

## ARTIKEL EN

## Leptospirose bij honden: een risico voor de mens?

S.J.M.M. Lenaers (1), J.L.A. Hautvast (1,2), R.A. Hartskeerl (3), D.J. Houwers (4), J.A. Wagenaar (4), H.P.J. Stinis (5) en W.L.M. Ruijs (1,6,7)

**S**amenvatting: In Nederland worden jaarlijks gemiddeld 30 gevallen van leptospirose bij de mens vastgesteld en ongeveer 10 gevallen bij honden. Transmissie van hond naar mens is slechts zelden beschreven. Mensen kunnen echter geïnfecteerd worden als zij met met leptospiren besmette urine, bloed of weefsels van de hond in aanraking komen. In de praktijk roept dit daarom incidenteel vragen op voor dierenarts, GGD-arts of huisarts. Transmissie kan worden voorkomen door het nemen van hygiënemaatregelen en door profylaxe. Bij normale dagelijkse verzorging van een hond met leptospirose is postexpositieprofylaxe in principe niet nodig. Wel is het van belang om gedurende 4 weken alert te zijn op mogelijke symptomen van leptospirose, met name koorts en/of griepachtige verschijnselen, en als deze zich voordoen, direct gericht te behandelen. Bij personen met een verhoogd risico op ernstig beloop, zoals zwangeren en immuungecompromitteerden, dient men na contact met een hond leptospiroseprofylaxe te overwegen. In het geval van accidenten met een duidelijke blootstelling aan aanzienlijke hoeveelheden besmette urine, bloed of weefsels van de hond, geldt dat voor iedereen.

1. Academische Werkplaats AMPHI, afdeling Sociale Geneeskunde, UMC St. Radboud Nijmegen
2. GGD Regio Nijmegen, Nijmegen
3. Koninklijk Instituut voor de Tropen, KIT Biomedical Research, Amsterdam
4. Afdeling Klinische Infectiologie, Departement Infectieziekten en Immunologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
5. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
6. GGD Rivierland, Tiel
7. RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding/LCI  
E-mail: J.Hautvast@sg.umcn.nl

Leptospirose is een wereldwijd voorkomende zoönotische aandoening, die veroorzaakt wordt door de bacterie *Leptospira*. In Nederland, waar meldingsplicht geldt, worden per jaar gemiddeld 30 incidentele, humane gevallen van leptospirose gemeld met een piekincidentie in de nazomer en herfst (1). Omdat de diagnose moeilijk te stellen is en er sprake is van onderdiagnostiek, zal de werkelijke incidentie hoger liggen. De infectie kan namelijk mild verlopen en daardoor niet herkend worden. Daarnaast kunnen andere ziektebeelden, waaronder influenza, dengue en malaria, gelijkenis vertonen met leptospirose (1-3).

Er zijn meer dan 160 soorten zoogdieren bekend, die dragers en/of reservoirs van leptospiren kunnen zijn (3). Natuurlijke gastheren zoals ratten, die een belangrijke rol spelen als reservoir, worden niet of nauwelijks ziek. Het zijn vooral knaagdieren die de omgeving voor de mens besmetten, bijvoorbeeld door te urineren in oppervlaktewater, en zo voor transmissie zorgen. De hond en de mens zijn incidentele gastheren waarbij zich afhankelijk van het individu en de infecterende serovar(s), milde of ernstige vormen van de ziekte kunnen ontwikkelen.

GGD'en worden incidenteel geconfronteerd met vragen over postexpositiebeleid na humaan contact met honden die verdacht zijn van of gediagnosticeerd zijn met leptospirose. In dergelijke situaties is in theorie transmissie mogelijk naar

de mens, via gezins- of beroepsmatige contacten met de hond. Het is niet duidelijk hoe groot dit risico daadwerkelijk is. Evenmin is duidelijk of er profylactische maatregelen genomen moeten worden. De richtlijn "Leptospirose" van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI) geeft hierover onvoldoende houvast. Er wordt slechts aangegeven dat profylaxe is aan te raden als er 'een grote kans is dat iemand besmet wordt of is' (1).

Dit artikel richt zich op factoren die van invloed zijn op mogelijke transmissie, zoals het vóórkomen van leptospirose bij honden, de transmissiewegen van hond naar mens, de mogelijkheid van preventieve maatregelen en de effectiviteit van postexpositieprofylaxe. Er is gekozen om de aandacht alleen op de hond te richten, omdat over andere huisdieren bij de GGD zelden vragen komen. Met de uitkomsten van deze studie kunnen meer gerichte en bruikbare adviezen voor de praktijk ontwikkeld worden.

### Methodie

Aan de hand van literatuuronderzoek is informatie verzameld over het transmissierisico van hond naar mens en de noodzaak van postexpositieprofylaxe. Ten behoeve van het literatuuronderzoek is gezocht met behulp van Medline en Pubmed met de zoektermen 'leptospirosis and prophylaxis',

'leptospirosis and dogs' en 'leptospirosis and transmission and dogs'. De bij deze artikelen vermelde literatuurreferenties zijn eveneens betrokken in deze studie. De resultaten zijn vervolgens getoetst aan de Nederlandse ervaring met leptospirose in de veterinaire infectiologie, humane infectiologie, microbiologie en bedrijfsgeneeskunde.

### Leptospirose bij honden

Jaarlijks worden er in Nederland 50 à 75 honden op antistoffen tegen leptospirose (de ziekte van Weil) getest. Hier van is een klein deel positief; de incidentie van klinische leptospirose wordt op 10 gevallen per jaar geschat. De infectie verloopt bij veel honden subklinisch. In Nederland werd in 2004 vastgesteld dat van honden zonder klachten globaal de helft agglutinerende antistoffen heeft tegen 1 of meerdere serovars, waarbij die behorend tot de serogroep Icterohaemorrhagiae het meeste voorkomen (Houwens en Hartskeerl, ongepubliceerde gegevens). Ander onderzoek toonde aan dat 8% van de honden (ongeacht hun gezondheidsstatus) leptospirose vertoont (4).

De ziekte van Weil, die wordt gekenmerkt door lever- en nierfalen, is de acute vorm van leptospirose. Het verloop is vaak dodelijk als de hond niet tijdig behandeld wordt. Koorts, braken, diarree, malaise en spiergevoeligheid kunnen de eerste tekenen zijn van een acute infectie (2,5,6). Daarnaast kan er sprake zijn van icterus, bloedingen en oligurie (2,5,6). Als honden de acute fase overleven, kan zich een chronisch ziektebeeld ontwikkelen of er treedt volledig herstel op; in beide gevallen persisteert de infectie gedurende lange tijd in de nieren en soms ook in het genitale systeem.

De ziekte van Weil wordt behandeld met benzylpenicilline parenteraal of een derivaat hiervan, waarbij opname in een dierenkliniek plaatsvindt (5,6). Ongeveer 12 uur na het begin van de behandeling is de uitscheiding van leptospiren via de urine gewoonlijk gecoupeerd. Tot die tijd is de hond besmettelijk. Gegevens over uitscheiding van leptospiren bij subklinische infecties zijn niet beschikbaar in de literatuur.

Honden kunnen door middel van vaccinatie beschermd worden tegen leptospirose. Van de hondenpopulatie van 1,8 miljoen in Nederland, wordt ongeveer 55% jaarlijks gevaccineerd (7). Alle in Nederland beschikbare veterinaire vaccins tegen leptospirose bevatten 2 serovars: Icterohaemorrhagiae en Canicola (5,8). Sinds invoering van vaccinatie komt leptospirose veroorzaakt door serovar Canicola nauwelijks meer voor in Nederland, omdat de hond het enige reservoir is (6,9). Honden die niet of slecht gevaccineerd zijn lopen nog steeds het risico om geïnfecteerd te worden met serovar Icterohaemorrhagiae door direct of indirect contact met ratten (6,9). In het buitenland worden de serovars Grippotyhosa, Pomona en Bratislava vaker gediagnosticeerd sinds invoering van vaccinatie (5). Jaarlijkse vaccinatie beschermt de hond tegen symptomen van leptospirose, maar geeft geen volledige bescherming tegen infectie en voorkomt leptospirose niet altijd (3,5,10,11). Vaccinatie is niet verplicht, maar wordt wel sterk aangeraden.

Jacht- en werkhonden, die veel in aanraking komen met oppervlaktewater, hebben een grotere kans om leptospirose te krijgen dan honden die als gezelschapsdier gehouden worden (6,12). Daarnaast hebben reuen een groter risico om leptospirose te krijgen dan teven, omdat ze meestal een meer exploratief gedrag vertonen (13).

### Transmissie van hond naar mens

Transmissie tussen incidentele gastheren onderling, zoals van hond naar mens is zeldzaam (11), maar niet onmogelijk. In het Verenigd Koninkrijk heeft een man in 1972 zeer waarschijnlijk leptospirose gekregen als gevolg van besmette hondenbeten (14). Ook is er één praktijkvoorbeeld in Nederland bekend van een patiënt die een Icterohaemorrhagiae-infectie kreeg na de zorg voor een hond met de ziekte van Weil (15). In de acute fase van de infectie is het theoretisch mogelijk dat lichaamssecretaria leptospiren bevatten (16). Ook zouden leptospiren theoretisch in de bek van de hond aanwezig kunnen zijn als ze recent hun genitaliën of vacht gelikt hebben die besmet was met urine (17). In hoeverre het op deze

Tabel 1. Humane leptospirose in Nederland.

Jaar	Aantal gevallen	Aantal mannen	Aantal vrouwen	Beroepsinfecties	Opgelopen in het buitenland	Contact met huisdieren
2007	41	36	5	6	15 (=37%)	1 (knaagdier)
2006	27	24	3	5	14 (=52%)	0
2005	29	24	5	6	17 (=59%)	1 (knaagdier)
2004	29	26	3	13	8 (=28%)	1 (knaagdier)
2003	16	15	1	0	12 (=75%)	0
2002	31	29	2	8	7 (=23%)	0
2001	29	25	4	6	6 (=21%)	0
2000	36	33	3	11	10 (=28%)	1 (knaagdier)



### Inenting tegen leptospirose.

(Foto: Dierenkliniek St. Anna Nijmegen)

wijze daadwerkelijk tot transmissie kan komen is niet bekend. Transmissie van dier naar mens kan plaatsvinden via contact tussen de humane (beschadigde) huid, mond, neus of conjunctivae en besmette urine, bloed of weefsel (1,2,17). Inademing van aerosolen van urine kan zich bijvoorbeeld voordoen bij het schoonmaken van hokken in kennels met een hogedrukspuit.

### Leptospirose bij mensen

In het verleden was leptospirose bij de mens voornamelijk bekend als een beroepsziekte van boeren en rioolwerkers. De laatste jaren is leptospirose echter steeds meer een ziekte, die gerelateerd is aan (water)recreatie (18) (zie tabel 1). Bij dierenartsen of -verzorgers wordt leptospirose niet als beroepsziekte gemeld.

De incubatietijd van de ziekte is meestal 5 tot 14 dagen, maar kan variëren van 2 tot 30 dagen of meer (19). De ziekteverschijnselen van leptospirose bij de mens zijn uiterst variabel. Met name de serovars *Icterohaemorrhagiae* en *Copenhageni* kunnen de ziekte van Weil veroorzaken. Serovar *Canicola* is sinds 1966 in Nederland niet meer bij de mens aangetroffen (20). De meeste mensen met leptospirose hebben echter géén of milde symptomen, maar van de symptomatische vormen is 10% ernstig en de helft daarvan is dodelijk (1,3). Er is vaak een bifasisch klinisch beloop herkenbaar. Bij de eerste acute of septische fase van de ziekte, die tot een week kan duren, staan vaak griepachtige verschijnselen op de voorgrond (3). De patiënt wordt plotseling ziek met koorts, hoofdpijn, spierpijn en malaise (1,19). Koude rillingen, misselijkheid, braken en verminderde urineproductie komen ook frequent voor (1,19). De tweede immuun- of herstelfase begint met een symptoomarme periode van 1 tot 3 dagen (3), waarna de koorts terugkomt en de hoofdpijn

meestal persisteert. Naast lever- en nierinsufficiëntie zijn in deze fase ook aseptische meningitis en myocarditis beschreven (19,21). Ook bij de mens vindt leptospirurie plaats, maar dit is niet als besmettingsbron beschreven in de literatuur.

Omdat de uitslagen van zowel kweek als serologie lang op zich laten wachten, wordt bij verdenking op leptospirose behandeling reeds ingesteld in afwachting van de resultaten van het laboratoriumonderzoek. De keuze van medicatie is gebaseerd op de ernst van de ziekte. Bij milde tot matig ernstige leptospirose wordt doxycycline aanbevolen, daarnaast kunnen amoxicilline of een macrolide gebruikt worden (19,22). In ernstige gevallen wordt benzylpenicilline intraveneus gegeven (1,3,19,22) met cefotaxim en ceftriaxon als tweede en derde keus (22).

### Bijzondere risicogroepen

Hoewel kinderen door hun gedrag (minder hygiënebesef en intensiever contact met huisdieren) een groter risico hebben om geïnfecteerd te raken (10), blijkt dat leptospirose bij kinderen in Nederland zelden voorkomt. Ze raken mogelijk wel geïnfecteerd, maar worden niet ziek. Bij ouderen met leptospirose is de sterfte echter hoger (3). Ook immunogecompromitteerden hebben een groter risico op ernstig beloop. Leptospirose kan tijdens zwangerschap leiden tot spontane abortus, intra-uteriene vruchtdood of congenitale leptospirose (2,3,23). Leptospirose wordt in de zwangerschap behandeld met parenteraal benzylpenicilline, bij overgevoeligheid hiervoor kan erytromycine als alternatief dienen.

### Preventieve maatregelen en overwegingen

Bij sterk vermoeden op leptospirose bij een hond, dienen maatregelen in eerste instantie gericht te zijn op het voorkomen van contact met besmette lichaamsvloeistoffen van de hond; hygiënemaatregelen en persoonlijke bescherming, zoals hieronder besproken, worden geadviseerd. Daarnaast is preventie van infectie mogelijk door middel van antibioticaprofylaxe.

### Hygiënemaatregelen

Aangezien de urine van de hond leptospiren kan bevatten tot 12 uur na de start met antibiotica, dient contact met urine vermeden te worden (1-6,11). Nadat mogelijke contaminatie is opgetreden, kunnen leptospiren gedood worden door uitdroging, detergentia of desinfectantia (24). Handen moet men wassen met water en vloeibare zeep en vervolgens drogen, bij voorkeur met papieren wegwerphanddoekjes. Een alternatief is het gebruik van handalcohol. Wanneer er sprake is van mogelijke besmetting van een beet-, snij- of schaafwond zijn desinfectantia met betadine of alcohol nodig (1). Oppervlakken of voorwerpen die mogelijk besmet zijn met urine dienen met een allesreiniger

Tabel 2. Indicatie voor postexpositieprofylaxe.

Persoon at risk:	Accidentbeoordeling:	
	Normale verzorging	Hoog risicoaccident*
Gezonde mensen	Geen profylaxe	Profylaxe overwegen
Risicogroepen (zwangeren, immuungecompromiteerden)	Profylaxe overwegen	Start profylaxe

\*Aperte blootstelling van slijmvlies of huidlaesie aan aanzienlijke hoeveelheid besmet materiaal.

gereinigd te worden, waarbij men wegwerphandschoenen draagt (1,2,5,6,12). Het gebruik van een hogedrukspuit tijdens het schoonmaken van kennels wordt vanwege aerosolenvorming niet geadviseerd; indien noodzakelijk dan is het advies om volgelaatsmaskers die zowel mond, neus als ogen beschermen, te dragen (5,6). Geïnfecteerde honden in de dierenkliniek dienen geïsoleerd te worden totdat de leptospirurie voorbij is.

#### Pre-expositieprofylaxe

Antibiotische pre-expositieprofylaxe met doxycycline (200 mg per week) is effectief gebleken bij militairen die in gebieden met een hoogexpositiegevaar trainden (25). Voor personen die in aanraking komen met een geïnfecteerde hond geldt echter dat pre-expositieprofylaxe niet mogelijk is omdat men van tevoren niet weet dat men met een besmettelijke hond in aanraking zal komen. In Nederland wordt ook aan beroepsgroepen die continue worden blootgesteld, zoals rioolwerkers, geen pre-expositieprofylaxe gegeven, omdat levenslange profylaxe niet wenselijk is.

#### Postexpositieprofylaxe en vroegbehandeling

Ervaring met postexpositieprofylaxe en vroegbehandeling bij leptospirose is beperkt. Postexpositieprofylaxe met antibiotica wordt direct na een risicoaccident gegeven. Het alternatief is vroegbehandeling, waarbij antibiotica pas gegeven wordt als er symptomen optreden. In een publicatie uit het Verenigd Koninkrijk wordt een laboratoriumgeluk met leptospiren beschreven, waarbij een laborante doxycycline als profylaxe kreeg en er geen ziekte volgde (25). Een andere laborante, die op gelijke wijze werd blootgesteld, ontwikkelde ondanks adequate toediening van parenterale penicilline, toch leptospirose na 40 dagen (26). Ook al voorkomt postexpositieprofylaxe niet altijd het krijgen van een infectie (mogelijk verlengt het vooral de incubatietijd); het kan wel de ernst van de ziekte verminderen (2,26).

Bij het instellen van postexpositieprofylaxe moet door de arts het risico op ziekte worden afgewogen tegen de nadelen van het onnodige gebruik van antibiotica. Het vragen naar het soort contact dat plaatsgevonden heeft met de hond is daarom belangrijk. Gezien het meestal vrij typische klinische beeld van leptospirose bij honden en het feit dat de re-

sultaten van laboratoriumdiagnostiek lang op zich kunnen laten wachten, dienen klinisch verdachte honden als potentieel risico beschouwd te worden. Het is van belang om te weten of er sprake is geweest van een directe blootstelling ('exposure') van slijmvlies of huidlaesies aan urine of bloed van de hond. Ook moet worden nagegaan of de blootgestelde persoon een verhoogd risico heeft op ernstig beloop van leptospirose.

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van onze adviezen ten aanzien van postexpositieprofylaxe.

De normale dagelijkse verzorging van een hond met leptospirose geeft een verwaarloosbaar risico op besmetting (27). Daarom wordt in die gevallen in principe geen postexpositieprofylaxe geadviseerd. Wel dient men gedurende 4 weken na de mogelijke blootstelling alert te zijn op het optreden van verschijnselen van leptospirose (17). Op het moment van koorts en/of griepachtige symptomen is het raadzaam om te starten met vroegbehandeling met doxycycline (2 dd 100 mg voor 7 dagen) (28). Amoxicilline of een macrolide kunnen als alternatief dienen. Bij personen met een verhoogd risico op ernstig beloop van leptospirose (zwangeren en immuungecompromiteerden) dient - als zij een hond met leptospirose verzorgd hebben - wel postexpositieprofylaxe overwogen te worden. Voor postexpositiebehandeling wordt doxycycline aanbevolen in dezelfde dosering als de vroegbehandeling. Omdat doxycycline tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd is gaat de voorkeur dan uit naar amoxicilline (4 dd 500 mg duur 7 dagen).

Accidenten die als hoogrisico worden beschouwd zijn contacten waarbij overduidelijk blootstelling van humane mond, neus, conjunctivae of open wonden is geweest aan aanzienlijke hoeveelheden besmette urine, bloed of weefsels. Men dient dan wel postexpositieprofylaxe te overwegen (1,24). Indien een hoogrisicoaccident optreedt bij een persoon die ook nog een hoogrisico heeft op ernstig beloop van de ziekte wordt postexpositieprofylaxe sterk aangeraden.

#### Conclusie

Transmissie van leptospirose als zoönose van hond naar mens is weliswaar beschreven in de literatuur, maar komt zelden voor. Bij normale dagelijkse verzorging van een

hond met leptospirose is postexpositieprohylaxe in principe niet nodig. Wel is het van belang gedurende de maximale incubatietijd alert te zijn op symptomen en zondig vroegbehandeling te starten. Postexpositieprohylaxe wordt alleen overwogen in uitzonderingssituaties.

Met dank Prof. J. van der Meer, hoogleraar Interne Geneeskunde, UMC St Radboud voor zijn kritische commentaar op het manuscript en de medewerkers van dierenkliniek St. Anna in Nijmegen.

## Literatuur

1. J.E. van Steenberg, A. Timen, D.J.M.A. Beaujean et al. Leptospiren. Ziekte van Weil, melkerskoorts en modderkoorts. In: Protocol infectieziekten Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding / Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Bilthoven 2006.
2. World Health Organisation/International Leptospirosis Society. Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Malta: World Health Organisation 2003.
3. Speelman P. Leptospirosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of internal medicine 2005, 16e ed. New York: McGraw-Hill, 1983.
4. Harkin KR, Roshto YM, Sullivan JT, Purvis TJ, Chengappa MM. Comparison of polymerase chain reaction assay, bacteriologic culture, and serologic testing in assessment of prevalence of urinary shedding of leptospire in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:1230-1233.
5. Greene CE, Miller MA, Brown CA. Leptospirosis. In: Green CE, editor. Infectious diseases of the dog and cat, 2e ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p.273-281
6. Hartman EG. Leptospirose bij dier en mens. *Diergeneeskundig Memorandum* 37<sup>e</sup> jaargang 1990;2:39-59
7. Persoonlijke communicatie M. van Kampen. Intervet, Boxmeer.
8. Peperkamp NHMT, Szeredi L, Hartskeerl RA, Houwers DJ. Twee postmortaal vastgestelde gevallen van leptospirose bij de hond. *Tijdschr Diegeneesk* 2007;132(16):604-607
9. Hartman EG. Epidemiological aspects of canine leptospirosis in The Netherlands. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A)* 1984;258(2-3):350-359
10. Feigin RD, Lobes jr LA, Anderson D, Pickering L. Human Leptospirosis from Immunized Dogs. *Ann Intern Med* 1973;79(6):777-785
11. Kahrs RF, Holmes DN, Poppensiek GC. Diseases transmitted from pets to man: an evolving concern for veterinarians. *Cornell Vet* 1978;68(4):442-459
12. Ward MP, Glickman LTG, Guptill L. Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2002;220(1):53-58
13. Dhont jr CM, Klarenbeek A, Schüffner WAP, Voet J. De leptospiren bij den hond, en de beteekenis der leptospira canicola. *Ned Tijdschr Geneesk* 1934;78:5197-209
14. Parry WH, Seymour MW. An unusual case of leptospirosis. *Practitioner* 1973;210(260):791-793
15. Terpstra WJ, Korver H, Schönemann C, Gravekamp C. Ziekte van Weil, melkerskoorts en andere leptospiren, 1981-1987. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(26):1322-1326
16. Hanson LE. Leptospirosis in domestic animals: The public health perspective. *J Am Vet Med Assoc* 1982;181(12):1505-1509
17. Turner LH. Leptospirosis I. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1967;61(6):842-855
18. Olszyna DP, Jaspars R, Speelman P, Elzakker E van, Korver H, Hartskeerl RA. Leptospirose in Nederland 1991-1995. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142(22):1270-1273
19. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira species (Leptospirosis). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, 5e ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999. p.2495-2501
20. Terpstra WJ, Bercovich Z. Melkerskoorts, de leptospirose van veehouders. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984;128(22):1040-1044
21. Bieger R, Graeff J de, Veltkamp JJ, Furth R van. Leptospirosis icterohaemorrhagiae (ziekte van Weil). *Ned Tijdschr Geneesk* 1971;115(4):146-155
22. Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(6):533-537
23. Shaked Y, Shpilberg O, Samra D, Samra Y. Leptospirosis in Pregnancy and Its Effect on the Fetus: Case Report and Review. *Clin Infect Dis* 1993;17(2):241-243
24. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. Medical Microbiology, 3e ed. Spanje: Elsevier Limited; 2004. p. 407-408
25. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, Karwacki JJ, Kelly PW, Gray MR et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984;310(8):497-500
26. Gilks CF, Lambert HP, Broughton ES, Baker CC. Failure of penicillin prophylaxis in laboratory acquired leptospirosis. *Postgrad Med J* 1988;64(749):236-238
27. [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis\\_g\\_pet.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis_g_pet.htm), bekeken op 10-01-2008
28. Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual: an official report of the American Public Health Association, 18e ed. USA: American Public Health Association; 2004.

