

# Het Centraal Veterinair Instituut versterkt het onderzoek naar opkomende zoönosen

**Wim H.M. van der Poel<sup>1</sup>**

Dit artikel geldt niet als wetenschappelijk artikel en is dus niet beoordeeld door twee referenten.

## SAMENVATTING

Een zoönose is een infectieziekte die overgedragen kan worden van gewervelde dieren naar mensen of omgekeerd. Ruim 60 procent van de ziekteverwekkers bij mensen heeft een zoönotisch karakter. Het verkleinen van het risico van zoönosen voor de mens is één van de taken van het CVI. Samen met diverse partners richt het CVI zich op het vroegtijdig opsporen van deze ziekteverwekkers in het dierlijk reservoir en op het ontwikkelen van bestrijdingsmethoden. Het CVI is referentiecentrum voor aangifteplichtige dierziekten inclusief zoönosen en voert onderzoeksprojecten uit op het gebied van dierziektebestrijding voor zowel de overheid als in opdracht van externe partijen en in (inter)nationale samenwerkingsverbanden. Onderzoek aan zoönosen is daar een belangrijk onderdeel van. Ten behoeve van een betere preventie, opsporing en bestrijding van zoönosen wil het CVI het onderzoek naar opkomende zoönosen versterken. Een aantal voorbeelden van zoönosen waar het CVI aan werkt, wordt kort besproken.

## INLEIDING

Zoönosen vormen een groot risico voor de volksgezondheid. Ongeveer 75 procent van de nieuwe opkomende infectieziekten is van zoönotische aard. Dit onderstreept het belang van het onderzoek naar zoönotische ziekteverwekkers. Zowel landbouwhuisdieren, gezelschapsdieren, hobbydieren en dierentuindieren als wilde fauna kunnen een bron zijn voor de overdracht van ziekteverwekkers naar mensen. Deze overdracht kan plaatsvinden via direct contact maar er zijn ook vele andere routes, zoals voedsel, water, lucht, insecten en andere geleedpotigen.

## Maatschappelijke en economische veranderingen

Veel en zeer diverse factoren kunnen een rol spelen bij de overdracht van ziekte naar en het veroorzaken van ziekte bij mensen. Het ziekteverwekkend vermogen kan bijvoorbeeld veranderen als gevolg van genetische veranderingen in de ziekteverwekker of de gastheer. Daarnaast gaan veranderingen

in menselijk gedrag, sociaaleconomische aspecten en milieu een steeds belangrijker rol spelen. Door de almaar groeiende wereldbevolking is er een voortdurend toenemende vraag naar voedsel. Dit resulteert onder andere in een meer intensieve veehouderij, waarbij grote aantallen dieren van verschillende soorten soms vlak bij elkaar worden gehouden. Daardoor stijgt het risico dat infecties overgaan naar nieuwe gastheren.

De globalisering brengt een intensiever reisgedrag met zich mee en meer transporten van dieren en dierlijke producten over grote afstanden. Hierdoor kunnen ziekteverwekkers zich veel sneller verspreiden. Naarmate mensen zich steeds meer begeven in voorheen ontoegankelijke gebieden, door bevolkingstoename of specifiek reisgedrag, is er een groter risico dat ze blootgesteld worden aan tot nog toe onbelangrijke of onbekende zoönosen. Door klimaatveranderingen kunnen gunstiger omstandigheden ontstaan voor ziekteverwekkers of hun vectoren, met als gevolg een veranderende dynamiek voor nieuwe of voorheen onbelangrijke of onbekende zoönosen. Sociaal-economische veranderingen en klimaatveranderingen gaan gepaard met veranderingen in gedrag die kunnen bijdragen aan een toename van het aantal zoönotische infecties.

## 'One World, One health'

Het 'One Health'-initiatief is een beweging voor een alomvattende betere samenwerking tussen professionals in alle geledingen van de gezondheidszorg, waaronder volksgezondheid, diergezondheid, welzijn en milieu. Met name voor onderzoek aan zoönosen is het heel belangrijk onderzoek in het humane werkveld en het veterinaire werkveld zo goed mogelijk bij elkaar te laten aansluiten (zie ook: Nationale en internationale samenwerking). Goede samenwerking en snelle uitwisseling van onderzoeksresultaten en van signalen, zoals in het sinds 2011 geïnstalleerde zoönosen signaleringsoverleg (RIVM, FD, GD en CVI) als eerste schakel in de zoönosenstructuur, zullen leiden tot een efficiëntere aanpak en een betere beheersing en bestrijding van zoönosen. Samenwerking met het bedrijfsleven is belangrijk voor de ontwikkeling van effectieve desinfectiemethoden en nieuwe diagnostica en vaccins. Preventie en beheersing van infecties in de dierpopulatie bieden uiteindelijk de beste bescherming voor de volksgezondheid.

## Zoönosenonderzoek bij CVI

Om zoönosen vroegtijdig op te kunnen sporen en zo snel en efficiënt mogelijk te bestrijden, richt het CVI zich op verschillende onderzoeksgebieden:

<sup>1</sup> CVI-zoönosengroep, Contact: Wim H. M. van der Poel, email: wim.vanderpoel@wur.nl, telefoon: (0320) 23 83 83.

1. Risicoanalyse. Kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van risico op insleep, vestiging en spreiding van (exotische) zoönosen;
2. Diagnostiek. Ontwikkeling en toepassing van snelle, gevoelige en betaalbare laboratoriumtesten om de aanwezigheid van een zoönotische ziekteverwekker te kunnen vaststellen, signaleren of uitsluiten;
3. Epidemiologie. Verkrijgen van kennis van de dynamiek, overdrachtsroutes en verspreiding van zoönosen uit veldgegevens, experimenten en met behulp van (wiskundige) modellen. Inzet van monitoring en surveillance om zoönosen snel op het spoor te komen en te volgen;
4. Preventie. Onderzoek naar effectieve methoden en strategieën om introducties van zoönosen te voorkomen. Dit omvat vooral hygiënische maatregelen en biologische veiligheidsmaatregelen;
5. Bestrijdingsstrategie en behandeling. Kennisontwikkeling voor effectieve en acceptabele bestrijdings- en behandelmethoden. Ontwikkeling van vaccins en bijpassende diagnostica, ontwikkeling van infectiemodellen en effectiviteitsstudies van antivirale middelen;
6. Gastheer-pathogeeninteractie. Een belangrijk thema voor

de bestrijding is het onderzoek naar de mechanismen van de interactie tussen het agens en het dier. Door deze mechanismen te begrijpen, kan gericht worden gezocht naar therapieën of preventiemethoden.

Op basis van zijn wettelijke taken is het CVI direct betrokken bij het zoönosenonderzoek en draagt bij aan de vrijwaring van belangrijke epidemische ziekten. Enerzijds gaat dit om controle op de ziektevrij-status van Nederland, zoals in het geval van tuberculose, brucellose, BSE en vogelpest. Anderzijds wordt gewerkt aan preventie, vroege opsporing en bestrijding van zoönosen, niet alleen bij landbouwhuisdieren, maar ook bij hobbydieren, dierentuindieren en wilde dieren. Het CVI is referentielaboratorium voor alle virale- en bacteriële bestrijdings- en aangifteplichtige infectieziekten bij dieren, inclusief zoönosen (zie ook tabel 1).

### Nieuwe accommodatie voor zoönosenonderzoek

In Nederland zijn momenteel geen accommodaties beschikbaar met een voldoende hoog veiligheidsniveau om onderzoek te kunnen doen aan de meest risicovolle zoönosen van landbouw-

#### Onderzoeksthema

Onderzoeksthema	Risicoanalyse	Diagnostiek Diagnostiek-ontwikkeling	Surveillance en Monitoring	Epidemiologie	Vector- onderzoek	Bestrijding en Vaccinontwikkeling	Preventie	Gastheer-pathogeen interactie	
<b>Zoönose</b>									
Anthrax	x	x							
Botulisme	x	x	x						
BSE (Gekke-koeienziekte)	x	x	x				x		
Brucellose;	x	x	x			x			
Campylobacteriose		x	x	x				x	
<i>Chlamydia abortus</i>		x						x	
Hepatitis E		x	x	x		x	x	x	
Leptospirose		x							1. Influenza A virus (avian) H5N1
Malleus		x							2. <i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Mycobacterium avium</i>		x		x				x	3. Japanese encephalitis virus
Newcastle disease		x				x	x		4. <i>Campylobacter</i> spp.
West Nile Virus		x				x			5. <i>Mycobacterium bovis</i>
Rabiës		x	x	x			x		6. BSE prion
Rift Valley Fever	x	x			x	x			7. <i>Coxiella burnetii</i>
Psittacosis		x	x						8. <i>Anaplasma phagocytophila</i>
Q-koorts		x				x		x	9. <i>Streptococcus suis</i>
Salmonellose		x		x					10. <i>Leptospira interrogans</i>
<i>Streptococcus suis</i> - infecties		x				x		x	11. West Nile virus
<i>Toxoplasma gondii</i>		x				x		x	12. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus
Tuberculose		x	x					x	13. Dobrava-Belgrade virus
Tularemie		x	x						14. Rabies virus (classic )
Vogelpest/Aviaire Influenza	x	x	x			x	x	x	15. <i>Yersinia pestis</i>
Crimean Congo Haemorrhagic Fever virus	x	x				x			16. Rift Valley fever virus
									17. <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
									18. Francisella tularensis

Tabel 1. Zoönosen-onderzoek dat recent bij CVI uitgevoerd is, binnenkort uitgevoerd zal gaan worden, of gepland is.

Tabel 2. EMZOO Prioritaire lijst van zoönosen

huisdieren. Bij het CVI in Lelystad is daarom recent de bouw gestart van een nieuwe nationale dierfaciliteit voor zoönosen-onderzoek, waarbij BSL-3-faciliteiten voor zowel mens- en dierpathogenen beschikbaar zullen komen. Deze nieuwe dierfaciliteit zal in 2014 af zijn en kan worden gebruikt door zowel kennisinstellingen als bedrijven. De totale bouwkosten van het nieuwe laboratorium bedragen 8 miljoen euro, die zullen worden opgebracht door het Ministerie van Economisch Zaken, Landbouw en Innovatie (5 miljoen euro) en andere publieke partners, zoals de provincie Flevoland, de gemeente Lelystad, de Europese Unie en Wageningen UR (samen 3 miljoen euro). In directe relatie met de bouw van de nieuwe dierfaciliteit is een nieuw onderzoeksprogramma gestart op het gebied van dierziekte- en zoönosenbestrijding met de naam 'Castellum'. Dit onderzoeksprogramma staat onder leiding van de faculteit Diergeneeskunde en loopt van 2012 tot 2015. Het ministerie EL&I investeert circa 12 miljoen euro in het onderzoeksprogramma 'Castellum'. Het gaat daarbij om een samenwerkingsverband tussen FD-Utrecht, CVI-WUR, RIVM en MSD Animal Health.

Castellum draagt bij aan het verder ontwikkelen van de benodigde kennis en infrastructuur voor vaccinontwikkeling tegen opkomende zoönosen in Nederland. Dit initiatief draagt bij aan een duurzame bescherming van de volksgezondheid en kan de landbouwsector behoeden voor grote verliezen ten gevolge van zoönosen. Ook biedt de investering de kans in Nederland unieke kennis te onderhouden, uit te breiden, en commercieel toe te passen. Dit sluit aan bij het 'topsectoren'-beleid van de overheid. Het initiatief zal moeten leiden tot versterking van de Nederlandse kenniseconomie en moet een stimulans zijn voor de werkgelegenheid.

#### Nationale en internationale samenwerking

Op het gebied van zoönosen werkt het CVI nauw samen met diverse andere Nederlandse instituten waaronder het RIVM, de GD en de FD van de Universiteit Utrecht. Daarnaast is de samenwerking met regionale gezondheidsdiensten en de universitair medische centra, werkzaam aan humane gezondheid, heel belangrijk. Recent is de samenwerking op zoönosengebied met het RIVM versterkt door uitwisseling van medewerkers om elkaars expertisen beter te benutten en het onderzoek aan zoönosen van CVI en RIVM meer te integreren. Het 'One Health'-principe is een zeer belangrijk onderzoeksthema geworden en we verwachten dat ook het Nederlandse bedrijfsleven met het topsectorenbeleid zijn bedrage gaat leveren aan het zoönotische onderzoek. Gezien het toegenomen internationale verkeer van mensen, dieren en dierlijke producten is een internationale afstemming van zoönosenonderzoek noodzakelijk. Dit wordt ook onderkend door de Europese overheid, wat internationale samenwerkingsverbanden van het CVI met veterinaire instituten en medische centra binnen en buiten Europa mogelijk heeft gemaakt. Voor een aantal zoönotische aandoeningen wordt samengewerkt met internationale farmaceutische bedrijven. Signalen over belangrijke trends in het voorkomen en de verspreiding van zoönosen worden internationaal uitgewisseld. In 2010 is binnen het onderzoeksprogramma Emerging Zoönosen een prioritaire lijst opgesteld van zoönosen die voor Nederland van belang zijn of kunnen worden (Emzoo-lijst, tabel 2). In de tabel zijn van de Emzoo-lijst de achttien

hoogst genoteerde zoönosen (eerste cluster) van de totaal 86 zoönosen weergegeven. Het is noodzakelijk dat we voorbereid zijn op de zoönosen van de Emzoo-lijst, maar daarbij geldt de kanttekening dat nieuwe ziekten kunnen leiden tot een verschuiving in de lijst en dus nieuwe of andere prioriteiten. Door internationale samenwerking en kennisuitwisseling met zusterinstituten is het CVI snel op de hoogte van bedreigende zoönosen en kan het de overheid adviseren over maatregelen om de komst van de ziekte te voorkomen of de negatieve invloed ervan op maatschappij en economie te minimaliseren.

#### BELANGRIJKE VOORBEELDEN VAN OPKOMENDE ZOËNOSEN Influenza A

Influenza type A komt voor bij zowel mensen als dieren. Het virus is een orthomyxovirus dat wordt ingedeeld in subtypen op basis van eigenschappen van de oppervlakte-eiwitten haemagglutinine, aangeduid met H, en neuraminidase, aangeduid met N. Subtypen die zich goed hebben aangepast aan de mens, kunnen een wereldwijde epidemie of pandemie veroorzaken. Bij mensen manifesteert de infectie zich voornamelijk als een luchtwegaandoening. De ziekte kent soms een dodelijke afloop, met name bij kinderen jonger dan 2 jaar en ouderen boven de 65. Bij dieren komen influenza-infecties vooral voor bij paarden, varkens, pluimvee en zeezoogdieren. In de meeste gevallen gaat bij deze dieren infectie gepaard met luchtwegproblemen. Bij eenden en andere watervogels vermeerderd het influenzavirus zich in het maagdarmlkanaal, maar deze dieren ondervinden geen zichtbare hinder van de besmetting. Bij watervogels komen alle combinaties van H- en N-subtypen voor en daardoor vormen zij een immense natuurlijke bron van nieuwe virussen. Omdat het genetische materiaal van influenzavirus uit verschillende segmenten bestaat, kunnen bij dubbelinfecties segmenten worden uitgewisseld (reassortment) en zo kan een nieuw influenzavirus ontstaan. Bij pluimvee kan influenza een matig ziektebeeld veroorzaken, aangeduid als laagpathogene aviaire influenza (LPAI-virussen), maar ook een ernstig ziektebeeld ('vogelpest'), ten gevolge van gemuteerde influenzavirussen. Dergelijke virussen worden aangeduid als hoogpathogene aviaire influenza (HPAI)-virussen. Alle tot nu beschreven HPAI-virussen vallen binnen het subtype H5 en H7. Niet alle H5- en H7-virussen zijn echter hoogpathogeen. Het CVI voert diagnostiek uit op monsters van pluimvee van bedrijven waar een verdenking is. Ook worden wilde (water)vogels opgestuurd die meestal door particulieren zijn aangemeld en opgehaald door SOVON en NVWA, om uit te sluiten dat de vogels zijn gestorven ten gevolge van een influenzavirusinfectie. Het doel is aviaire influenza zo vroeg mogelijk op te sporen en vervolgens het in de directe omgeving gehouden pluimvee extra te controleren. Behalve aan diagnostiek werkt het CVI ook aan de ontwikkeling van influenzavaccins voor pluimvee. Onlangs is een vaccin ontwikkeld dat preventieve vaccinatie tegen alle N-subtypen van een H5-HPAI-virus mogelijk maakt, terwijl het mogelijk blijft gevaccineerde dieren te onderscheiden van geïnfecteerde dieren.

#### *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii* is de verwekker van de parasitaire infectie toxoplasmose en is in staat alle warmbloedige vertebraten te infecteren. Ongeveer één derde van de wereldbevolking is

geïnficeerd met de parasiet. Het meest gevreesde gevolg van een toxoplasma-infectie treedt op wanneer een vrouw tijdens de zwangerschap voor het eerst met de parasiet geïnficeerd raakt. In ongeveer 30 procent van de gevallen vindt namelijk transmissie naar het ongeboren kind plaats, wat kan leiden tot abortus of een kind dat wordt geboren met afwijkingen (oculaire en/of neurologisch). Bij 75 procent van de congenitale infecties worden kinderen zonder afwijkingen geboren, maar zij hebben wel kans later oogafwijkingen te ontwikkelen. Een ernstig verloop van de infectie komt ook voor bij mensen met een verzwakt immuunsysteem (bijvoorbeeld AIDS-patiënten en na orgaantransplantatie).

Bij katten, varkens en runderen verloopt de infectie symptomeloos, bij schapen is toxoplasmose een belangrijke veroorzaker van abortus. De kat is de definitieve eindgastheer en scheidt grote hoeveelheden oöcysten uit met de feces. Transmissie naar de mens vindt plaats via de milieuroute door opname van oöcysten (kattenbak, groente, fruit) of via de vleesroute door opname van weefselcysten in vlees van varkens, schapen en runderen.

Toxoplasmose is een belangrijke infectieziekte waarvoor interventie maatregelen moeten worden genomen in het dierreservoir. Het CVI heeft daarom besloten meer aandacht te geven aan *T. gondii*; in samenwerking met het RIVM wordt gewerkt aan gereedschappen voor de ontwikkeling van een vaccin in katten, de diagnostiek bij dieren en de genotypering van *T. gondii*-stammen. Het onderzoek heeft als doel risico's op humane infecties via de vleesroutes te beheersen en om uitscheiding van oöcysten uit de darm van de kat te reduceren.

### Q-koorts

Q-koorts is een ziekte die zowel bij mensen als bij dieren kan voorkomen. De ziekte wordt veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii*. Geïnficeerde schapen en geiten zijn wereldwijd de voornaamste oorzaken van uitbraken van Q-koorts bij mensen. In de Nederlandse uitbraak van 2005 tot 2010 zijn melkgeiten en melkschapen geïdentificeerd als belangrijkste bron. *Coxiella*-infecties verlopen meestal symptomeloos maar kunnen vroeggeboorte veroorzaken. Bij de geboorte kan de bacterie in het milieu worden uitgescheiden. Daar kan zij lange tijd overleven. Infectie bij mensen leidt in ongeveer 40 procent van de gevallen tot ziekte, die gepaard kan gaan met milde griepachtige verschijnselen en soms kan leiden tot ernstige longontsteking en leverontsteking. In een klein percentage van de geïnficeerde mensen ontwikkelt zich chronische Q-koorts met hartklepontstekingen. Dit kan fataal verlopen. Bij het CVI vindt de bevestigingsdiagnostiek plaats van dieren en bedrijven die verdacht worden van een Q-koortsbesmetting. Aan de hand van onderzoek van het erfelijk materiaal van de bacterie wordt gekeken of de bacteriën gevonden in uitbraken mogelijk ziekmakender zijn dan andere Q-koortsbacteriën. Dit onderzoek zou in de toekomst kunnen helpen uitbraken te voorkomen. Tevens is uit onderzoek bij het CVI gebleken dat uitscheiding van zeer grote hoeveelheden bacteriën niet alleen plaatsvindt bij abortussen bij geiten, maar dat dit ook mogelijk is bij normale geboortes uit geïnficeerde moederdieren.

Voor het kweken van de *Coxiella burnetii*, nodig om onderzoek te doen naar de uitscheiding van de bacterie bij landbouwhuisdieren, zijn faciliteiten nodig waarin gewerkt

kan worden onder biosafety level 3 (BSL<sub>3</sub>)-inperkingsniveau. Ook voor onderzoek naar de effectiviteit van therapieën en vaccins zijn deze faciliteiten noodzakelijk.

### *Streptococcus suis*

De bacterie *Streptococcus suis* veroorzaakt voornamelijk ziekte in jonge biggen. Besmette biggen krijgen hersenvlies- en gewrichtsontsteking en veel biggen overleven de infectie met de bacterie niet. *S. suis* kan ook hersenvliesontsteking veroorzaken bij mensen. In de Westerse wereld en in Amerika komen *S. suis*-infecties bij mensen niet zo vaak voor. In Nederland worden per jaar enkele gevallen gediagnosticeerd. In Azië komen *S. suis*-infecties in mensen echter steeds vaker voor. Zo was er in 2005 een uitbraak van *S. suis*-infecties in China. Geïnficeerde mensen werden erg ziek en meer dan tweehonderd mensen overleden. Mensen raken vooral besmet met *S. suis* door het eten van besmet vlees of door direct contact van wondjes met besmet vlees.

In alle landen met een intensieve veehouderij komen *S. suis*-infecties veel voor op varkensbedrijven. Van *S. suis* zijn 33 verschillende types bekend. Op veel bedrijven worden *S. suis*-infecties bestreden door het gebruik van antibiotica. Op termijn zou dit kunnen leiden tot het ontstaan van varianten die resistent zijn tegen de antibiotica. Alternatieve bestrijdingsmethodes zijn daarom belangrijk. Naast antibiotica worden *S. suis*-infecties in Nederland frequent bestreden met zogenoemde autovaccins. Deze vaccins kunnen de biggen goed beschermen tegen één type *S. suis*, maar bieden geen bescherming tegen de andere types.

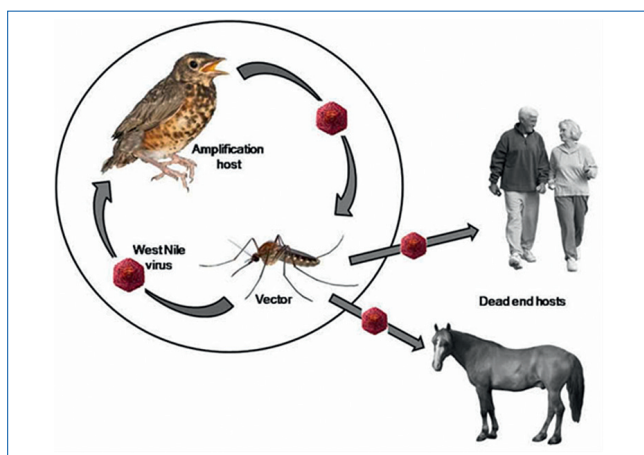
Het CVI doet in samenwerking met partners uit het veterinaire en humane veld onderzoek naar de ontwikkeling van een vaccin dat bescherming biedt tegen de meest voorkomende *S. suis*-types. Daarnaast wordt gewerkt aan diagnostische testen waarmee de meest belangrijke types goed kunnen worden aangetoond.

### West-Nijlkoorts

West-Nijlkoorts (WNF) werd voor het eerst gerapporteerd in 1937 in de West-Nijlregio in Uganda. Bij mensen verloopt de ziekte in de meeste gevallen symptomeloos of met (milde) griepachtige verschijnselen. Bij oudere mensen en mensen met een verminderde weerstand kan de ziekte echter gepaard gaan met ernstige verschijnselen, zoals verlamming en blijvende zenuwaandoeningen. Het West-Nijlkoortsvirus (WNV) wordt verspreid door muggen uit de *Aedes*-familie.

In 1999 werd WNV voor het eerst waargenomen in de Verenigde Staten. De verspreiding van WNV over het gehele continent in de daaropvolgende jaren is een recent voorbeeld hoe een ziekteverwekker zich na de eerste introductie in een nieuw gebied zeer snel kan uitbreiden. Tot op heden zijn in de VS meer dan duizend mensen overleden aan een WNV-infectie. Waarschijnlijk is het virus via besmette vogels in New York terechtgekomen. WNF manifesteerde zich in eerste instantie door een grote sterfte onder kraaien. Vervolgens werden ook mensen en paarden besmet met als gevolg veel ziekte en zelfs sterfte bij zowel mensen als paarden. Voor paarden is een goedwerkend vaccin beschikbaar en de ontwikkeling van vaccins voor humane toepassing is in een vergevorderd stadium.

Steeds vaker worden WNV-infecties waargenomen bij paarden en mensen in Zuid-Europa. Tot nu toe is er geen



Figuur 1. De overdrachtscyclus van het West-Nijlvirus.

snelle verspreiding, maar als de trend zich voortzet, zou WNV ook Nederland kunnen bereiken. Ter voorbereiding op WNV in Europa is een vaccin voor paarden geregistreerd. Bij het CVI zijn virologische en serologische testen operationeel om WNV-infecties te bevestigen dan wel uit te sluiten.

#### Crimean Congo hemorrhagische koorts

Crimean Congo hemorrhagische koortsvirus (CCHFV) is een bunyavirus dat via teken van dier naar mens wordt overgebracht. In mensen kan het virus ernstige ziekteverschijnselen veroorzaken, getypeerd door bloedingen in combinatie met hoge koorts. CCHFV-infecties bij mensen hebben in 5 procent tot ruim 40 procent van de gevallen een dodelijke afloop. Infecties worden geregeld gerapporteerd vanuit Oost-Europa en vooral uit Turkije. Tegen het virus bestaan tot nu toe geen vaccins, goede antivirale middelen of goede behandelmethoden. Onderzoek aan CCHFV moet daarom plaatsvinden onder de hoogste veiligheidsklasse, biosafety level 4 (BSL4) (Het maximaal niveau bij het CVI is BSL3, daarom werken we niet met infectieus CCHFV). De *Hyalomma marginatum*-teek is een belangrijke verspreider van CCHFV. Deze teek komt wijdverbreid voor in Afrika, Azië en Oost-Europa en lijkt zich de laatste jaren steeds meer naar het noorden te verspreiden. De teek is afgelopen zomer voor het eerst ook in Zuid-Nederland waargenomen. Geïnfecteerde landbouwhuisdieren worden zelf weliswaar niet ziek van een CCHFV-infectie maar vormen wel de belangrijkste bron voor verspreiding van het virus naar de teken, die vervolgens mensen kunnen infecteren. Het CVI werkt aan vaccinontwikkeling voor CCHFV in het Castellumproject.

#### Rabiës

Rabiës, of hondsdolheid, is een infectieuze virusziekte die het zenuwstelsel van zoogdieren, waaronder mensen, kan aantasten. Mensen kunnen rabiës krijgen via speeksel van een dier met rabiës als ze gebeten worden. Het is ook mogelijk, maar vrij zeldzaam, dat mensen rabiës krijgen wanneer geïnfecteerd materiaal, zoals speeksel, van een rabide dier in hun ogen, neus of mond terecht komt. Zoogdieren in het wild, zoals vossen, vleermuizen, maar ook zwerfhonden, kunnen rabiës hebben en overbrengen. Rabiësinfecties bij mensen zijn fataal als niet onmiddellijk na infectie medische behandeling plaatsvindt. In

Nederland is voor het laatst in 1988 in Limburg rabiës aangetroffen bij in het wild levende landzoogdieren, met name vossen. Op 15 februari 2012 werd rabiës vastgesteld bij een uit Marokko ingevoerde hond.

Momenteel komt rabiës in Nederland alleen voor bij vleermuizen en vooral bij de Laatvlieger, *Eptesicus serotinus*. Het betreft het European Bat Lyssavirus (EBLV) en niet het 'klassieke' rabiësvirus. In 2011 is in Duitsland, en in 2012 ook in Frankrijk, een nieuw lyssavirus aangetroffen bij een Franse staartvleermuis dat mogelijk ziekteverwekkender is dan EBLV. Het CVI is verantwoordelijk voor het uitvoeren van de diagnostiek en het verrichten van bevestigingsonderzoek van rabiës bij vleermuizen en andere zoogdieren. Voor diagnostiek van rabiës zijn de daarvoor door de OIE voorgeschreven methoden, zoals de immunofluorescentietest (IFT), virusisolatie en de 'real-time' PCR-test operationeel. Deze diagnostiek wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met de NVWA, in noodgevallen binnen 24 uur. Tevens doet het CVI epidemiologisch onderzoek naar het voorkomen van rabiësvirus bij de Laatvlieger en zorgt het instituut voor voortdurende optimalisatie van de diagnostiek.

#### Riftdalkoortsvirus (Rift Valley Fever Virus, RVFV)

RVFV is net als Crimean Congo hemorrhagische koortsvirus (CCHFV) een bunyavirus dat wordt verspreid door insecten. In het geval van RVFV zijn dat muggen, vooral van de geslachten *Aedes* en *Culex*, die voorkomen in Afrika, Amerika en Europa. Een RVFV-infectie in mensen verloopt in het merendeel van de gevallen met lichte griepachtige verschijnselen. Maar in minder dan 1,0 procent van de infectiegevallen kan de ziekte net als bij CCHFV tot de dood leiden. In volwassen runderen, schapen en geiten leidt een RVFV-infectie in 10 tot 20 procent van de gevallen tot de dood. In jonge dieren kan dit percentage oplopen tot 100 procent. De ernstige vorm gaat gepaard met bloedingen en hoge koorts. Daarnaast veroorzaakt het virus in drachtige dieren massaal abortus. Infectie van mensen kan plaatsvinden via een muggenbeet, maar de ernstigste infecties vinden plaats door direct contact met bloed van geïnfecteerde dieren, bijvoorbeeld na een abortus of in slachthuizen. De ziekte gaat dan gepaard met ernstige bloedingen en hoge koorts.

Het verspreidingsgebied van RVFV is tot nu toe beperkt gebleven tot Afrika en het Arabische schiereiland. De muggen die het virus in deze gebieden verspreiden, komen echter ook voor in (West-)Europa en (Noord-)Amerika. Dit verklaart de toenemende zorg dat dit virus zich naar Europa verspreidt. Voor mensen zijn tot nu toe geen vaccins of antivirale middelen beschikbaar. Voor veterinaire gebruik heeft men in Afrika de beschikking over verschillende vaccins, maar deze zijn of niet effectief genoeg of niet veilig. RVFV wordt beschouwd als een ernstige ziekteverwekker en is daarom ingeschaald in pathogeniciteitsklasse 3. Bij CVI loopt een uitgebreid onderzoeksprogramma naar vaccinontwikkeling -met de daarbij horende diagnostiek- voor bestrijding van RVFV in dieren.

#### Psittacose

Psittacose, of papegaaienziekte, wordt veroorzaakt door *Chlamydia psittaci*. Bij mensen varieert het ziektebeeld van specifieke griepachtige verschijnselen tot ernstige longontsteking en endocarditis. Bij ongeveer 5 procent van de patiënten die

in het ziekenhuis worden opgenomen met longontsteking, is Chlamydia de oorzaak. Bij vogels varieert het ziektebeeld van een ernstige longontsteking tot oogontsteking en ontstekingen van de luchtzakken, maar meestal is er sprake van symptoomloos dragerschap. Draggers kunnen de ziekteverwekker uitscheiden in de ontlasting maar dat gebeurt niet altijd. De werkelijke omvang van de problematiek bij dieren en mensen is nog onduidelijk. De bacterie *Chlamydia psittaci* komt wijd verbreid voor en besmetting van zowel dieren als mensen is in veel landen aangifteplichtig. Vele vogelsoorten kunnen besmet worden met *C. psittaci* en kunnen dan de bacterie uitscheiden via de ontlasting. De bacterie kan in de sporevorm (elementair-lichaampjes) goed in de omgeving overleven. Door inhalatie van besmette stofdeeltjes worden mensen geïnfecteerd. Besmette vogels vormen zo de bron van psittacose bij mensen.

In opdracht van de NVWA voert het CVI als veterinaire referentielaboratorium de diagnostiek uit van *C. psittaci*. Om goed inzicht te krijgen in de problematiek van psittacose in Nederland is samenwerking tussen het humane en veterinaire werkveld noodzakelijk.

### Hepatitis E-virus

Hepatitis E is een leverziekte. Het Hepatitis E-virus (HEV) wordt vooral overgedragen via drinkwater dat verontreinigd is met rioolwater. Besmetting met HEV verloopt meestal zonder ziekteverschijnselen en verdwijnt binnen vier tot zes weken. Bij sommige mensen kan HEV echter leiden tot een acute leverontsteking die vooral bij zwangere vrouwen ernstige complicaties kan veroorzaken. Volgens de WHO zijn er jaarlijks 20 miljoen humane HEV-infecties, waaronder ruim 3 miljoen acute gevallen waarvan zo'n 70.000 met dodelijke afloop. Hepatitis E-virusuitbraken komen vooral voor in ontwikkelingslanden, vaak als gevolg van verontreinigd drinkwater en slechte hygiënische omstandigheden. In de geïndustrialiseerde landen in Europa, dus ook in Nederland, komt de ziekte minder vaak voor, maar de laatste jaren stijgt het aantal infecties bij patiënten die niet in het buitenland zijn geweest. In Nederland zou meer dan 10 procent van de bevolking ooit besmet zijn geweest met dit virus. De infectie kan worden opgelopen door het eten van vlees van besmette dieren of het drinken van besmet water. Daarnaast kan het virus worden overgedragen via bloed. Het aantal ziektegevallen in Nederland wordt geschat op 1 tot 5 infecties per 100.000 personen per jaar. Het meest voorkomende ziektebeeld is een acute hepatitis bij oudere mannen, maar er lijkt ook een toename te zijn van HEV-infecties bij transplantatiepatiënten. Varkens lijken de voornaamste bron van deze infecties. Het virus blijkt voor te komen op 50 procent van de mestvarkensbedrijven. Erfelijk materiaal van het virus is aangetoond in varkenslevers verkocht in slagerijen; in worst van rauwe varkenslevers in Frankrijk werd actief virus gevonden. Voor zowel de voedselveiligheid als om redenen van dierziektepreventie is het nodig HEV-infecties te beheersen. Het CVI doet onderzoek naar verspreidingsroutes van het virus voor het ontwikkelen van een efficiënte beheersingsstrategie.

### DANKBETUIGING

Dit artikel is geschreven door de leden van de CVI zoönosen-groep en onderzoekers bij CVI die werken aan de genoemde

zoönosen. Naast de auteurs die boven het artikel staan hebben bijgedragen: Hilde Smit, Henk J. Wisselink, Ben Peeters, Rob Moormann, Bart A. Kooi, Johan Bongers, André Bianchi, Joke van der Giessen, Egil Fischer en Piet van Rijn.

### LITERATUUR

1. Baums CG, Valentin-Weigand P. Surface-associated and secreted factors of *Streptococcus suis* in epidemiology, pathogenesis and vaccine development. *Anim. Health Res Rev.* 2009; 65-83.
2. Cutler SJ, Fooks AR, van der Poel WHM (2010) Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. *Emerg Infect Dis.* 2010;16: 1-7.
3. De Greeff A, Wisselink HJ, de Bree FM, Schultsz C, Baums CG, Thi HN, Stockhofe-Zurwieden N, Smith HE. (2011) Genetic diversity of *Streptococcus suis* isolates as determined by comparative genome hybridization. *BMC Microbiol.* 2011;11:161.
4. Ergönül O, and Whitehouse C. (eds) *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, A Global Perspective.* Springer. ISBN 10: 1402061056. (2007).
5. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect. Dis.* 2011;17:1519-22.
6. JWB van der Giessen, A van de Giessen, M Braks. *Emerging Zoonoses, early warning and surveillance in the Netherlands.* Report 2010.
7. Gonzales JL, Stegeman JA, Koch G, de Wit SJ, Elbers AR. Rate of introduction of a low pathogenic avian influenza virus infection in different poultry production sectors in the Netherlands. *Influenza Other Respi Viruses.* 2012 Feb 29. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00348.x.
8. Havelaar AH, Haagsma JA, Mangen MJ, Kemmeren JM, Verhoef LPB, Vijgen SMC, Wilson M, Friesema IHM, Kortbeek LM, Van Duynhoven YTHP, van Pelt W. Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands, 2009. *Int J Food Microbiol* doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.029.
9. Havelaar AH, van Rosse F, Bucura C, Toetenel MA, Haagsma JA, Kurowicka D, Heesterbeek JH, Speybroeck N, Langelaar MF, van der Giessen JW, Cooke RM, Braks MA. Prioritizing emerging zoonoses in the Netherlands. *PLoS one* 5, e13965.
10. Holden MT, Hauser H, Sanders M, Ngo TH, Cherevach I, Cronin A, Goodhead I, Mungall K, Quail MA, Price C, Rabinowitsch E, Sharp S, Croucher NJ, Chieu TB, Mai NT, Diep TS, Chinh NT, Kehoe M, Leigh JA, Ward PN, Dowson CG, Whatmore AM, Chanter N, Iversen P, Gottschalk M, Slater JD, Smith HE, Spratt BG, Xu J, Ye C, Bentley S, Barrell BG, Schultsz C, Maskell DJ, Parkhill J. Rapid evolution of virulence and drug resistance in the emerging zoonotic pathogen *Streptococcus suis*. (2009). *PLoS One* 4 (7):e6072.
11. JA Kaan, S Anten, NLA Arents, HJ Roest, FJ Frakking, PH Rothbarth. Presentaties en gevaren van brucellose in Nederland, Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2012;156(12):A4460.
12. Kortekaas J., Zingesser J., de Leeuw P., de La Rocque S., Moormann RJM (2011) Rift Valley fever vaccine development, progress and constraints. Proceedings of the GF-TADs maating, January 2011, Rome, Italy. *FAO Animal Production and Health Proceedings*, No. 12. Rome, Italy. [http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/RVF\\_2011.html](http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/RVF_2011.html).
13. Kortekaas J, Ergönül O, Moormann RJM. Interventions against West Nile virus, Rift Valley fever virus, and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: where are we? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10(7):709-718.
14. Kramer LD, Styer LM, Ebel GD. A Global Perspective on the Epidemiology of West Nile Virus. *Annu. Rev. Entomol.* 2008;53:61-81.
15. Nghia HD, Tu le TP, Wolbers M, Thai CQ, Hoang NV, Nga TV, Thao le TP, Phu NH, Chau TT, Sinh DX, Diep TS, Hang HT, Truong H, Campbell J, Chau NV, Chinh NT, Dung NV, Hoa NT, Spratt BG, Hien TT, Farrar J, Schultsz C. (2011) Risk factors of *Streptococcus suis* infection in Vietnam. A case-control study.

- PLoS One. 6:e17604.
16. Opsteegh M, Prickaerts S, Frankena K, Evers EG. A quantitative microbial risk assessment for meatborne *Toxoplasma gondii* infection in The Netherlands. *International Journal of Food Microbiology* 2011;150:103-114.
  17. Opsteegh M, Haveman R, Swart AN, Mensink-Beerepoot ME, Hofhuis A, Langelaar MF, van der Giessen JW. Seroprevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in domestic cats in The Netherlands. *Prev Vet Med* 2012;104:317-326.
  18. Peeters B, de Boer SM, Tjeerdma G, Moormann R, Koch G. New DIVA vaccine for the protection of poultry against H5 highly pathogenic avian influenza viruses irrespective of the N-subtype. *Vaccine* 2012, in press (<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.050>).
  19. Pepin M, Bouloy M, Bird BH, Kemp A, Paweszka J. Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet. Res.* 2010;41:61.
  20. Post J, Burt DW, Cornelissen JB, Broks V, van Zoelen D, Peeters B, Rebel JM. Systemic virus distribution and host responses in brain and intestine of chickens infected with low pathogenic or high pathogenic avian influenza virus. *Virology* 2012;9:61.
  21. Rebel JM, Peeters B, Fijten H, Post J, Cornelissen J, Vervelde L. Highly pathogenic or low pathogenic avian influenza virus subtype H7N1 infection in chicken lungs: small differences in general acute responses. *Vet Res.* 2011;42(1):10.
  23. Racey PA, Hutson AM, LINA PHC (2012) Bat Rabies, Public Health and European Bat Conservation. *Zoonoses Public Health*. doi: 10.1111/j.1863-2378.2012.01533.x.
  24. Hij Roest, RC Ruuls, JJHC Tilburg, MH Nabuurs-Franssen, CHW Klaassen, P Vellema, R van den Brom, D Dercksen, W Wouda, MAH Spierenburg, AN van der Spek, R Buijs, PThJ Willemsen, and FG van Zijderveld. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in the Dutch Q fever outbreak. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17: 668-675.
  25. Hij Roest, CM de Bruijn, MTJE Picavet, B Prins, D Parmentier, GMAM de Zwart, YE Dijkstra, FG van Zijderveld. Twee paarden met neurologische verschijnselen: is botulisme in het spel? *Tijdschr Diergeneeskd* 2009;134: 790-795.
  26. Schatz J, Fooks AR, McElhinney L, Horton D, Echevarria J, Vázquez-Morón S, et al. (2012) Bat Rabies Surveillance in Europe. *Zoonoses Public Health*. 2012 Sep 11;: 22963584.
  27. JJHC Tilburg, Hij Roest, S Buffet, MH Nabuurs-Franssen, AM Horrevoets, D Raoult and CHW Klaassen. Epidemic genotype of *Coxiella burnetii* among goats, sheep and humans in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:887-889.
  28. Worm HC, Van der Poel WHM, Brandstätter G (2002) Hepatitis E: An overview. *Microbes and Infection* 2002;4:657-666.