

Yersinia pestis: plaag uit het verleden of een nog reële bedreiging?

Yersinia pestis: past plague or present pest?

Dr. M. Goeijenbier¹, W. de Jong², dr. J.F.P. Wagenaar³, dr. P.J. Wismans⁴, dr. L. Slobbe⁴

Samenvatting

De pest, veroorzaakt door infectie met *Yersinia pestis*, is een ernstige systemische bacteriële infectie. Naast de drie historische pandemieën, waarvan de eerste reeds in de zesde eeuw beschreven werd, zijn meerdere kleine uitbraken en sporadische gevallen beschreven. Drie markante klinische presentaties van de pest zijn beschreven, namelijk builenpest, pest als septisch ziektebeeld en longpest; waarvan de eerst genoemde het meest frequent voorkomt. Antibiotica gestart vroeg na het ontwikkelen van klachten doet de overlevingskans fors toenemen. Zonder adequate behandeling kennen pestgevallen een zeer hoge mortaliteit variërend van 40% (builenpest) tot bijna 100% (longpest en septische pest). Veelal vindt transmissie plaats via knaagdieren (reservoir) naar de mens via een vector, in het geval van de pest een vlo. Er zijn echter ook genoeg gevallen bekend van transmissie zonder vector, bijvoorbeeld bij het in contact komen met besmet weefsel tijdens de jacht, op laboratoria of een directe mens op mens aerosol-transmissie. De laatste jaren beperken pestuitbraken zich met name tot landelijk Afrika en worden sporadische gevallen in Noord- en Zuid-Amerika beschreven. In dit overzichtsartikel gaan wij dieper in op de huidige epidemiologie en stand van zaken van *Yersinia pestis*.

(Tijdschr Infect 2016;11(6):198-204)

Summary

Plague, caused by *Yersinia pestis*, is a severe systemic bacterial infection associated with a high mortality. In addition to the historic three pandemics, the first of which has already been described in the sixth century, several small outbreaks and sporadic cases have been described. Three distinctive clinical presentations of plague are described, namely bubonic, septic plague and pneumonic plague; of which the former appears the most frequently. Antibiotics started early after developing symptoms increase survival dramatically. Plague is mostly transmitted from chronically infected rodents to humans after flea bites. However, direct human- to-human transmission in pulmonic plague, infection after handling contaminated tissue or laboratory exposure to the pathogen have also been described. Currently, plague cases are limited to small clustered outbreaks in rural Africa and sporadic cases mainly in North and South America. In this review we take a closer look at the current epidemiology and status of *Yersinia pestis*.

Historisch perspectief

Pest, plaag of zwarte dood: diverse benamingen voor een van de meest gevreesde en geruchtmakende ziekten

uit de geschiedenis van de mensheid. Een ziekte die vooral tijdens een aantal grootschalige pandemieën vele slachtoffers heeft geëist. De eerste daarvan, de Justijnse

¹AIOS interne geneeskunde, Havenziekenhuis en Instituut voor Tropische Ziekten, Rotterdam ²arts-onderzoeker, afdeling Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam ³internist-infectioloog, afdeling Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam ⁴internist-infectioloog, Havenziekenhuis en Instituut voor Tropische Ziekten, Rotterdam.

Correspondentie richten aan: dr. M. Goeijenbier, AIOS interne geneeskunde, Havenziekenhuis en Instituut voor Tropische Ziekten, Postbus 70031, 3000 LN Rotterdam, tel. nr.: 010 4043456, e-mailadres: marco.goeijenbier@havenziekenhuis.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: builenpest, longpest, pandemie, pest, septische pest, systemische bacteriële infectie, *Yersinia pestis*.

Keywords: bubonic plague, pandemic, plague, pulmonic plague, septic plague, systemic bacterial infection, *Yersinia pestis*.

Ontvangen 15 september 2016, geaccepteerd 29 oktober 2016.

plaag in de zesde eeuw na Christus, verspreidde zich vanuit Egypte naar de Arabische wereld, Europa en zuidelijk Azië. Er is reden om aan te nemen dat deze uitbraak het gevolg is geweest van een vooralsnog onbekende stam van *Yersinia pestis* die in de huidige tijd nog niet aangetoond is.^{1,2} De tweede pandemie begon in 1347 in Sicilië. Deze grote uitbraak binnen Europa staat ook wel te boek als de beruchte zwarte dood waarbij naar schatting tussen de 17 en 28 miljoen Europeanen zijn overleden, wat neerkomt op zo'n 40% van de toenmalige bevolking.^{1,3,4} Uiteindelijk was het tijdens de derde pandemie, de Hong Kong-plaag die in 1855 in Zuid-China begon, dat de verantwoordelijke bacterie, *Yersinia pestis*, werd geïsoleerd door de Franse arts Alexandre Yersin.⁵ Vier jaar later toonde Jean-Paul Simond aan dat transmissie van knaagdieren naar mensen optrad door vlooienbeten.^{6,7}

Pestuitbraken zijn geassocieerd met verminderde hygiëne, armoede, oorlog en/of natuurrampen. Ook in de huidige tijd eist de ziekte nog altijd slachtoffers. Daarnaast blijft de pest een populair onderwerp in de wetenschap, vanwege de mogelijkheid om de bacterie in te zetten als biologisch wapen.⁸ In dit overzichtsartikel wordt de huidige stand van zaken van een aantal relevante aspecten rond *Yersinia pestis* samengevat voor de clinicus met een begeleidend overzicht van de uitbraken en sporadische gevallen in de laatste twee decennia.

Microbiologie en transmissie

Yersinia pestis is een facultatief anaerobe, gramnegatieve coccobacil en behoort tot de familie van de *Enterobacteriaceae*.^{4,9,14,15} Binnen dit genus worden nog twee andere, voor mensen pathogene species aangetroffen, namelijk *Yersinia pseudotuberculosis* en *Yersinia enterocolitica*, beide verantwoordelijk voor doorgaans self-limiting, gastrointestinale infecties.^{13,14,16} 'Multi-locus sequence typing' van de zogenaamde 'housekeeping genes' van *Yersinia pestis* suggereert dat deze zeer virulente bacterie een kloon is van *Yersinia pseudotuberculosis*. Aangenomen wordt dat het verkrijgen van specifieke virulentiefactoren en het verlies van bepaalde chromosomale darmspecifieke genen als gevolg van inactivatie en/of deletie heeft geleid tot de transformatie van darm-pathoogeen tot pestbacil.^{17,18}

Pest is in eerste instanties een murine zoönose, ofwel een ziekte die van muizen of andere knaagdieren op mensen wordt overgedragen. Mensen worden beschouwd als incidentele gastheren. Het natuurlijk reservoir van *Yersinia pestis* bevindt zich in (gedeeltelijk) resistente knaagdieren waarin de bacterie circuleert en waarbij transmissie plaatsvindt via vlooienbeten. Overdracht

naar mensen kan plaatsvinden na een incidentele vlooienbeet.^{14,15,19} Kattenbeten of -krabben, direct contact met geïnfecteerd of gecontamineerd weefsel van dode dieren, aerosolinhalatie of besmetting na blootstelling in laboratoria of tijdens postmortaal onderzoek zijn minder gebruikelijke transmissieroutes.^{5,6,20-22} Ook in de meer recente pestuitbraken zijn vlooienbeten onbetwist het meest voorkomend, gevolgd door contact met geïnfecteerde dieren (zoals bijvoorbeeld tijdens de jacht).

Van de ruim 1500 soorten vlooien is van minder dan 5% aangetoond dat zij uitermate geschikt zijn als vector voor *Yersinia pestis*. De klassieke vector is de oriëntaalse rattenvlo, *Xenopsylla (X.) cheopis*, die ook veruit het meest effectief blijkt in het overdragen van de pestbacillen. Andere mogelijke vectoren zijn *X. braziliensis* en *Oropsylla montanus*; regionale vectoren zijn mogelijk van belang in verschillende geografische regio's.^{3,21} Tevens is met behulp van PCRook in *Pulex irritans*, ook wel de "mensenvlo" genoemd, en vele andere vlooiensoorten de pestbacil aangetoond. Hierbij blijft de vraag of daadwerkelijke humane transmissie via deze vectoren ook plaatsvindt.²²

Figuur 1 beschrijft de diverse transmissieroutes van *Yersinia pestis*. De kritische variabele ten aanzien van transmissie van ziekte is of de vlo na de beet al dan niet een bloedmaal neemt. Alternatieve wijzen van transmissie verlopen via contact met geïnfecteerd weefsel in geval van septische pest en via aerosole besmetting bij longpest. Transmissie van mens naar mens is voor builenpest zelden beschreven. Bij de primaire vorm van longpest is dit duidelijk anders en is zelfs sprake van een hoge besmettelijkheid.^{3,23,24}

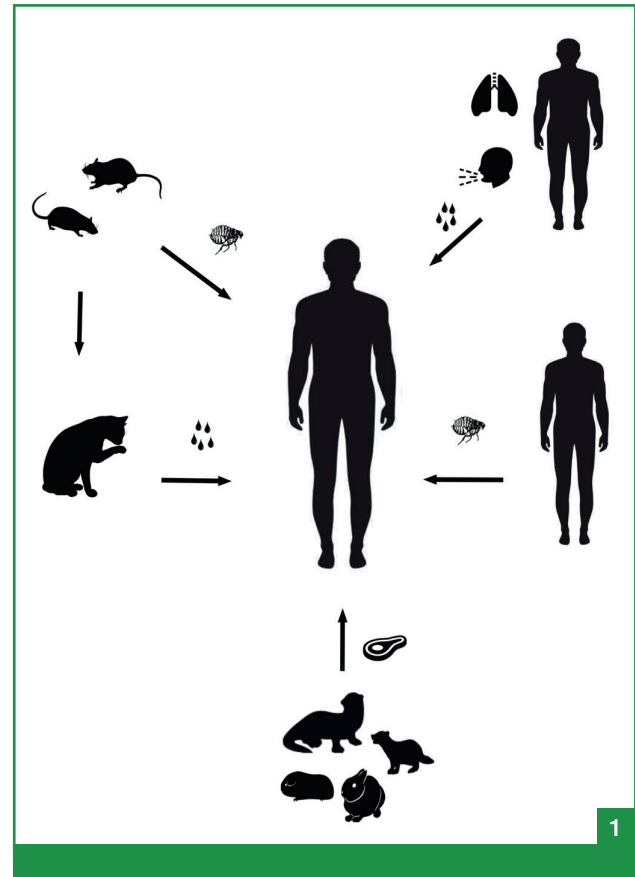
Kliniek

Er zijn drie markante klinische presentaties bekend van de pest, namelijk builenpest, pest als septisch ziektebeeld en longpest.⁶ Daarnaast wordt in de literatuur ook gesproken over mildere, soms zelfs subklinische gevallen van de pest en *Yersinia pestis*-faryngitis. In geval van een humane uitbraak is in 80-95% sprake van builenpest. Na een incubatietijd van twee tot zes dagen ontstaat een acuut ziektebeeld gepaard gaande met hoge koorts, algehele malaise, hoofdpijn, duizeligheid en regionale, uiterst pijnlijke lymfadenopathie.³ Aan deze karakteristieke lymfeklierzwellingen ontleent dit ziektebeeld zijn naam. Deze builen in een lymfklierdrainagegebied, in het Engels 'bubo' genaamd en afgeleid van het Griekse woord voor lies - een voorkeurslocatie - kunnen een diameter tot tien centimeter aannemen en ook na adequate behandeling met antibiotica nog enkele weken blijven bestaan.³

Builenpest kan zich secundair ontwikkelen tot de septische vorm van pest waarbij de bacterie zich in de bloedstroom bevindt en de patiënt een klinisch beeld van (ernstige) sepsis ontwikkelt. In geval van directe transmissie via geïnfecteerd weefsel kan de septische vorm ook primair optreden zonder voorafgaande lymfadenopathie. De septische vorm van pest is verantwoordelijk voor 10-20% van het totaal aantal gevallen.^{2,3} Pulmonale pest ofwel longpest is zeldzaam en tevens lastig te onderscheiden van een ernstige pneumonie veroorzaakt door een willekeurige andere verwekker. De primaire vorm treedt met name op tijdens grote pestuitbraken, wanneer inhalatie van aerosolen afkomstig van geïnfecteerde dieren of mensen kan plaatsvinden.^{3,7,9} Ook deze vorm kan zich secundair ontwikkelen vanuit een klinische presentatie van de builenpest.

Diagnostiek

Tijdens pestuitbraken wordt in afwachting van de resultaten van aanvullende diagnostiek vaak gebruik gemaakt van een 'case definition' om een vermoedelijk geval te herkennen. Voor builenpest betreft dit een patiënt afkomstig uit een endemisch gebied zich presenterend met koorts, pijnlijke, gezwollen lymfeklieren en aanwijzingen voor blootstelling aan knaagdieren of vlooien.^{3,5} De septische variant en longpest zijn echter op basis van klinische verschijnselen niet te onderscheiden van een sepsis of pneumonie op basis van een andere verwekker. Daarom wordt bij de geringste verdenking op de pest in afwachting van de resultaten van diagnostiek empirisch gestart met antibiotica. Het uitstellen van de start met adequate therapie leidt tot een drastische vermindering van de overlevingskansen.^{3,5} Diagnostiek vindt plaats met behulp van serologische tests, specifieke antigeenbepalingen, kweek en PCR. Geschikt patiëntmateriaal is derhalve bloed/serum, een aspiraat uit de bubo en sputum in geval van longpest. In sommige artikelen wordt ook liquor genoemd in geval van een begeleidend meningitis.^{3,5,10,11} *Yersinia pestis* groeit op de meeste routine kweekmedia hoewel het doorgaans minimaal 48 uur vraagt voordat de kleine, opake en irregulair begrensde kolonies zichtbaar worden. Door hun trage groeiensnelheid kunnen bacteriën gemakkelijk worden overgroeid door andere micro-organismen.⁴ Antigeendetectie door middel van immunofluorescentie op serum of sputum van het pest-specifieke F1-kapselantigeen is zowel sensitief als specifiek en daarom bruikbaar in veldonderzoek. Gebruik van PCR voor het aantonen van het F1-antigeen is eveneens mogelijk, maar mist sensitiviteit. Een ELISA-test die het specifieke LcrV-antigeen kan aantonen in bloed en sputum is



Figuur 1. Transmissieroutes van *Yersinia pestis*. Doorgaans vindt transmissie naar mensen plaats na een vlooiendeet en ontwikkelt zich vervolgens de klassieke builenpest. Deze vorm ontwikkelt zich soms tot de septische vorm van pest of tot longpest. In geval van longpest zijn aerosolen verantwoordelijk voor de transmissie die ook direct van mens tot mens kan plaatsvinden. De afgelopen twee decennia zijn enkele besmettingen van huisdier op mens beschreven, meest waarschijnlijk eveneens via aerosol transmissie. De kans op transmissie bestaat ook tijdens contact met geïnfecteerd weefsel, bijvoorbeeld bij jacht en in zeer specifieke gevallen door werken met *Yersinia pestis* tijdens laboratoriumwerkzaamheden.

beschreven, maar nog niet toepasbaar voor klinische doeleinden.^{7,9,12,13} Serologie, vrijwel altijd gebaseerd op detectie van de antistofrespons tegen hetzelfde F1-antigeen speelt voornamelijk een rol als retrospectieve bevestiging in verdachte gevallen. Een antistoftiter van >1:16 in een enkelvoudig monster is suggestief; een viervoudige stijging in een gepaard sample wordt gezien als bewijs voor de diagnose.^{3,13} Routine laboratoriumonderzoek, algemeen klinisch chemisch oriënterend laboratoriumonderzoek, is vaak niet specifiek. Wel is in omstreeks 50% van de gevallen sprake van een leukocytengetal van >20x10⁹/L en/of een trombocytopenie.

Behandeling

De voorkeursbehandeling van builenpest bestond in de jaren 1940-1950 uit streptomycine.⁴⁹ Dit middel bleek zeer effectief en genas duizenden slachtoffers tijdens een uitbraak van builenpest in Vietnam in 1974.⁵ Het lijkt erop dat het meer gebruikte en doorgaans beter beschikbare aminoglycoside gentamicine eveneens effectief is, gebaseerd op data uit in vitro-gevoeligheidsstudies en dieronderzoek en tevens enkele studies bij humane gevallen.¹¹ Gerandomiseerde studies, uitgevoerd in gebieden waarin uitbraken voorkwamen en waarbij streptomycine niet of onvoldoende beschikbaar was, toonden tevens aan dat een eenmaal daags regime met gentamicine 2,5 mg/kg, intramusculair toegediend, minstens zo effectief is als streptomycine.^{4,50} De Nederlandse richtlijn van het LCI waarin intraveneuze of intramusculaire behandeling met gentamicine 5 mg/kg gedurende tien dagen wordt geadviseerd, lijkt derhalve ruim afdoende, waarbij de eerste gift gentamicine vaak al is toegediend uit hoofde van de meeste lokale sepsis e.c.i.-protocollen.

Bij overgevoeligheid voor aminoglycosiden worden doxycycline en tetracycline aanbevolen.^{3,7,10,11} Trimethoprim-sulfamethoxazol heeft tot succesvolle behandeling geleid in case-reports, maar is geen voorkeursantibioticum gezien een mogelijk vertraagde of onvolledige respons.⁵¹ In geval van een begeleidende meningitis wordt vaak chlooramfenicol toegevoegd aan de behandeling gezien de uitstekende penetratie in de hersenen.^{3,4,7} Ten slotte tonen dierstudies aan dat ook quinolonen effectief kunnen zijn, maar klinische data zijn beperkt.^{5,52}

Antibioticaresistentie werd gezien tijdens een uitbraak in Madagaskar in 1995. Een patiënten-isolaat toonde de aanwezigheid van een plasmide, resulterend in resistentie tegen onder andere streptomycine. In vitro bleek het isolaat nog wel gevoelig voor de overige aminoglycosiden, quinolonen en trimethoprim-sulfamethoxazol.⁵³

Preventie en vaccinatie

Chemoprophylaxe wordt aanbevolen bij personen die onbeschermd contact hebben gehad met verdachte of bewezen gevallen van longpest. Effectieve chemoprophylaxe is bewezen voor doxycycline en trimethoprim-sulfamethoxazol (bij kinderen en zwangere vrouwen); in dierstudies bleek ook levofloxacin een alternatief.^{4,10,25} Naast chemoprophylaxe en het toepassen van druppelisolatie bij verdachte gevallen zijn er weinig additionele mogelijkheden ter preventie van een *Yersinia pestis*-infectie. Builenpest kan voorkomen worden door blootstelling aan zieke of reeds overleden dieren zoveel mogelijk te reduceren en het bestrijden van het knaag-

dier- en vlooienreservoir. Momenteel is er geen veilig en effectief vaccin geregistreerd. Het feit dat cellulair-gemedieerde immuniteit van groot belang blijkt bij bescherming tegen *Yersinia pestis* betekent dat passieve immunisatie in geval van een uitbraak of als post-expositie beschermingsmaatregel minder kansrijk lijkt.^{54,55} In het verleden is wel gevaccineerd met geïnactiveerde en levend verzwakte vaccins, met name onder laboratorium-medewerkers, militairen op missie en hulpverleners werkzaam in een endemisch gebied. De bescherming bleek echter beperkt, vooral tegen longpest, daarnaast bleken de risico's na vaccinatie met levend verzwakte vaccins onaanvaardbaar hoog.^{9,56} Een voorbeeld betreft vaccinatie met de stam EV76-*Yersinia pestis*, een stam die zijn virulentie heeft verloren door een verminderde 'iron scavenging'-functie. Bij personen met onderliggende ijzerstapelingsziekten bleek deze stam als gevolg van de verhoogde ijzerconcentratie in het bloed zijn virulentie te herwinnen met dodelijke afloop.⁵⁷ In dierproeven zijn succesvolle immunisatie en bescherming aangetoond na vaccinatie met subunit-vaccins en levend verzwakte vaccins. Zeer recent is dit ook met behulp van bacteriële (bijvoorbeeld *Yersinia pseudotuberculosis*) en virale vectoren (in de vorm van aangepaste pokkenvirussen) aangetoond. Het meest veelbelovend voor de toekomst lijkt een subunit-vaccin gebaseerd op de F1- en LcrV-eiwitten.^{4,9,10}

Bioterrorisme

De verdere ontwikkeling van vaccins wordt vooral gemotiveerd door de angst voor toepassing als bioterroristisch wapen.^{15,56} Aangezien builenpest zelden van mens tot mens wordt overgedragen, lijkt longpest in dit verband het meest voor de hand liggend, waarbij inhalatie van aerosolen de transmissieroute zou kunnen zijn.^{10,15} In geval van een bioterroristische aanval moet derhalve overwogen worden laagdrempelig chemoprophylaxe te verschaffen. Vermeende slachtoffers dient men op te nemen onder strikte aerosol isolatie en te behandelen met gentamicine of streptomycine.

Huidige epidemiologie

Ook nu zorgt *Yersinia pestis* voor een niet onaanzienlijk aantal infecties per jaar.^{16,19,20,25,26} Zo werden tussen 2010 en 2015 wereldwijd 3.248 gevallen geregistreerd door de World Health Organisation (WHO), met 584 dodelijke slachtoffers tot gevolg.^{20,25} *Figuur 2* is bedoeld om een indruk te geven van de wereldwijde pestepidemiologie in de laatste twee decennia. De weergegeven getallen zijn gebaseerd op rapporten die beschikbaar zijn via websites als ProMed en op verslaglegging



Figuur 2. *Yersinia pestis*-uitbraken in de afgelopen twee decennia. De figuur is samengesteld na raadplegen van gegevens afkomstig van PROMED-mail en WHO-regiorapportages. Indien bekend zijn vermeld het aantal gerapporteerde (en fatale) gevallen en de beschreven klinische vorm.

van de WHO. Ongetwijfeld is er sprake van substantiële onderrapportage. Pest is een ziekte die is geassocieerd met armoede en verminderde hygiënische leefomstandigheden in Afrika, Zuid-Amerika en India terwijl in de overige delen van de wereld en in sommige gevallen in Zuid-Amerika de ziekte het gevolg is van (zeldzame) transmissie vanuit het dierlijk reservoir (wilde knaagdieren) naar mensen, bijvoorbeeld door jagen of andere outdoor activiteiten. Daarnaast zijn er incidentele gevallen van laboratoriumbesmettingen bekend.^{12,19,20,25,27} Gezien de uiteenlopende karakteristieken van de *Yersinia pestis*-epidemiologie tussen de continenten volgt een korte bespreking.

Azië

De huidige gedachte is dat *Yersinia pestis* is ontstaan in Midden-Azië en zich van daaruit heeft verspreid over de wereld.^{1,38-40} Pestuitbraken bestaan de laatste vijf jaar altijd uit enkele, meestal geïsoleerde, gevallen van builenpest onder jagers omdat het dierlijk reservoir met name woestijnratten en marmotten betreft die in de rurale gebieden (bergen en steppe) voorkomen.²⁰ Het

jagen op marmotten is in delen van Midden-Azië een belangrijke activiteit.⁴¹ Recente gevallen zijn gerapporteerd vanuit China, Kirgizstan, Mongolië en Rusland.^{12,20,42} De laatste grotere uitbraken van builenpest en longpest hebben plaatsgevonden in India in 1994 en 2002, beide ten gevolge van verminderde hygiëne, hevige regenval en daardoor toename van de knaagdierpopulaties.⁴³⁻⁴⁵ Een actief surveillanceprogramma en een snelle, adequate respons op verhoogde *Yersinia pestis*-activiteit is inmiddels geïntroduceerd in India, maar voorzichtigheid blijft geboden.

Afrika

Sinds 1980 neemt wereldwijd het aantal pestgevallen gestaag toe. De uitbraken in Oost-Afrika en Madagaskar zijn hiervoor met name verantwoordelijk. Ter illustratie: in de afgelopen vijftien jaar zijn pestslachtoffers in Afrika verantwoordelijk voor ruim 90% van alle *Yersinia pestis*-infecties wereldwijd. De natuurlijke reservoirs en vectoren zijn aanwezig in grote delen van Afrika. Veruit de meeste gevallen worden geregistreerd in Oeganda, Tanzania, Democratische Republiek Congo (DRC) en

Madagaskar.^{7,22,28} Het is aannemelijk dat pest Afrika is binnen gekomen door uit Azië afkomstige schepen via Oost-Afrikaanse havensteden. Van groot belang is de bevinding dat pest in Afrika voor langere tijd, soms wel decennia, lijkt te verdwijnen uit gebieden om vervolgens onverwachts weer de kop op te steken met name wanneer door ontbossing, klimaatverandering of verstedelijking mensen in contact komen met geïnfecteerde knaagdieren.^{28,29}

De huidige situatie in Madagaskar is zorgwekkend. *Figuur 1* toont dat pest sinds 2011 jaarlijks de kop opsteekt. Armoede, sociaaleconomische crisisperiodes en politieke instabiliteit spelen hierbij wellicht een rol.²⁵ In de meeste gevallen gaat het om gevallen van builenpest ten gevolge van knaagdier-mens transmissie via vlooiën hoewel ook meerdere uitbraken van longpest zijn vastgesteld. Vanuit de WHO is relatief veel aandacht voor de situatie in Madagaskar.^{18,22,25,30-32} Hierbij wordt met name gewerkt aan 'vector-control' en worden vlooiën met insecticiden bestreden.³⁰

Zuid-Amerika

Historisch gezien lijkt pest zijn introductie in Zuid-Amerika te hebben gemaakt in 1899 via de Braziliaanse havenstad Santos.³⁴ Pestgevallen zijn de laatste twintig jaar beschreven in Peru, Ecuador, Brazilië en Bolivia en komen met name voor onder boeren en jagers in rurale gebieden.²⁰ Jacht en consumptie van knaagdieren (cavia's) lijkt de primaire manier van transmissie te zijn in Peru en Bolivia.³⁴ De toename sinds 2010 van het aantal humane pestgevallen en meest waarschijnlijk dus ook bij knaagdieren, in Peru lijkt geassocieerd met klimaatveranderingen ten gevolge van El Nino.³⁵

Verenigde Staten

In de Verenigde Staten zijn vrijwel alle pestgevallen het gevolg van zogenoemde 'sylvatische' pest (*sylva* betekent bos), wat wil zeggen dat transmissie optreedt na humaan contact met in het wild levende dieren zoals eekhoorns, marmotten en konijnen.³ Het aantal humane gevallen blijft vrijwel elk jaar onder de 10 en lijkt sterk samen te hangen met uitbraken binnen knaagdierpopulaties. Een illustratie is de uitbraak in prairiehonden in New Mexico tussen 1982 en 1984 die aanleiding gaf tot 45 geregistreerde menselijke besmettingen.^{3,20} De laatste vijftien tot twintig jaar is er tevens besmetting via (huis) katten bijgekomen, waarbij met name dierenartsen een risico lijken te lopen.^{20,21,48} De mortaliteit onder pest-slachtoffers in de Verenigde Staten ligt vele malen lager dan elders ter wereld (<20%), meest waarschijnlijk door vroege en adequate antibiotische therapie.

Conclusie

Ook anno 2016 is pest een relevant probleem, waarbij in sommige gebieden van de wereld het risico van een uitbraak reëel is. Dit geldt met name voor gebieden met verminderde hygiënische omstandigheden. Voor de Nederlandse infectioloog of microbioloog lijkt een *Yersinia pestis*-infectie niet tot de dagelijkse of zelfs jaarlijkse realiteit te behoren.⁵⁸ In Europa komt *Yersinia pestis* bij ratten voor zover bekend niet meer voor. Het laatste ziektegeval bij de mens in Nederland stamt uit 1929. Met de exponentiële toename van het aantal (avontuurlijke) reizen, stages naar afgelegen gebieden en vrijwilligerswerk in (landelijk) Afrika behoort men echter zeker alert te blijven. Zulks naast de theoretische kans dat pest wordt ingezet als wapen bij biologische oorlogsvoering. De laatste decennia is veel bekend geworden over de epidemiologie van pest gedurende de eerdere pandemieën en is meer duidelijkheid gekomen over de transmissie en pathogenese. Diverse effectieve antibiotica zijn beschikbaar. Een effectief vaccin ontbreekt helaas nog altijd.

Referenties

1. Spyrou MA, Tukhbatova RI, Feldman M, et al. Historical *Y. pestis* Genomes Reveal the European Black Death as the Source of Ancient and Modern Plague Pandemics. *Cell Host Microbe* 2016;19:874-81.
2. Wagner DM, Klunk J, Harbeck M, et al. *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect Dis* 2014;14:319-26.
3. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*--etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:35-66.
4. Prentice MB, Rahalison L. Plague. *Lancet* 2007;369:1196-207.
5. Butler T. Plague history: Yersin's discovery of the causative bacterium in 1894 enabled, in the subsequent century, scientific progress in understanding the disease and the development of treatments and vaccines. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:202-9.
6. Rollins SE, Rollins SM, Ryan ET. *Yersinia pestis* and the plague. *Am J Clin Pathol* 2003;119 Suppl:S78-S85.
7. Cobbs CG, Chansolme DH. Plague. *Dermatol Clin* 2004;22:303-12, vi.
8. Klettmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:364-81.
9. Williamson ED. Plague. *Vaccine* 2009;27 Suppl 4:D56-D60.
10. Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. *N Engl J Med* 2015;372:954-62.
11. Boulanger LL, Ettestad P, Fogarty JD, et al. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: review of 75 cases in new Mexico, 1985-1999. *Clin Infect Dis* 2004;38:663-9.
12. Human plague: review of regional morbidity and mortality, 2004-2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;85:40-5.
13. Butler T. *Yersinia* infections: centennial of the discovery of the plague bacillus. *Clin Infect Dis* 1994;19:655-61.
14. Riedel S. Plague: from natural disease to bioterrorism. *Proc (Bayl Univ Med*

- Cent) 2005;18:116-24.
15. Josko D. *Yersinia pestis*: still a plague in the 21st century. *Clin Lab Sci* 2004; 17:25-9.
 16. Stenseth NC, Atshabar BB, Begon M, et al. Plague: past, present, and future. *PLoS Med* 2008;5:e3.
 17. Achtman M, Zurth K, Morelli G, et al. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:14043-8.
 18. Fetherston JD, Kirillina O, Bobrov AG, et al. The yersiniabactin transport system is critical for the pathogenesis of bubonic and pneumonic plague. *Infect Immun* 2010;78:2045-52.
 19. Meerburg BG, Singleton GR, Kijlstra A. Rodent-borne diseases and their risks for public health. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:221-70.
 20. Plague around the world, 2010-2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2016;91:89-93.
 21. Kwit N, Nelson C, Kugeler K, et al. Human Plague - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:918-9.
 22. Ratovonjato J, Rajerison M, Rahelinirina S, et al. *Yersinia pestis* in *Pulex irritans* fleas during plague outbreak, Madagascar. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1414-5.
 23. Li YF, Li DB, Shao HS, et al. Plague in China 2014-All sporadic case report of pneumonic plague. *BMC Infect Dis* 2016;16:85.
 24. Richard V, Riehm JM, Herindrainy P, et al. Pneumonic plague outbreak, Northern Madagascar, 2011. *Emerg Infect Dis* 2015;21:8-15.
 25. Bertherat EG. Plague in Madagascar: overview of the 2014-2015 epidemic season. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:250-2.
 26. Stock I. [*Yersinia pestis* and plague - an update]. *Med Monatsschr Pharm* 2014;37:441-8.
 27. BURMEISTER RW, TIGERTT WD, OVERHOLT EL. Laboratory-acquired pneumonic plague. Report of a case and review of previous cases. *Ann Intern Med* 1962;56:789-800.
 28. Neerincx S, Bertherat E, Leirs H. Human plague occurrences in Africa: an overview from 1877 to 2008. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:97-103.
 29. Kilonzo BS. Plague epidemiology and control in eastern and southern Africa during the period 1978 to 1997. *Cent Afr J Med* 1999;45:70-6.
 30. Miarinjara A, Boyer S. Current Perspectives on Plague Vector Control in Madagascar: Susceptibility Status of *Xenopsylla cheopis* to 12 Insecticides. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004414.
 31. Rasolomaharo M, Rasoamanana B, Andrianirina Z, et al. Plague in Majunga, Madagascar. *Lancet* 1995;346:1234.
 32. Vogler AJ, Chan F, Wagner DM, et al. Phylogeography and molecular epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e1319.
 33. Da'ar OB, Yunus F, Md HN, et al. Impact of Twitter intensity, time, and location on message lapse of bluebird's pursuit of fleas in Madagascar. *J Infect Public Health* 2016;
 34. Schneider MC, Najera P, Aldighieri S, et al. Where does human plague still persist in Latin America? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2680.
 35. Davalos VA, Torres MA, Mauricci CO, et al. [Outbreak of bubonic plague in Jacocha, Huancabamba, Peru]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001;34:87-90.
 36. Tavares C, Aragao AI, Leal NC, et al. Plague in Brazil: from now and then. *Adv Exp Med Biol* 2012;954:69-77.
 37. Bonvicino CR, Oliveira JA, Cordeiro-Estrela P, et al. A Taxonomic Update of Small Mammal Plague Reservoirs in South America. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2015;15:571-9.
 38. Harbeck M, Seifert L, Hansch S, et al. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6(th) century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003349.
 39. Drancourt M, Signoli M, Dang LV, et al. *Yersinia pestis* *Orientalis* in remains of ancient plague patients. *Emerg Infect Dis* 2007;13:332-3.
 40. Drancourt M. Plague in the genomic area. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:224-30.
 41. Wimsatt J, Biggins DE. A review of plague persistence with special emphasis on fleas. *J Vector Borne Dis* 2009;46:85-99.
 42. Wilschut LI, Addink EA, Heesterbeek H, et al. Potential corridors and barriers for plague spread in Central Asia. *Int J Health Geogr* 2013;12:49.
 43. Mahale KN, Paranjape PS, Marathe NP, et al. Draft Genome Sequences of *Yersinia pestis* Strains from the 1994 Plague Epidemic of Surat and 2002 Shimla Outbreak in India. *Indian J Microbiol* 2014;54:480-2.
 44. Mittal V, Rana UV, Jain SK, et al. Quick control of bubonic plague outbreak in Uttar Kashi, India. *J Commun Dis* 2004;36:233-9.
 45. Clem A, Galwankar S. Plague: a decade since the 1994 outbreaks in India. *J Assoc Physicians India* 2005;53:457-64.
 46. Imported bubonic plague--District of Columbia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:895, 901.
 47. Imported plague--New York City, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:725-8.
 48. Butler T. Plague gives surprises in the first decade of the 21st century in the United States and worldwide. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:788-93.
 49. TIEH TH, LANDAUER E, . Primary pneumonic plague in Mukden, 1946, and report of 39 cases with three recoveries. *J Infect Dis* 1948;82:52-8.
 50. Mwengee W, Butler T, Mgema S, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2006; 42:614-21.
 51. Nguyen VA, Nguyen DH, Pham VD, et al. Letter: Co-trimoxazole in bubonic plague. *Br Med J* 1973;4:108-9.
 52. Layton RC, Mega W, McDonald JD, et al. Levofloxacin cures experimental pneumonic plague in African green monkeys. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5:e959.
 53. Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C, et al. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg Infect Dis* 2001;7:43-8.
 54. Feodorova VA, Sayapina LV, Motin VL. Assessment of Live Plague Vaccine Candidates. *Methods Mol Biol* 2016;1403:487-98.
 55. Feodorova VA, Motin VL. Plague vaccines: current developments and future perspectives. *Emerg Microbes Infect* 2012;1:e36.
 56. Titball RW, Williamson ED. Vaccination against bubonic and pneumonic plague. *Vaccine* 2001;19:4175-84.
 57. Quenee LE, Hermanas TM, Ciletto N, et al. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J Infect Dis* 2012;206:1050-8.
 58. Drent M, van Tiel FH, van KM, et al. [Suspicion of pulmonary plague following return to The Netherlands from an epidemic area: real or not?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:171-4.