

Les infections à hantavirus Puumala en Finlande

A. MC Rose,^{1,2} O. Vapalahti,³ O. Lyytikäinen,² P. Nuorti²

¹European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET)

²Département d'épidémiologie des maladies infectieuses, Centre national de santé publique, Helsinki, Finlande

³Département de virologie, Institut Haartman, Université de Helsinki, Finlande

Les infections à Hantavirus sont prévalentes en Europe et, dans les zones endémiques, elles peuvent être la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale. Afin d'évaluer l'évolution des infections à virus Puumala en Finlande, nous avons analysé les données nationales de surveillance, collectées sur des périodes de 12 mois de mars 1995 à février 2002. Sur cette période, 8184 cas confirmés ont été notifiés au registre national des maladies infectieuses. Trois périodes épidémiques ont été identifiées, avec un nombre de cas dépassant 1400 (comparés à 600-900 cas approximativement en périodes non épidémiques). L'incidence des infections à hantavirus Puumala variait selon les régions durant la période étudiée et le nombre global de cas semblerait en augmentation.

Introduction

L'infection à hantavirus Puumala (néphropathie épidémique) provoque une fièvre hémorragique de forme modérée avec un syndrome rénal (1-5). Elle est prévalente en Europe, particulièrement en Finlande et en Scandinavie. Généralement, l'apparition des symptômes est soudaine, incluant fièvre, douleurs abdominales, céphalées, myalgies et/ou symptômes gastro-intestinaux (5). Dans les zones endémiques, ces infections peuvent représenter la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale, pouvant conduire à une dialyse dans 5% des cas hospitalisés. Le diagnostic repose sur la sérologie, et il n'existe aucun traitement spécifique. Certains patients peuvent souffrir d'une forme sévère nécessitant une hospitalisation (en moyenne de 11 jours) (1), avec dans certains cas, des séquelles persistantes comme une hypertension (3) ou une insuffisance hypophysaire (4). En Finlande, le taux de létalité rapporté est de 0,03% (1), mais ce chiffre peut être sous-estimé (5), et pendant les périodes épidémiques, la charge sur les services de santé publique peut être considérable.

Patterns of Puumala virus infection in Finland

A. MC Rose,^{1,2} O. Vapalahti,³ O. Lyytikäinen,² P. Nuorti²

¹European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET)

²Dept of Infectious Disease Epidemiology, National Public Health Institute, Helsinki, Finland

³Dept of Virology, Haartman Institute, University of Helsinki, Finland

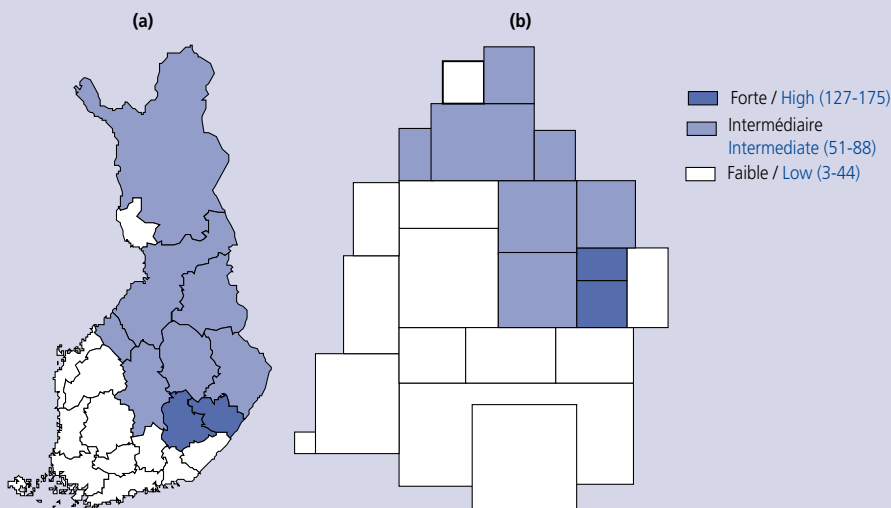
Puumala hantavirus infection is prevalent throughout most of Europe, and in endemic areas it may be the most common cause of acute renal failure. To evaluate trends in incidence of Puumala virus infections in Finland, we analysed national surveillance data in 12-month periods from March 1995 to February 2002. During this time, 8184 laboratory-confirmed cases were notified to the National Infectious Disease Register. Three epidemic periods were identified, for which the number of cases was more than 1400 (there were approximately 600-900 cases per non-epidemic period). The incidence of Puumala hantavirus infection varied by geographic region during the study period, and the overall number of cases may be increasing.

Introduction

Puumala hantavirus infection (nephropathia epidemica) causes a mild form of haemorrhagic fever with renal syndrome (1-5), and is prevalent throughout Europe, particularly in Finland and Scandinavia. Usually, onset of symptoms (such as fever, abdominal pain, headache, back pain and/or gastrointestinal symptoms) is sudden (5). In endemic regions it may be the most common cause of acute renal failure and 5% of hospitalised patients may have renal function impaired enough to need dialysis. Diagnosis is based on serology and no specific treatment exists. Some patients can develop severe disease requiring hospitalisation (with an average stay of 11 days) (1), and some may suffer long-term sequelae such as hypertension (3) or impaired hypophyseal function (4). In Finland the reported case fatality ratio of 0.03% (1) may be an underestimate (5), and during epidemic periods the burden on public health services can be considerable.

Carte / Map

Répartition des infections à virus Puumala en Finlande, mars 1995-février 2002
Distribution of Puumala virus in Finland, March 1995-February 2002



Incidence moyenne par 100 000 : (a) par district sanitaire ; (b) avec la taille des districts proportionnelle à la densité de population.

Mean incidence per 100 000 population : (a) by Health District; (b) with size of Health District re-drawn to be proportional to population size.

Le virus Puumala est transmis à l'homme par inhalation de poussières d'excréments d'un rongeur (campagnol de l'espèce *Clethrionomys glareolus*), qui représente le réservoir et le vecteur. Toutes activités humaines impliquant des contacts avec ces rongeurs et leurs excréments sont associées à une augmentation du risque de contracter la maladie : résider dans une zone endémique (6,7), travailler dans une ferme (2,4,6,8) ou en forêt (bûcherons (6,8), ou toutes autres activités exposant à la poussière ou à la terre (9)), soulever de la poussière en nettoyant ou pendant des exercices militaires (10). L'infection est liée à la circulation du virus chez les campagnols, puisque les pics d'incidence de l'infection humaine, qui se produisent tous les 3–4 ans, ont coïncidé avec les pics dans la population des rongeurs (5). En Finlande, la plupart des cas d'infection chez l'homme apparaissent durant les mois d'hiver.

Afin d'évaluer les tendances de l'incidence des infections humaines à virus Puumala, nous avons analysé les données de surveillance nationales de 1995 à 2002. L'objectif était d'obtenir un tableau de cette infection en Finlande, de façon à fournir des informations pour une étude plus fouillée de modélisation épidémique.

Méthodes

Depuis 1995, tous les laboratoires médicaux déclarent au Registre des maladies infectieuses (National Infectious Disease Register, NIDR) du Centre national de santé publique, à Helsinki, tous les cas d'infections à virus Puumala confirmés (en général par détection d'anticorps). Chaque notification inclut des informations sur la date du prélèvement, la date de naissance du malade, le sexe et le lieu du traitement. Les déclarations multiples pour des personnes sur lesquelles les mêmes données ont été collectées dans les 12 mois sont combinées en un seul cas.

Puisque les infections humaines augmentent durant les mois d'hiver, nous avons étudié des périodes de 12 mois allant de mars à février de l'année suivante, de façon à couvrir toute la saison hivernale. Ces périodes ont été ensuite analysées en périodes épidémiques ou non épidémiques.

Les données rapportées au NIDR de mars 1995 à février 2002 ont été examinées selon l'âge des patients, le sexe et le mois de survenue de la maladie, et selon le district sanitaire en charge du traitement. Il existe en effet 21 districts sanitaires (Health District, HD) en Finlande, pays de 337 030 km² avec une population de 5,5 millions d'habitants. Pour chacun des districts, l'incidence a été calculée sur des périodes de 12 mois, de même que l'incidence moyenne durant les périodes épidémiques et non épidémiques. Les districts sanitaires ont été classés selon leur incidence moyenne (faible, intermédiaire ou forte), pendant les périodes épidémiques et non épidémiques. La répartition géographique de l'incidence moyenne a été étudiée.

Les données annuelles du Registre national des populations (1995–2000) ont été utilisées comme dénominateurs pour calculer les incidences spécifiques à l'âge et au sexe, de même que pour les incidences par districts sanitaires. Pour chacune des périodes de 12 mois, les chiffres pour l'année calendaire débutant au cours de la période examinée ont été considérés. Les données de 2000 ont été également prises pour 2001–02.

Résultats

De mars 1995 à février 2002, 8184 cas d'infections à virus Puumala confirmés en laboratoire ont été notifiés au NIDR, parmi lesquels 63% étaient des hommes, et 81% avaient entre 25 et 64 ans. Les cas masculins étaient un peu plus jeunes que les cas féminins (âge médian de 42 ans versus 46 ans, figure 1). L'incidence moyenne chez les hommes était presque le double de celle ▶

Puumala virus is transmitted to humans by inhalation of aerosolised excreta of the bank vole *Clethrionomys glareolus*, which is the reservoir and vector. Activities which bring humans into close contact with bank voles or their excreta, such as living in endemic areas (6,7), farming (2,4,6,8), exposure to the forest (e.g. through forest work (6,8) or other activities which involve exposure to forest dust/earth (9)), raising dust during cleaning (9) or military field exercises (10), are all associated with increased risk of disease. Infection is related to prevalence of the virus in the vole population, as peaks in the incidence of human infection occur every 3–4 years and have correlated with peaks in the vole population (5). In Finland most cases in humans occur during the winter months.

To evaluate trends in incidence of human Puumala virus infections, we analysed national surveillance data from 1995 to 2002. The aim was to shed light on the pattern of infection in Finland, so as to provide information for a more detailed study to model epidemic occurrence.

Methods

Since 1995, all Finnish microbiology laboratories notify to the National Infectious Disease Register (NIDR) at the National Public Health Institute in Helsinki all laboratory-confirmed diagnoses of Puumala virus infection (mostly by antibody detection). Each notification includes information on date of specimen, date of birth, sex and place of treatment. Multiple notifications for persons with the same information received within a 12 month period are combined as one case.

As the incidence of human infections peaks during the winter months, we investigated 12-month periods from March to the following February. This method ensured that the entire winter season for peak infection was included within each period. The periods under study could then be investigated as epidemic or non-epidemic periods.

Surveillance data reported to the NIDR from March 1995 to February 2002 were analysed by age, sex and month of onset as well as by health district (HD) of treatment. There are 21 HDs in Finland, a country of 337 030 km² with a population of 5.5 million. For each HD, the incidence for each 12-month period was calculated, as well as the mean incidence during non-epidemic and epidemic periods. The HDs were categorised as low, intermediate or high according to the range of their mean incidence for both epidemic and non-epidemic periods. The geographic distribution of mean incidence was examined.

Annual data from the National Population Register (1995–2000) were used as denominators for calculation of age- and sex-specific incidence, as well as incidence by HD. For each 12-month period, the population for the calendar year starting the period was used. Data from 2000 were also used for 2001–02.

Results

Between March 1995 and February 2002, 8184 laboratory-confirmed cases of Puumala infections were notified to the NIDR. Of these, 63% were male and 81% were between 25 and 64 years old. Male tended to be slightly younger than female (median: 42 years vs 46 years old; figure 1). The mean incidence among males was almost ▶

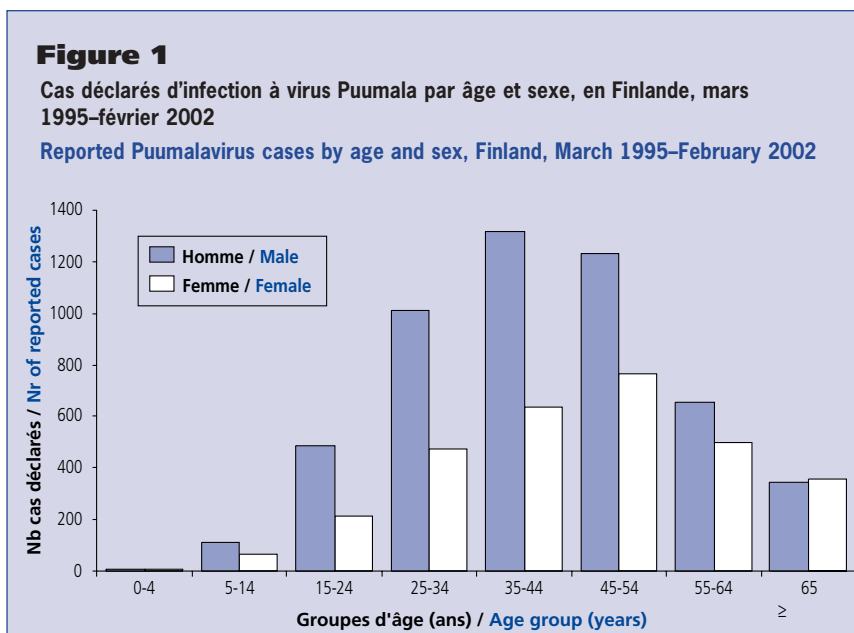
► observée chez les femmes, à la fois pendant les épidémies (43 cas/100 000 par an, contre 24/100 000/an), et durant les périodes non épidémiques (19 vs 10 pour 100 000/an).

Au cours des années étudiées, trois périodes épidémiques ont été identifiées (figure 2), durant lesquelles le nombre total de cas dépassait 1400 (fourchette 1481–2100). La moyenne des cas en périodes non épidémiques était de 756 cas (fourchette 624–895). L'incidence variait de 12 à 17 cas pour 100 000 (moyenne de 15 cas/100 000) durant les périodes non épidémiques et atteignait plus du double au cours d'épidémies (moyenne de 33 cas pour 100 000). Le nombre de cas déclarés a légèrement augmenté au cours des années étudiées, principalement en raison d'une augmentation dans la région est du pays (données non montrées).

La figure 2 indique la répartition des cas durant les années étudiées par mois du diagnostic. À l'exception de 2000/2001, pendant lesquels les chiffres sont exceptionnellement bas, nous avons constaté la survenue de pics au cours de deux mois (août et décembre) en périodes non épidémiques. Les trois périodes épidémiques étaient caractérisées par un pic en décembre. De plus, ces périodes comptaient au moins trois autres mois pour lesquels le nombre de cas dépassait celui du pic de décembre en période non épidémique.

La moyenne des cas notifiés par districts sanitaires était variable, de 0 à 87 pour 100 000 en périodes non épidémiques, et de 3 à 191 lors d'épidémies (données non montrées). De plus, dans certains districts, des périodes épidémiques ont été observées à différents moments par rapport à l'ensemble.

L'incidence moyenne des infections à virus Puumala était la plus faible à Helsinki. D'autres districts sanitaires présentant de faibles incidences étaient également localisés dans le sud de la Finlande (tableau 1 et carte). Les districts sanitaires avec la plus forte incidence étaient localisés dans la région du centre-est de la Finlande, et ceux avec une incidence intermédiaire étaient répartis dans tout le pays.



► twice as high as among females, both for epidemic (43 vs 24 per 100 000/yr) and non-epidemic (19 vs 10 per 100 000/yr) periods.

During the time under study, three epidemic periods were identified (Figure 2), during which the total number of cases was over 1400 (range: 1481–2100). The average number for non-epidemic periods was 756 (range:

624–895). Incidence during non-epidemic periods ranged from 12 to 17 per 100 000 (mean 15 per 100 000), and this was more than twice as high during epidemic periods (mean 33 per 100 000). There was a small overall increase in the number of reported cases over the study period, mostly due to an increase in the eastern part of the country (data not shown).

Figure 2 shows the distribution of cases during the study period by month of diagnosis. Except for 2000/2001, when numbers were exceptionally low, non-epidemic periods contained two peak months (August and December). All three epidemic periods had December as the peak month. Nonetheless, there were at least three other months during epidemic periods in which the number of cases was greater than even the peak December month in any non-epidemic period.

The mean number of notified cases by HD was variable, from 0 to 87 per 100 000 during non-epidemic periods and from 3 to 191 per 100 000 during epidemic periods (data not shown). In addition, some HDs had epidemic periods at times that were different from those observed overall.

Helsinki was one of the five lowest HDs for mean incidence of disease. Other HDs with low incidence were also situated in southern Finland (Table 1 and map). The HDs with the highest incidence were located in the east central area of Finland, and the remaining (intermediate incidence) HDs were spread throughout the country.

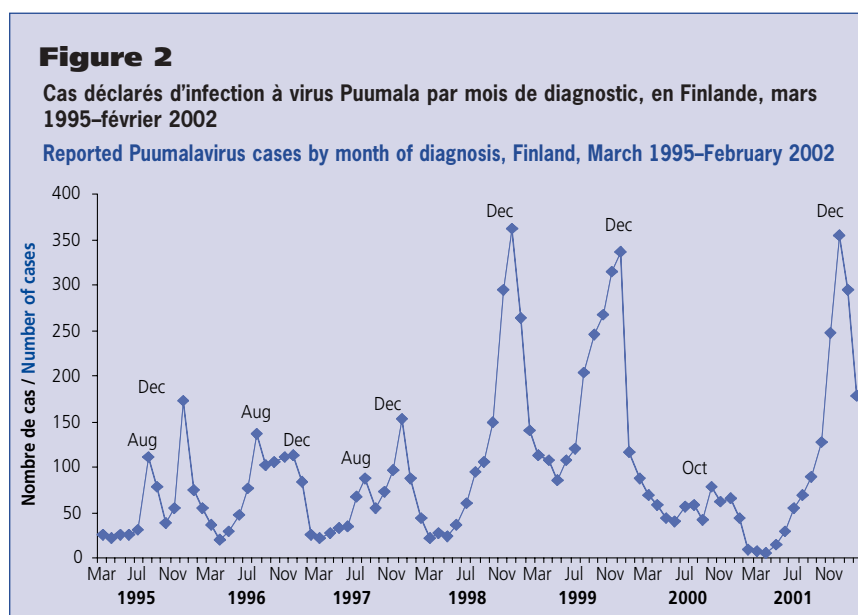


Tableau 1 / Table 1

Districts sanitaires et répartition de l'incidence moyenne de cas déclarés d'infections à virus Puumala par 100 000, en Finlande, 1995–2002
Health districts by mean incidence of reported Puumala virus infection per 100 000 population, Finland, 1995–2002

No de districts Nr of HDs	Localisation géographique Geographical location	Incidence moyenne (hors épidémie) Mean range in incidence (non-epidemic period)	Incidence moyenne (période épidémique) Mean range in incidence (epidemic period)	Catégorie d'incidence Incidence category
9	Sud / South	1–15	3–44	Faible / Low
10	Nord, est, centre, sud-ouest North, east, central, southwest	21–32	51–88	Intermédiaire Intermediate
2	Centre est / East central	42–54	127–175	Elevé / High

Discussion

L'incidence des infections à virus Puumala varie nettement en fonction des zones géographiques en Finlande. Les taux sont les plus importants dans les régions du centre-est et du nord, et les plus faibles dans le sud. L'incidence plus faible observée dans le sud, région principalement urbaine et peu forestière, est sans doute corrélée à une population de campagnols de rivière moins nombreuse, et donc à une probabilité d'exposition moindre (1). Les cas rapportés chez des habitants de ces régions peuvent résulter d'une infection acquise lors d'un séjour dans une zone endémique du nord ou de l'est. En effet, de nombreux Finlandais passent leurs vacances en forêt et au bord des lacs en été et en automne, et faire du trekking en forêt représente une activité fréquente, notamment dans les Lapland du nord.

La faible hausse du nombre de cas rapportés globalement était partiellement due à une augmentation dans la partie est du pays. Cependant, ce résultat pourrait être un artefact dans la période étudiée. Des épidémies d'infections à virus Puumala resurgissent après quelques années, et les trois périodes épidémiques se sont effectivement produites sur la dernière partie de la période analysée. Des années de données supplémentaires permettraient d'estimer les tendances avec plus de précision.

La population des campagnols de rivière augmente en automne dans les régions rurales de la Finlande. Comme la température baisse, le sol gèle et les rongeurs (dont les campagnols) recherchent un abri dans les maisons ou aux alentours (11), ce qui accroît les probabilités de transmission des infections à l'homme. Ceci expliquerait les pics d'incidence des cas humains rapportés au début de l'hiver, avec une diminution au printemps suivant (puisque la densité de population des campagnols chute) (12,13). Une étude antérieure a révélé que chez l'homme, le plus petit pic d'août était observé dans une population urbaine (1).

La relation entre la densité de population des campagnols et l'incidence des infections chez l'homme est complexe, et mal connue (14,15). Cependant, depuis le début des années 1980, on sait que les populations de campagnols suivent des cycles de trois/quatre ans (1,15,16), avec souvent deux années consécutives à forte densité, pouvant aboutir à l'apparition d'épidémies chez l'homme. Différentes régions finlandaises se trouvaient dans divers stades de ce cycle. On suppose que ces variations saisonnières et la répartition géographique de la population de campagnols sont responsables du schéma irrégulier des infections à virus Puumala chez l'homme en Finlande.

Comme seuls les cas confirmés biologiquement sont rapportés au niveau national, il est difficile d'évaluer l'étendue réelle de cette maladie, en raison du sous-diagnostic et de la sous-déclaration. Dans certains districts sanitaires, la maladie est si rare qu'elle peut ne pas être reconnue, et dans toutes les régions, il peut y avoir des ➤

Discussion

There is a clear geographical variation in the incidence of reported Puumala virus infections in Finland. The rates are highest in the east central and northern areas of the country and lowest in the south. The lower incidence in the primarily urban and less forested south could be because this area has a smaller vole population, and therefore less likelihood of exposure (1). Cases reported in persons residing in these areas could have occurred after travel to endemic areas in the north or east. Typically, many Finns holiday in forest and lakeside cottages during the summer and autumn months, and forest trekking is common, especially in Finnish Lapland in the north.

The small increase in reported cases overall was partly due to increases in the eastern part of the country. This may, however, also be an artefact of the time under study. Epidemics of Puumala virus infections occur every few years, and the three epidemic periods happened to occur at the latter end of the timeframe. More years of data will be needed to more accurately estimate the trend.

The bank vole population in rural Finland peaks during the autumn months. As the temperature drops, and the ground freezes, rodents (including voles) seek shelter in or near human habitats (11), increasing the potential for exposure in humans. Hence the main peak in incidence of reported human cases in early winter, which then drops to a low point by the following spring (as the vole population density declines) (12,13). A previous study has suggested that, in humans, the smaller August peak is in the urban population (1).

The relation between vole population density and incidence of human infection is complex and poorly understood (14,15). However, since the early 1980s, bank vole populations have been reported to follow a 3-4-year cycle (1,15,16), often with two consecutive high density years, giving potential for epidemics in humans. Different parts of Finland have been in different phases of the cycle. These variations in seasonality and geographical distribution of the vole population in Finland are believed to have led to the irregular pattern of Puumala virus infection in humans.

As only microbiologically confirmed cases are reported nationally, the true extent of this disease is difficult to estimate. Both under-diagnosis and under-notification exist. In some HDs, the disease is so rare that it may not be recognised; and in all areas there may be persons with mild disease, who never visit a physician. In epidemic HDs, the disease may be so well recognised that some cases will be treated on clinical suspicion without microbiological confirmation, and district-to-district variation in the ratio of ➤

► personnes ayant une forme modérée ne nécessitant pas une consultation médicale. Dans certains districts en période épidémique, la maladie sera si bien reconnue que plusieurs cas seront traités sur la base de signes cliniques sans confirmation biologique. Ainsi, le rapport entre diagnostics sérologique et clinique variait entre les districts sanitaires (1). De plus, bien que pour certains spécialistes, le diagnostic clinique peut être bien corrélé à la sérologie, cela n'est pas toujours le cas (17). Chez les patients avec une forme sévère, le diagnostic différentiel peut inclure une réponse inflammatoire systémique ou un choc septique (18).

L'infection à virus Puumala est une maladie émergente, tendant à augmenter en Finlande, pour laquelle il n'existe actuellement aucune recommandation officielle en matière de prévention. La principale mesure, qui consiste à éviter tout contact avec les campagnols et leurs excréments, reste difficile à appliquer et à contrôler. Afin de développer des recommandations efficaces, il pourrait être utile de pouvoir prédire les augmentations des populations de campagnols de rivières (qui précèdent les périodes d'épidémies potentielles chez l'homme). D'autres études sur des données à long terme, dont les recherches sur les corrélations entre l'incidence des cas humains et les cycles de population des rongeurs et/ou les schémas climatiques saisonniers, pourraient permettre d'établir un modèle de prédiction des futures épidémies. De plus, il est possible que toute augmentation du nombre de cas puisse résulter d'une augmentation de la densité de la population des campagnols, de modifications du schéma de l'épizootie ou/et des comportements humains. L'identification des changements des facteurs de risque contribuera à développer des interventions pour réduire le risque d'infection. ■

► serological to clinical diagnoses has been reported (1). In addition, although for specialist physicians, clinical diagnosis may correlate well with serodiagnosis (17), this may not be the case in general. For patients with severe disease, differential diagnoses can include systemic inflammatory response syndrome or sepsis (18).

Puumala virus infection is an emerging disease, with a potentially increasing trend in Finland, for which there are no current official prevention guidelines. The main general recommendation, to avoid contact with bank voles or their excreta, is difficult both to implement and to monitor. In order to develop effective guidelines, it might be helpful if knowledge of high bank vole populations (preceding potential human epidemic periods) could be predicted. Further study of longer-term data, including investigation of the correlation between human incidence of disease and bank vole population cycles and/or seasonal weather patterns, might enable creation of a model to predict future epidemics. In addition, it is possible that any increase in number of cases is due to increasing bank vole population density, changes in the pattern of vole epizootics and/or changing human behaviour patterns. Identification of changes in risk factors will help in the design of interventions to reduce risk of infection. ■

Remerciements / Acknowledgements

Nous remercions Pekka Holmström et Jaana Heino pour leur aide au cours de cette investigation.
We thank Pekka Holmström and Jaana Heino for their assistance during the investigation.

References

1. Brummer-Korvenkontio M, Vapalahti O, Henttonen H, Koskela P, Kuusisto P, Vaehri A. Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989-96. *Scand J Infect Dis* 1999; **31**(5):427-35
2. Vapalahti K, Paunio M, Brummer-Korvenkontio M, Vaehri A, Vapalahti O. Puumala virus infections in Finland: increased occupational risk for farmers. *Am J Epidemiol* 1999; **149**(12):1142-51
3. Makela S, Ala-Houhala I, Mustonen J, Koivisto AM, Kouri T, Turjanmaa V, Vapalahti O, Vaehri A, Pasternack A. Renal function and blood pressure five years after puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int* 2000; **58**(4):1711-8
4. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, Paakko E, Sarkioja T, Salmela PI, Vaehri A, Plyusnin A, Kauma H. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala virus infection: magnetic resonance imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. *Clin Infect Dis* 2002; **35**(1):96-101
5. Settergren B. Clinical aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala virus infection) in Europe: a review. *Scand J Infect Dis* 2000; **32**:125-32
6. Groen J, Gerding MN, Jordans JG, Clement JP, Nieuwenhuijs JH, Osterhaus AD. Hantavirus infections in The Netherlands: epidemiology and disease. *Epidemiol Infect* 1995; **114**(2):373-83
7. Kimmig P, Silva-Gonzalez R, Backe H, Brockmann S, Oehme R, Ernst E, Mackenstedt U. Epidemiology of hantaviruses in Baden-Wuerttemberg. *Gesundheitswesen* 2001; **63**(2):107-12
8. Ahlm C, Thelin A, Elgh F, Juto P, Stiernstrom EL, Holmberg S, Tarnvik A. Prevalence of antibodies specific to Puumala virus among farmers in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1998; **24**(2):104-8
9. Crowcroft NS, Infuso A, Ilef D, Le Guenno B, Desenclos JC, Van Loock F, Clement J. Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgian collaborative case-control study during 1995-6 epidemic. *BMJ* 1999; **318**(7200):1737-8
10. Niklasson B, Jonsson M, Widegren I, Persson K, LeDuc J. A study of nephropathia epidemica among military personnel in Sweden. *Res Virol* 1992; **143**(3):211-14
11. Brummer-Korvenkontio M, Henttonen H, Vaehri A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: ecology and virology of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1982; **36**:88-91
12. *Infectious Diseases in Finland 1995-1999*. National Public Health Institute (KTL), Helsinki, Finland. Available from: www.ktl.fi
13. *Infectious Diseases in Finland 2000*. Annual Report, National Public Health Institute (KTL), Helsinki, Finland. Available from: www.ktl.fi
14. Niklasson B, Hornfeldt B, Lundkvist A, Bjarsten S, Leduc J. Temporal dynamics of Puumala virus antibody prevalence in voles and of nephropathia epidemica incidence in humans. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **53**(2):134-40
15. Olsson GE, White N, Ahla C, Elgh F, Verlemyr A-C, Juto P, Palo T. Demographic factors associated with Hantavirus infection in Bank Voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg Infect Dis* 2002; **8**(9):924-9.
16. Clement J, hukic M, Colson P, Lundkvist A, Niklasson B, Van Ranst M. Hantaviruses: old and new. *Infect Dis Rev* 1998; **1**(1):57-58
17. Lahdevirta J. The epidemiology of nephropathia epidemica in Finland: clinical diagnosis vs. serological diagnosis. *Scand J Infect Dis* 2000; **32**(4):448
18. Takala A, Lahdevirta J, Jansson SE, Vapalahti O, Orpana A, Karonen SL, Repo H. Systemic inflammation in hemorrhagic fever with renal syndrome correlates with hypotension and thrombocytopenia but not with renal injury. *J Infect Dis* 2000; **181**(6):1964-70