal lage-inkomenslanden, wat de mogelijkheden voor paraatheid en respons negatief kan beïnvloeden.
 4. Vele dieren kunnen als vector dienen. De kans op overdracht van dier naar mens is aanwezig en wordt vergroot door nauw contact tussen dieren en mensen.
 5. NiV is een RNA-virus. RNA-virussen hebben een hoge mutatiefrequentie en er zouden varianten kunnen ontstaan die zich gemakkelijker verspreiden.
 6. Globalisering en toegenomen reisgedrag.
 7. De hoge mortaliteit.
 8. De afwezigheid van medicijnen en vaccins.
- Hoe meer infecties asymptomatisch verlopen, hoe gemakkelijker het virus zich ongemerkt verspreidt, mits een asymptomatisch individu besmettelijk is. Een studie in Bangladesh liet zien dat er geen asymptomatische infecties hadden plaatsgevonden onder bijna 1900 contacten [7]. In andere bronnen wordt gesuggereerd dat 10 tot 15 procent van de infecties asymptomatisch verloopt [1,3].

Wat tot op heden een remmende factor is in de verspreiding van NiV, is de relatief lage besmettelijkheid: met een geschatte R_0 van 0,33 tot 0,48 besmet elke persoon gemiddeld minder dan 1 ander persoon [7,8]. De R_0 is echter afhankelijk van de omstandigheden en de virusvariant, dus men is er niet gerust op dat deze lager dan 1 blijft [8]. Gezien de snelle achteruitgang, met snelle en hoge mortaliteit, is er een relatief korte periode waarin de patiënt besmettelijk is. Dit is 'ongunstig' voor het virus en de pandemische potentie. Daarnaast, de vleermuissoort die als vector dient voor NiV leeft (nog) niet in Europa. Experimenten die met een Europese fruitvleermuis zijn gedaan lieten zien dat NiV daarin (nog) niet kon repliceren [1].

Pandemische paraatheid

De WHO heeft een visiedocument uitgebracht voor de regio Zuid-Azië, om samen met de lidstaten van die regio een strategie vast te leggen voor de preventie en controle van NiV, voor de periode van 2023 tot 2030 [6]. *Figuur 3* vat de strategie samen, volgens het standaard Emergency Response Framework, met de vaste onderdelen van voorbereiding, preventie,

Figuur 3. Emergency response framework specifiek voor het Nipahvirus.



Bron: WHO South-East Asia Regional Strategy for the prevention and control of Nipah virus infection 2023-2030 [6].

detectie, respons en herstel.

Preventie van NiV vereist een One Health-benadering, waarbij mens, dier en de omgeving in ogenschouw worden genomen [2,8]. Een belangrijke eerste stap is het hebben van een actieplan voor (het voorkomen van) uitbraken. Dit actieplan moet geïmplementeerd en gecommuniceerd worden. Daarvoor zijn communicatielijnen tussen de veterinaire sector en de humane gezondheidszorg belangrijk. Communicatie met de bevolking kan mede via de sociale media plaatsvinden.

Het is van belang dat de bevolking bekend is met NiV en de ziekteverschijnselen. Daarbij is het relevant dat mensen weten hoe ze een besmetting kunnen voorkomen, bijvoorbeeld door beschermende kleding te dragen bij de slacht van varkens en door het gebruik van vers palmsap of fruit van bomen waar fruitvleermuizen leven te vermijden [2,9]. De migratie van vleermuizen over landsgrenzen is niet te voorkomen; wel kan men tegengaan dat vleermuizen een onderkomen zoeken in huizen of schuren waar mensen of dieren leven. Ook kan worden ontraden om varkens te houden in de buurt van plekken waar fruitvleermuizen wonen [2,9].

Surveillance van NiV onder dieren en mensen is een andere belangrijke pilaar van de voorbereiding. Dit zorgt ervoor dat de gebieden waar NiV voorkomt in beeld zijn, uitbraken vroeg kunnen worden gesignaleerd en kunnen worden ingedamd. Door middel van surveillance kan het virus en de evolutie van het virus zowel in dieren als mensen worden bestudeerd en kan meer inzicht worden verkregen in de transmissie dynamica [2]. Surveillance betreft niet alleen het aantonen en bestuderen van het virus. Waardevolle informatie kan ook worden verkregen uit de surveillance op Severe Acute Respiratory Infection en Acute Encephalitis Syndrome [9].

Als een verdenking op NiV zich voordoet, of er zelfs een uitbraak wordt vermoed, is het van groot belang dat snelle en accurate diagnostiek mogelijk is. Dit is niet altijd vanzelfsprekend in de gebieden waar NiV voorkomt. Patiënten die verdacht worden van een NiV-infectie en contacten van patiënten met een NiV-infectie, moeten naar de juiste zorgverleners worden verwezen. De zorgverleners moeten geschoold zijn in het herkennen van NiV-infecties en weten welke persoonlijke beschermingsmiddelen zij dienen te dragen. De zorgverleners moeten getraind zijn in de opvang van een patiënt met NiV, weten bij welke autoriteiten een verdenking of bewezen casus moet

worden gemeld en op de hoogte zijn van de adviezen voor contactonderzoek en quarantaine. Op nationaal niveau wordt geadviseerd om responsteams te trainen, die direct de uitbraak in kaart kunnen brengen en maatregelen kunnen instellen om verspreiding te voorkomen [9].

In het kader van paraatheid, tot slot, is het van groot belang dat er onderzoek wordt gedaan naar potentiële vaccins en antivirale medicatie. De WHO heeft NiV opgenomen in de Blue Print Research & Development lijst van micro-organismen met hoge prioriteit op dit vlak [10,11].

Concluderend is NiV een virus met pandemische potentie, waarbij de One Health-benadering zich richt op het voorkomen van overdracht van vleermuis naar tussengastheer, van tussengastheer naar mens en op het voorkomen van overdracht van mens op mens. Hoewel er nu geen directe pandemische dreiging is van NiV, is internationale samenwerking van belang om ervoor te zorgen dat niet alleen in Azië, maar ook in de rest van de wereld geïnvesteerd wordt in paraatheid en respons.

Het leuke van de simulatieoefening in het museum was, dat je vooral leerde dat uitbraakmanagement staat of valt met samenwerking en communicatie. Ik heb de fictieve regio in India niet kunnen behoeden voor enkele overlijdens, maar met een meisje van 9 uit Italië als epidemioloog, een man van 51 uit Thailand als laborant en een vrouw van 30 uit Amerika als communicatieadviseur, hebben we de verspreiding wel weten te beperken.

Referenties

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Factheet on Nipah virus disease. <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/nipah-virus-disease/factsheet-nipah-virus-disease>
2. Joshi J, Shah Y, Pandey K, et al. Possible high risk of transmission of the Nipah virus in South and South East Asia: a review. *Trop Med Health*. 2023;51(44).
3. Wang L, Lu D, Yang M, et al. Nipah virus: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Front Med*. 2024;18:969-87.
4. Paliwal S, Shynu S, Saha R. An emerging zoonotic disease to be concerned about - a review of the Nipah virus. *J Health Popul Nutr*. 2024;43:171.
5. Mire CE, Scatterfield BA, Geisbert JB, et al. Pathogenic differences between Nipah virus Bangladesh and Malaysia strains in primates: implications for antibody therapy. *Sci Rep*. 2016;6:30916.
6. SEARO Regional Office for the South East Asia, WHO South-East Asia. WHO South-East Asia Regional Strategy for the prevention and control of Nipah virus infection 2023–2030. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290210849>

7. Nikolay B, Salje H, Hossain MJ, et al. Transmission of Nipah Virus – 14 years of investigations in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2019;380:1804-14.

8. Salvi P, Martins S, Das S, Bhat M, Pathare A. Nipah Virus: Through a Pandemic Lens. Chapter. In: Bhukya PL, Subbaiyan A (eds). *Emerging Human Viral Diseases*. Volume II. 2024;3-119.

9. SEARO Regional Office for the South East Asia, WHO South-East Asia. Technical Brief: Enhancing readiness for a Nipah virus event in countries not reporting a Nipah virus event. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290211273>

10. WHO Nipah research and development (R&D) roadmap. 2019. [https://www.who.int/publications/m/item/nipah-research-and-development-\(r-d\)-roadmap](https://www.who.int/publications/m/item/nipah-research-and-development-(r-d)-roadmap)

11. WHO Research and Development Blueprint: 2017 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint.

(Aankondiging)



Meer informatie of direct inschrijven met korting?

Scan de qr-code!

(De earlybirdtickets zijn verkrijgbaar tot en met 31 juli).

