

83

Van:

Verzonden: woensdag 3 december 2008 10:09

Aan:

Onderwerp: verzoek om getekende offerte

Bijlagen: Begroting 2080021 q fever vaccinatie geit 2008 2009 defpv.xls; projectplan Veldonderzoek Q-fever vaccinatie geit 17 10 2008.doc

Beste

Van bijgevoegde offerte is de toezeggingsbrief onderweg. Voor ons dossier is het echter belangrijk dat er een getekende offerte is van . Zou je bijgevoegde offerte willen laten ondertekenen door en hem aan ons willen toezenden?

Vriendelijke groeten,

Beleidsmedewerker
Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid

03-12-08

GD Deventer

VOORLOOPBLAD PROJECTEN

Veldonderzoek Q-fever vaccinatie geiten

1. Projectnummer: 2080021
2. Opdrachtgever: ministerie van LNV; contactpersoon:
3. Werktitel: Veldonderzoek Q-fever vaccinatie bij geiten
4. Trefwoorden (max. 5): Q-fever, vaccinatie, veldonderzoek, geit
5. Projectleider:
6. Projectteam: (CVI); (GD); (GD); (GD)
7. Bij uitvoering betrokken organisaties: GD en CVI
8. Looptijd project: oktober 2008 – augustus 2009
9. Datum wijziging: 15.10.2008
10. Data rapportage: nader overeen te komen; tussenrapportage in januari 2009; na deze tussenrapportage vindt go-no-go overleg plaats met het ministerie van LNV; eindrapportage augustus 2009
11. Samenwerking derden: bij dit project zijn CVI en GD direct betrokken; overleg heeft plaatsgevonden met RIVM
12. Externe financiering: ministerie van LNV (en VWS/PVV?)
13. Totale kostenbegroting: € 299.000,-; separaat meegestuurd.
14. Parafering voor akkoord.
 - Projectleider d.d.
 - Projectmanager: d.d.
 - Programma manager d.d.

Projectbeschrijving

1. INLEIDING

In de tien jaar voorafgaand aan 2007 werd de diagnose Q-fever bij de mens in ons land minder dan twintig keer per jaar gesteld. In 2007 deed zich een uitbraak van Q-fever voor rond het Brabantse dorp Herpen en daarbij werden ongeveer 170 mensen ziek en ongeveer de helft daarvan werd opgenomen in het ziekenhuis. Retrospectief onderzoek toonde aan dat ongeveer zestien procent van de inwoners van Herpen in dat jaar een besmetting had opgelopen. In 2008 kwam Q-fever in dezelfde regio terug. Begin oktober van dat jaar bedroeg het aantal nieuwe patiënten ongeveer 950 en ongeveer een kwart daarvan werd opgenomen in het ziekenhuis. De verwachting is dat het totale aantal patiënten in deze regio in 2008 de duizend zal overschrijden.

Coxiella burnetii werd in ons land in 2005 voor het eerst aangetoond als veroorzaker van een abortusprobleem op een melkgeitenbedrijf in het zuiden van het land. In datzelfde jaar volgde een tweede geval. In 2006 werden zes nieuwe gevallen op melkgeitenbedrijven gevonden en één geval op een melkschapenbedrijf. In 2007 kwamen daar zeven gevallen op melkgeitenbedrijven bij en tot september werd deze diagnose in 2008 op één melkschapenbedrijf en acht melkgeitenbedrijven gesteld. Op één na alle getroffen melkgeitenbedrijven liggen in Zuid-Nederland en het betreft grote bedrijven met gemiddeld ongeveer 1.000 volwassen dieren per bedrijf. De abortuspercentages op deze bedrijven lopen uiteen van ongeveer tien tot zestig procent. Bij een abortus komen miljarden *Coxiella*'s in de omgeving terecht die in stof over betrekkelijk grote afstanden met de wind kunnen worden meegevoerd. Via inhalatie kan aldus niet alleen besmetting van de mens maar ook van andere geiten en andere diersoorten plaatsvinden.

Over de achtergronden van de door *C. burnetii* veroorzaakte abortusproblemen is nog niet veel bekend maar tussen deze problemen en de problemen bij mensen in dezelfde regio lijkt een verband te bestaan. GD en RIVM willen een nadere analyse uitvoeren van beschikbare data van de getroffen geitenbedrijven en de humane Q-fever gevallen.

Bovenstaande problemen maken duidelijk dat er sprake is van een duidelijke kennisleemte met betrekking tot Q-fever, niet alleen bij kleine herkauwers maar ook bij de mens. Met de huidige kennis van zaken lijkt het niet mogelijk om een abortusuitbraak bij kleine herkauwers te stoppen door het toedienen van antibiotica. Via deze weg kan de blootstelling van de mens niet worden beperkt. Van de twee voor dieren beschikbare Q-fever vaccins lijkt Coxevac van het Franse farmaceutisch bedrijf CEVA Santé Animale het meest belovend, hoewel de informatie daarover vrij mager is. Op basis van die beperkte informatie lijkt vaccinatie het effectiefst op bedrijven die ten tijde van de vaccinatie nog niet waren besmet en binnen de bedrijven vooral bij de dieren die nog niet eerder zijn gedekt. Er zijn aanwijzingen dat op besmette bedrijven in Frankrijk vaccinatie een vermindering van problemen geeft maar dat de problemen terugkeren als niet meer wordt gevaccineerd. CEVA werkt aan de registratie van dit vaccin in Frankrijk in 2009. De veldproeven die nodig zijn voor dit registratiedossier zijn inmiddels afgerond en aan de rapportage daarvan wordt gewerkt. Op basis van de informatie over farmacovigilantie studies lijken de bijwerkingen van dit dode vaccin heel beperkt. Van dit vaccin zijn inmiddels in Frankrijk enkele honderdduizenden doseringen toegediend aan herkauwers. Besloten is om maximaal 40.000 niet-drachtige geiten in een gebied met een straal van 45 kilometer rond Uden te vaccineren met Coxevac in een poging de uitscheiding van *C. burnetii* door geiten te reduceren en daarmee de blootstelling van de mensen in dit gebied te beperken. CEVA blijft ook in de Nederlandse situatie verantwoordelijk voor eventuele problemen die voortvloeien uit toepassing van het vaccin. Geitenhouders zullen worden gestimuleerd om de nummers van de geënte dieren te noteren; anders zal het niet mogelijk zijn om bij eventuele problemen dit hard te maken. Praktiserend dierenartsen zullen charge- en batchnummers moeten noteren.

Dit onderzoeksvoorstel beschrijft de monitoring van het effect van vaccinatie op de reductie van abortus en van uitscheiding van *C. burnetii*.

Uitgangspunten opzet veldonderzoek:

- Met de uitkomsten van dit onderzoek kan geen relatie worden gelegd tussen reductie in uitscheiding van *C. burnetii* op een beperkt aantal melkgeitenbedrijven door toepassing van vaccinatie en het aantal humane Q-fever gevallen in 2009. Daar is dit onderzoek ook niet voor bedoeld: dit onderzoek heeft als doel om het effect van vaccinatie van geiten met Coxevac te meten op het abortuspercentage en op de uitscheiding van *C. burnetii*. Niet meer en niet minder.
- Er wordt niet alleen informatie verzameld over aborterende dieren maar ook over dieren die niet aborteren omdat bekend is dat uitscheiding van *C. burnetii* niet uitsluitend plaatsvindt bij dieren die aborteren.
- Bij een normale proefopzet zou een aantal bedrijven moeten worden gevolgd in de tijd na vaccinatie en zouden gevaccineerde dieren en controles binnen elk deelnemend bedrijf vergelijkbare dieren moeten zijn. Dit betekent dat bij voorkeur binnen elk bedrijf dat deelneemt aan dit onderzoek van de honderd dieren die voor vaccinatie in aanmerking komen, de helft wordt gevaccineerd en de helft niet wordt gevaccineerd. Het vaccin komt echter op een zodanig moment beschikbaar dat een groot deel van de geiten al drachtig is en de geitenhouders zullen zo veel mogelijk van de niet-drachtige dieren willen vaccineren. Om toch tot een goede vergelijking te komen zal worden geprobeerd om per deelnemend bedrijf minimaal tien nu nog niet drachtige dieren niet te vaccineren. Daarnaast zullen niet-geënte maar inmiddels drachtige dieren ook als controledieren worden beschouwd. Deze dieren verschillen in ieder geval in de tijd van de gevaccineerde dieren maar mogelijk ook in pariteit. Dit laatste kan invloed hebben op de resultaten van het onderzoek en moet daarom zo veel mogelijk worden beperkt.
- Er worden tien bedrijven gevolgd in het te enten gebied rond Uden waarvan vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii* en vijf bedrijven zonder een abortushistorie.
- Het zou wenselijk zijn om bovendien een aantal niet-besmette bedrijven in het te enten gebied rond Uden mee te nemen in dit onderzoek maar omdat niets met zekerheid bekend is over de statussen van de bedrijven in dit gebied wordt hier vanaf gezien. Bovendien is de tijd te kort om hiervoor bedrijven te benaderen en vooraf te onderzoeken. Om te weten wat er normaalgesproken op een melkgeitenbedrijf zonder abortusproblemen gebeurt met betrekking tot *C. burnetii* wordt voorgesteld om buiten het te enten gebied twee melkgeitenbedrijven die serologisch negatief zijn voor *C. burnetii* mee te nemen in het onderzoek.
- De deelnemende bedrijven worden acht maanden gevolgd, op basis van de volgende uitgangspunten qua tijd:
 - o Twee entingen met drie weken tussentijd;
 - o Twee weken wachttijd na tweede enting;
 - o Een maand om de dieren drachtig te krijgen;
 - o Vijf maanden dracht.
- Te volgen bedrijven:
 - o Vijf bedrijven in cirkel rond Uden met bekende historie van Q-fever;
 - o Vijf bedrijven in cirkel rond Uden met historie van vijf jaar geen abortus (< 5%);
 - o Twee bedrijven buiten de cirkel rond Uden met vijf jaar geen historie van abortus en bij intake serologisch negatief (een standaardbedrijf met 1000 geiten zou negatief zijn te noemen als er gedurende de laatste vijf jaar geen of minder dan 5% van de drachtige dieren heeft geaborteerd en op dit bedrijf bij een steekproef van 100 dieren (ELISA en PCR vaginaal swab of melk (protocol)) geen positieve dieren worden gevonden (op een bedrijf met de huidige kennis van zaken, alles negatief betekent minder dan 3% besmet);

- Uit te voeren laboratorium diagnostiek op bovengenoemde bedrijven.
 - o beginstatus bepalen door middel van ELISA (serum), PCR (vaginaal swabs en deels dubbel in melk);
 - o eindstatus bepalen op dezelfde manier. De eindstatus is bereikt als in de groep het laatste dier heeft afgelamd, ongeveer acht maanden na de start van het onderzoek;
 - o vijftig gevaccineerde en vijftig niet gevaccineerde dieren worden gevolgd per bedrijf; van de vijftig niet gevaccineerde dieren komen er bij voorkeur minimaal tien uit de groep die voor enting in aanmerking zouden komen en dus volledig vergelijkbaar zijn met de te enten dieren;
 - o van deze 100 dieren per bedrijf worden de eventuele abortusgevallen aangeboden voor sectie (protocol; onderzoek met immuunhistochemie en PCR; dit laatste maakt een vergelijking tussen immuunhistochemie en PCR mogelijk; aangenomen wordt dat in totaal vijf abortusgevallen per bedrijf uitgebreid worden onderzocht);
 - o beginnend drie weken na de tweede vaccinatie worden in totaal vijftig dieren, verdeeld over meerdere bedrijven, enkele keren onderzocht om het effect van vaccinatie op de serorespons te meten.
- Alle aan het onderzoek deelnemende bedrijven zullen de aflamgegevens moeten registreren om het abortuspercentage in de verschillende groepen te kunnen bepalen.
- Succes van vaccinatie is te meten door vergelijking van de gevaccineerde groep en de controlegroep voor wat betreft:
 - o Het aantal abortusgevallen;
 - o De uitscheiding van *C. burnetii* op basis van PCR;
- Omdat op basis van voorlopige onderzoeksresultaten de serologie bij dieren die een infectie hebben doorgemaakt terug lijkt te lopen in de tijd, is het nodig om seropositieve dieren in de tijd te volgen: op de deelnemende bedrijven worden, indien beschikbaar, vijftig dieren in de loop van de tijd vijf keer serologisch onderzocht;
- De aan dit veldonderzoek deelnemende bedrijven moet nadrukkelijk worden gevraagd of het bedrijf wel of niet eerder heeft gevaccineerd.

2. PROJECT RESULTATEN

Doel:

Het meten van het effect van vaccinatie van geiten met Coxevac op het abortuspercentage en op de uitscheiding van *C. burnetii*.

Projectresultaat:

Reductie van het aantal abortusgevallen in geënte dieren en reductie in de uitscheiding *C. burnetii* op basis van PCR.

Het doel van de inzet van de vaccinatie is uitdrukkelijk niet een relatie te leggen tussen een reductie in uitscheiding van *C. burnetii* op melkgeitenbedrijven en het aantal humane Q-fever gevallen in 2009.

3. PLAN GEHELE PERIODE

In de aanloop naar de Q-fever vaccinatiecampagne in het gebied rond Uden was afgesproken dat het hier beschreven veldonderzoek zou worden afgestemd op het protocol dat CEVA voor de registratiestudies van Coxevac heeft gehanteerd. Omdat dit protocol nog niet is toegestuurd, is tijdens het Q-fever overleg op het ministerie van LNV van 14 oktober 2008 afgesproken om hier niet langer op te wachten. Omdat de vaccinatiecampagne op 20 oktober begint en de te volgen bedrijven daarvoor bekend moeten zijn, is dit onderzoeksvoorstel verder uitgewerkt met de bedoeling te starten op 20 oktober 2008.

In totaal worden 12 bedrijven gedurende acht maanden gevolgd:

- vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii*: deze bedrijven worden voor 20 oktober benaderd en monstermateriaal (serum en vaginaal swabs voor PCR) en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- vijf bedrijven zonder een abortushistorie, gelegen binnen de te enten cirkel; deze bedrijven worden voor 20 oktober benaderd en monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- twee bedrijven zonder een *C. burnetii* historie gelegen buiten de cirkel; deze bedrijven moeten vergelijkbaar zijn met de tien hierboven genoemde bedrijven en een steekproef van 100 dieren per bedrijf moet serologisch negatief zijn. Hiervoor worden begin november vijf bedrijven benaderd en op basis van de uitkomst van het serologisch onderzoek worden de twee meest geschikte bedrijven verder gevolgd.

Methode:

Het effect wordt gemeten door middel van:

1. het vergelijken van het abortuspercentage tussen de gevaccineerde groep en een niet gevaccineerde groep;
2. serologisch onderzoek (ELISA) van individuele dieren bij de start en aan het eind van de onderzoeksperiode en vergelijking van de resultaten;
3. agensdetectie door middel van PCR op vaginaal swabs en/of melk, op verschillende momenten (minimaal twee, namelijk bij start en einde onderzoeksperiode) en vergelijking van de resultaten tussen begin en eind van het onderzoek en tussen de vaccingroep en de controlegroep;
4. uitgebreid onderzoek (protocol) van eventuele abortusgevallen.

Monitoring bestaat uit de volgende onderdelen:

- a) Statusbepaling bij de start en aan het eind van de onderzoeksperiode;
- b) Verzamelen van gegevens op deelnemende bedrijven: behalve bij de start en aan het eind van de onderzoeksperiode worden de deelnemende bedrijven naar verwachting drie keer bezocht;
- c) Na abortus in gevaccineerde groep bepaling van uitscheiding door middel van PCR (vaginaal swab; eventueel melk) en bij voorkeur vergelijken met abortus in controlegroep;
- d) Abortuspercentage vergelijken tussen gevaccineerde en niet gevaccineerde groep.

4. FASERING PER PERIODE

Op 20 oktober 2008 start de vaccinatiecampagne; voor de hele groep zal rond medio november de tweede enting plaatsvinden. Dit betekent dat de dekperiode begin december start. Op de deelnemende bedrijven zullen drachtige dieren voorkomen van januari tot en met mei.

Periode oktober en november 2008

In deze periode worden de 12 deelnemende bedrijven bezocht:

- vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii*: monstermateriaal (serum en vaginaal swabs voor PCR) en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- vijf bedrijven zonder een abortushistorie, gelegen binnen de te enten cirkel; monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- twee bedrijven zonder een *C. burnetii* historie gelegen buiten de cirkel; om aan geschikte bedrijven te komen worden begin november vijf bedrijven benaderd en op basis van de uitkomst van het serologisch onderzoek worden de twee meest geschikte bedrijven verder gevolgd.

Periode februari, maart, april 2009

In de maanden februari, maart en april zal contact worden opgenomen met de deelnemende bedrijven en zal, afhankelijk van de uitkomst van dit overleg, worden besloten om het bedrijf wel of niet te bezoeken. Tijdens deze bezoeken kunnen ook de sequentiële serummonsters worden verzameld van de dieren die hebben geaborteerd. Ook kan zo worden gevolgd of de dataverzameling op het bedrijf goed verloopt.

Periode mei, juni 2009

In deze periode worden de 12 deelnemende bedrijven bezocht:

- vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii* monstermateriaal (serum en vaginaal swabs en/of melkmonsters voor PCR) en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld aan het eind van de aflamperiode van de gevolgde groep dieren;
- vijf bedrijven zonder een abortushistorie, gelegen binnen de te enten cirkel; monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld aan het eind van de aflamperiode van de gevolgde groep dieren;
- twee bedrijven zonder een *C. burnetii* historie gelegen buiten de cirkel; aan het eind van de aflamperiode worden monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens verzameld.

5. SAMENWERKING

Bij dit project zijn CVI en GD betrokken. Overleg heeft plaatsgevonden met RIVM.

6. RAPPORTAGE EN COMMUNICATIE

Na afloop van het onderzoek: augustus 2009.

In januari 2009 vindt een tussenrapportage plaats.

De bij dit onderzoek betrokken personen hebben afgesproken om de rapportage van het onderzoek gezamenlijk te verzorgen. Geprobeerd wordt om de uitkomsten in een wetenschappelijk tijdschrift te publiceren. De direct betrokkenen zijn auteurs van deze publicatie, op voorwaarde dat zij voor die publicatie voldoende input leveren.

7. BEGROTING + REALISATIE

In de separate begroting is uitgegaan van het volgende:

- een accountantsverklaring is nodig;
- de begroting is exclusief BTW.

Bijlage

Voorlopig overzicht kennis en kennishiaten Q-fever veterinair

Kennishiaten en onderzoek kleine herkauwers

Bij de start van de Q-fever problemen in Herpen in 2007 is geconstateerd dat er veel onduidelijkheden bestaan over *Coxiella burnetii*, de gevolgen voor schapen- en geitenbedrijven op korte en lange termijn, de risico's voor de omgeving en de mogelijkheden om deze risico's in te dammen. In grote lijnen bestonden toen hiaten in kennis op de volgende terreinen:

1. Kennis over de introductie op een bedrijf, de klinische verschijnselen op korte en lange termijn;
2. Kennis over risicofactoren;
3. Kennis over de diagnostische mogelijkheden in verschillende situaties en voor verschillende vraagstellingen;
4. Kennis over de mate en tijdsperiode van uitscheiding van *C. burnetii* via de verschillende excreta;
5. Kennis over de seroprevalentie op schapen- en geitenbedrijven in ons land en de verspreiding binnen koppels en tussen de verschillende diersoorten (rund, schaap, geit).
6. Kennis over interventiemogelijkheden: hierbij gaat het bijvoorbeeld over de effectiviteit van de bestrijding d.m.v. vaccins, behandelingen met antibiotica en diverse managementmaatregelen.

Op het gebied van kleine herkauwers is het volgende afgerond:

- inventarisatie van Q-fever op de eerste dertien Q-fever besmette bedrijven waar de diagnose Q-fever was gesteld (financiering LNV).

Op het gebied van kleine herkauwers lopen de volgende zaken:

- volgen ontwikkelingen vanuit GD Monitor Kleine Herkauwers (financiering LNV en PVV);
- prevalentieschatting Q-fever op basis van monsterstroom *Brucella melitensis*; rapportage te verwachten in maart 2009; (financiering LNV)
- prevalentie-onderzoek tankmelk melkschapen- en melkgeitenbedrijven; rapportage te verwachten eind 2008; (financiering LNV en PZ)
- volgen van tien Q-fever besmette bedrijven; rapportage te verwachten begin 2009; (financiering LNV en PVV)
- op dit moment doen twee studentes diergeneeskunde een onderzoekstage van drie maanden bij GD; zij gaan (mest)monsters verzamelen op en rond enkele besmette bedrijven en deze monsters worden onderzocht op CVI en RIVM

In de sector kleine herkauwers bestaan kennishiaten op de volgende terreinen:

- gegevens over transmissie onder experimentele omstandigheden en veldomstandigheden;
- kennis over de kwantitatieve uitscheidingsgegevens;
- kennis over de effectiviteit van een monitoringsdesign om uitbraken bij kleine herkauwers tijdig op te sporen;
- verloop van serologische immunrespons en waarde van serologie voor prevalentieonderzoek;
- overleving van *C. burnetii* in de omgeving;
- de rol van niet-aborterende dieren in de uitscheiding van *C. burnetii*.

Om een van de belangrijke vragen over het gedrag van *C. burnetii* in het dier te kunnen beantwoorden heeft CVI het volgende voorstel geschreven:

'Q-fever bij geiten. Studie naar de interactie tussen *Coxiella burnetii* en geiten.' Dit onderzoek bestaat uit:

- het implementeren van een kweekmethode van *C. burnetii*, om levende *C. burnetii* te detecteren, om diagnostiek verder te valideren en om stammen te kunnen karakteriseren;
- experimentele infecties om transmissieroutes te bepalen, uitscheiding te kwantificeren en de immuunrespons te volgen in de tijd en eventueel dragerschap vast te stellen.

Het zou wenselijk zijn om dit onderzoek dat als project is voorgesteld binnen het onderzoeksbudget van het CVI, een hoge prioriteit te geven.

Kennishiaten en onderzoek rundveehouderij

De melkveehouderij is enkele jaren geleden gestart met Q-fever onderzoek. De volgende zaken zijn inmiddels afgerond:

- detectie van *C. burnetii* in sectiemateriaal met immunohistochemie; deze techniek is voor rund, schaap en geit beschikbaar en operationeel in de sectiezaal van de GD sinds 2005;
- een literatuuronderzoek en kennisuitwisseling tussen Nederland, Frankrijk en Denemarken op het terrein van de rundveehouderij;
- validatie van Q-fever ELISA (antistoffen) en toepassing daarvan in bloed en tankmelk van rundvee;
- validatie van Q-fever PCR en toepassing daarvan in melk en tankmelk van rundvee;
- prevalentie-onderzoek rund met bovengenoemde ELISA;

De volgende zaken in de rundveehouderij lopen:

- onderzoek risicofactoren rund; rapportage te verwachten eind 2008;
- onderzoek klinische verschijnselen rund; rapportage te verwachten eind 2008;
- prevalentie-onderzoek tankmelk met behulp van PCR; rapportage te verwachten eind 2008;
- reactieve Monitor Rund.

In de rundveehouderij bestaan kennishiaten op de volgende terreinen:

- gegevens over transmissie onder experimentele omstandigheden en veldomstandigheden;
- kennis over kwantitatieve uitscheidingsgegevens;
- kennis over interventiemogelijkheden;
- kennis over kosten en baten van infectie en interventiemogelijkheden;
- verloop van immuunrespons, waarde van serologie voor prevalentieonderzoek.

Beschikbare veterinaire laboratoriumdiagnostiek

Bij de GD zijn de volgende laboratoriumtechnieken beschikbaar en operationeel:

- ELISA voor aantonen antistoffen in serum van rund, schaap en geit en in melk van rund; naar de geschiktheid van deze test voor toepassing in melk van schaap en geit vindt onderzoek plaats;
- Immunohistochemie voor detectie van *C. burnetii* in sectiemateriaal van rund, schaap en geit;
- (commerciële) PCR voor toepassing in (tank)melk van rund, schaap en geit.

Bij CVI zijn de volgende laboratoriumtechnieken beschikbaar en operationeel:

- ELISA voor aantonen van antistoffen in serum van rund, schaap en geit; deze ELISA is vergelijkbaar met de ELISA van de GD;
- CBR voor aantonen van antistoffen in serum van rund, schaap en geit;

- PCR voor aantonen van *C. burnetii* DNA in verschillende materialen; deze PCR is binnen CVI ontwikkeld en in een internationale rondzend oefening gevalideerd; deze PCR wordt gebruikt en aan de verbetering van de test wordt voortdurende gewerkt;
- MLVA-typing voor het typeren van stammen van *C. burnetii* direct uit monstermateriaal.

Kennishiaten Q-fever veterinair algemeen

Algemeen

Geiten spelen zeer waarschijnlijk een grote rol in de huidige Q-fever epidemie in Nederland. Echter ook schapen, runderen, gezelschapsdieren en wilde fauna kunnen *C. burnetii* uitscheiden. Het is onbekend welk aandeel de verschillende diersoorten hebben in de uitscheiding van *C. burnetii* in het milieu en dus welk aandeel ze hebben in de besmetting van de humane populatie.

Algemeen bestaan er kennishiaten op de volgende terreinen:

- Kennis over de uitscheiding van *C. burnetii* door wilde fauna;
- Kennis over de uitscheiding van *C. burnetii* door gezelschapsdieren;
- Kennis over de bijdrage van verschillende diersoorten in het infectierisico voor de mens.

Projectbegroting

Valuta **EURO**

Datum: 17-10-08

Dicrsoort **Herkauwcr**

Projectnr: 2080021

Projectomschrijving

Veldonderzoek Q-fever vaccinatie geiten

Projectleider

Programmamanager

	2008 t/m 2009			EURO	2008				EURO	2009*)				EURO
	Eenh	Aant		Eur	Ecnh	Aant	Tarief		Eur	Ecnh	Aant	Tarief		Eur
Directe Kosten														
Uitbesteed werk														
Verzamelen indiv. bloedmonsters:				16.200,00		1.350	6,00		8.100,00		1.350	6,00		8.100,00
Materiaalkosten				2.500,00					1.000,00					1.500,00
Visite tarieven dierenartsen				810,00		15	27,00		405,00		15	27,00		405,00
				19.510,00					9.505,00					10.005,00
Overige kosten														
Accountantskosten				1.450,00					-		1	1.450,00		1.450,00
Presentjes deelnemende bedrijven:				600,00					-		12	50,00		600,00
				2.050,00					-					2.050,00
Totaal directe kosten				21.560,00					9.505,00					12.055,00
Doorbelaste kosten														
Laboratoriumonderzoeken														
Protocolaire secties		60		24.835,20			398,00		-		60	413,92		24.835,20
Serologie:		3.200		26.272,00		1.600	8,05		12.880,00		1.600	8,37		13.392,00
PCR (CVI)		2.600		88.972,00		1.300	34,22		44.486,00		1.300	34,22		44.486,00
Inzendkosten:		100		816,00		50	8,00		400,00		50	8,32		416,00
Totaal Laboratoriumonderzoeken		5.960		140.895,20		2.950			57.766,00		3.010			83.129,20
Uren doorbelast														
Dierenarts; specialist	uur	510		70.550,00	uur	170	135,00		22.950,00	uur	340	140,00		47.600,00
Buitendienstmedew.	uur	150		13.700,00	uur	50	89,00		4.450,00	uur	100	92,50		9.250,00
DGA Adm. Medew.	uur	120		8.760,00	uur	40	71,00		2.840,00	uur	80	74,00		5.920,00
Projectleiding (PV)	uur	60		9.300,00	uur	20	151,00		3.020,00	uur	40	157,00		6.280,00
Totaal uren GD		840		102.310,00		280			33.260,00		560			69.050,00
Eenheden doorbelast														
Kilometers	km's	20.000		7.000,00	km's	7.000	0,35		2.450,00	km's	13.000	0,35		4.550,00
Totaal overige doorbelastingen		20.000		7.000,00					2.450,00					4.550,00
Totaal doorbelaste kosten				250.205,20					93.476,00					156.729,20
Totale directe- en doorbelaste kosten				271.765,20					102.981,00					168.784,20
Onvoorziene kosten 10 %				27.176,52					10.298,10					16.878,42
Totale kosten exd. 19% BTW				298.941,72					113.279,10					185.662,62

*) op basis van prognose tarieven 2009

Projectbegroting

Valuta **EURO**

Datum:

17-10-2008

Diersoort

Herkauwer

Projectnr:

2080021

Projectomschrijving

Veldonderzoek Q-fever vaccinatie geiten

Projectleider

Programmananager

2008 t/m 2009				2008				2009*)			
EURO				EURO				EURO			
	Eenh	Aant	Eur	Eenh	Aant	Tarief	Eur	Eenh	Aant	Tarief	Eur
Directe Kosten											
Uitbesteed werk											
Verzamelen indiv. bloedmonsters:			16.200,00		1.350	6,00	8.100,00		1.350	6,00	8.100,00
Materiaalkosten			2.500,00				1.000,00				1.500,00
Visite tarieven dierenartsen			810,00		15	27,00	405,00		15	27,00	405,00
			19.510,00				9.505,00				10.005,00
Overige kosten											
Accountantskosten			1.450,00						1	1.450,00	1.450,00
Presentjes deelnemende bedrijven:			600,00				-		12	50,00	600,00
			2.050,00				-				2.050,00
Totaal directe kosten			21.560,00				9.505,00				12.055,00
Doorbelaste kosten											
Laboratoriumonderzoeken											
Protocolaire secties		60	24.835,20			398,00	-		60	413,92	24.835,20
Serologie:		3.200	26.272,00		1.600	8,05	12.880,00		1.600	8,37	13.392,00
PCR (CVI)		2.600	88.972,00		1.300	34,22	44.486,00		1.300	34,22	44.486,00
Inzendkosten:		100	816,00		50	8,00	400,00		50	8,32	416,00
Totaal Laboratoriumonderzoeken		5.960	140.895,20		2.950		57.766,00		3.010		83.129,20
Uren doorbelast											
Dierenarts; specialist	uur	510	70.550,00	uur	170	135,00	22.950,00	uur	340	140,00	47.600,00
Buitendienstmedew.	uur	150	13.700,00	uur	50	89,00	4.450,00	uur	100	92,50	9.250,00
DGA Adm. Medew.	uur	120	8.760,00	uur	40	71,00	2.840,00	uur	80	74,00	5.920,00
Projectleiding (PV)	uur	60	9.300,00	uur	20	151,00	3.020,00	uur	40	157,00	6.280,00
Totaal uren GD		840	102.310,00		280		33.260,00		560		69.050,00
Eenheden doorbelast											
Kilometers	km's	20.000	7.000,00	km's	7.000	0,35	2.450,00	km's	13.000	0,35	4.550,00
Totaal overige doorbelastingen		20.000	7.000,00				2.450,00				4.550,00
Totaal doorbelaste kosten			250.205,20				93.476,00				156.729,20
Totale directe- en doorbelaste kosten			271.765,20				102.981,00				168.784,20
Onvoorzien kosten 10 %			27.176,52				10.298,10				16.878,42
Totale kosten excl. 19% BTW			298.941,72				113.279,10				185.662,62

*) op basis van prognose tarieven 2009

Gezondheidsdienst voor Dieren b.v.

Postbus 9
7400 AA DEVENTER



landbouw, natuur en
voedselkwaliteit

uw brief van	uw kenmerk	ons kenmerk	datum
		VD. 2008/2522	11 december 2008
onderwerp		doorkiesnummer	bijlagen
Veldonderzoek Q-fever vaccinatie geiten	3785122		2
verplichtingenr. 2001116, relatiernr.	169098		

Geachte heer

Hierbij geef ik u mijn akkoord op de bijgevoegde offerte voor het veldonderzoek Q-fever vaccinatie geiten (projectnummer 2080021). Ik stel hiervoor een bedrag beschikbaar van maximaal € 355.740,65 inclusief btw. Deze opdracht heeft verplichtingennummer 2001116 gekregen.

De bijdrage wordt verstrekt onder de volgende voorwaarden:

1. De bijdrage wordt uitsluitend aangewend voor de kosten zoals omschreven in genoemd projectvoorstel.
2. Het project wordt - voor zover niet strijdig met het gestelde in deze brief - uitgevoerd conform het genoemde projectvoorstel. Wijzigingen alleen na vooraf gevraagde schriftelijke toestemming.
3. Uiterlijk 1 september 2009 ontvang ik van u de rapportage van het onderzoek en een gespecificeerde financiële verantwoording van de werkelijk gemaakte kosten. De financiële verantwoording dient voorzien te zijn van een goedkeurende accountantsverklaring.
4. U draagt zorg voor een deugdelijke administratie en een doelmatig financieel beheer. Dit houdt in, alle door u gedeclareerde posten dienen identificeerbaar in uw administratie te worden verwerkt en op aanvraag van de directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid te worden aangeleverd.
5. Mochten de door mij gestelde voorwaarden niet naar behoren worden nageleefd, dan behoud ik mij het recht voor de bijdrage geheel of gedeeltelijk terug te vorderen of in te trekken.
6. In het projectvoorstel is een "go no go"-moment ingebouwd. Het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) heeft het recht om op dat moment het onderzoek te staken.

Met bijgevoegd formulier kunt u op basis van aantoonbare liquiditeitsbehoefte om een voorschot vragen tot ten hoogste 80% van het maximaal ter beschikking gestelde bedrag.

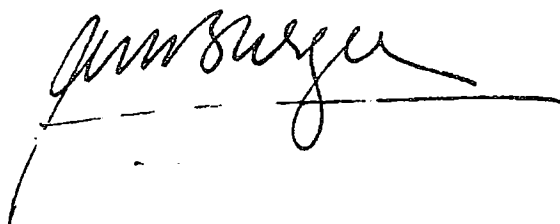
Datum Kenmerk
11 december 2008 VD. 2008/2522

Vervolgblad
2

Facturen dienen te worden ingezonden onder vermelding van het verplichtingsnummer en het relatienummer 169098 naar:

Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
Directie FEZ, afdeling FDC
Postbus 20401
2500 EK 's-GRAVENHAGE

DE DIRECTEUR-GENERAAL LANDBOUW,
NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. M. Burger', is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive.

GD Deventer
VOORLOOPBLAD PROJECTEN
Veldonderzoek Q-fever vaccinatie geiten

1. Projectnummer: 2080021
2. Opdrachtgever: ministerie van LNV; contactpersoon
3. Werktitel: Veldonderzoek Q-fever vaccinatie bij geiten
4. Trefwoorden (max. 5): Q-fever, vaccinatie, veldonderzoek, geit
5. Projectleider:
6. Projectteam: (CVI), (GD), (GD)
(GD)
7. Bij uitvoering betrokken organisaties: GD en CVI
8. Looptijd project: oktober 2008 – augustus 2009
9. Datum wijziging: 15.10.2008
10. Data rapportage: nader overeen te komen; tussenrapportage in januari 2009; na deze tussenrapportage vindt go-no-go overleg plaats met het ministerie van LNV; eindrapportage augustus 2009
11. Samenwerking derden: bij dit project zijn CVI en GD direct betrokken; overleg heeft plaatsgevonden met RIVM
12. Externe financiering: ministerie van LNV (en VWS/PVV?)
13. Totale kostenbegroting: € 299.000,-; separaat meegestuurd.
14. Parafering voor akkoord.
 - Projectleider : d.d.
 - Projectmanager: : d.d.
 - Programma manager : d.d.

Projectbeschrijving

1. INLEIDING

In de tien jaar voorafgaand aan 2007 werd de diagnose Q-fever bij de mens in ons land minder dan twintig keer per jaar gesteld. In 2007 deed zich een uitbraak van Q-fever voor rond het Brabantse dorp Herpen en daarbij werden ongeveer 170 mensen ziek en ongeveer de helft daarvan werd opgenomen in het ziekenhuis. Retrospectief onderzoek toonde aan dat ongeveer zestien procent van de inwoners van Herpen in dat jaar een besmetting had opgelopen. In 2008 kwam Q-fever in dezelfde regio terug. Begin oktober van dat jaar bedroeg het aantal nieuwe patiënten ongeveer 950 en ongeveer een kwart daarvan werd opgenomen in het ziekenhuis. De verwachting is dat het totale aantal patiënten in deze regio in 2008 de duizend zal overschrijden.

Coxiella burnetii werd in ons land in 2005 voor het eerst aangetoond als veroorzaker van een abortusprobleem op een melkgeitenbedrijf in het zuiden van het land. In datzelfde jaar volgde een tweede geval. In 2006 werden zes nieuwe gevallen op melkgeitenbedrijven gevonden en één geval op een melkschapenbedrijf. In 2007 kwamen daar zeven gevallen op melkgeitenbedrijven bij en tot september werd deze diagnose in 2008 op één melkschapenbedrijf en acht melkgeitenbedrijven gesteld. Op één na alle getroffen melkgeitenbedrijven liggen in Zuid-Nederland en het betreft grote bedrijven met gemiddeld ongeveer 1.000 volwassen dieren per bedrijf. De abortuspercentages op deze bedrijven lopen uiteen van ongeveer tien tot zestig procent. Bij een abortus komen miljarden *Coxiella*'s in de omgeving terecht die in stof over betrekkelijk grote afstanden met de wind kunnen worden meegevoerd. Via inhalatie kan aldus niet alleen besmetting van de mens maar ook van andere geiten en andere diersoorten plaatsvinden.

Over de achtergronden van de door *C. burnetii* veroorzaakte abortusproblemen is nog niet veel bekend maar tussen deze problemen en de problemen bij mensen in dezelfde regio lijkt een verband te bestaan. GD en RIVM willen een nadere analyse uitvoeren van beschikbare data van de getroffen geitenbedrijven en de humane Q-fever gevallen.

Bovenstaande problemen maken duidelijk dat er sprake is van een duidelijke kennisleemte met betrekking tot Q-fever, niet alleen bij kleine herkauwers maar ook bij de mens. Met de huidige kennis van zaken lijkt het niet mogelijk om een abortusuitbraak bij kleine herkauwers te stoppen door het toedienen van antibiotica. Via deze weg kan de blootstelling van de mens niet worden beperkt. Van de twee voor dieren beschikbare Q-fever vaccins lijkt Coxevac van het Franse farmaceutisch bedrijf CEVA Santé Animale het meest belovend, hoewel de informatie daarover vrij mager is. Op basis van die beperkte informatie lijkt vaccinatie het effectiefst op bedrijven die ten tijde van de vaccinatie nog niet waren besmet en binnen de bedrijven vooral bij de dieren die nog niet eerder zijn gedekt. Er zijn aanwijzingen dat op besmette bedrijven in Frankrijk vaccinatie een vermindering van problemen geeft maar dat de problemen terugkeren als niet meer wordt gevaccineerd. CEVA werkt aan de registratie van dit vaccin in Frankrijk in 2009. De veldproeven die nodig zijn voor dit registratiedossier zijn inmiddels afgerond en aan de rapportage daarvan wordt gewerkt. Op basis van de informatie over farmacovigilantie studies lijken de bijwerkingen van dit dode vaccin heel beperkt. Van dit vaccin zijn inmiddels in Frankrijk enkele honderdduizenden doseringen toegediend aan herkauwers. Besloten is om maximaal 40.000 niet-drachtige geiten in een gebied met een straal van 45 kilometer rond Uden te vaccineren met Coxevac in een poging de uitscheiding van *C. burnetii* door geiten te reduceren en daarmee de blootstelling van de mensen in dit gebied te beperken. CEVA blijft ook in de Nederlandse situatie verantwoordelijk voor eventuele problemen die voortvloeien uit toepassing van het vaccin. Geitenhouders zullen worden gestimuleerd om de nummers van de geënte dieren te noteren; anders zal het niet mogelijk zijn om bij eventuele problemen dit hard te maken. Praktiserend dierenartsen zullen charge- en batchnummers moeten noteren.

Dit onderzoeksvoorstel beschrijft de monitoring van het effect van vaccinatie op de reductie van abortus en van uitscheiding van *C. burnetii*.

Uitgangspunten opzet veldonderzoek:

- Met de uitkomsten van dit onderzoek kan geen relatie worden gelegd tussen reductie in uitscheiding van *C. burnetii* op een beperkt aantal melkgeitenbedrijven door toepassing van vaccinatie en het aantal humane Q-fever gevallen in 2009. Daar is dit onderzoek ook niet voor bedoeld: dit onderzoek heeft als doel om het effect van vaccinatie van geiten met Coxevac te meten op het abortuspercentage en op de uitscheiding van *C. burnetii*. Niet meer en niet minder.
- Er wordt niet alleen informatie verzameld over aborterende dieren maar ook over dieren die niet aborteren omdat bekend is dat uitscheiding van *C. burnetii* niet uitsluitend plaatsvindt bij dieren die aborteren.
- Bij een normale proefopzet zou een aantal bedrijven moeten worden gevolgd in de tijd na vaccinatie en zouden gevaccineerde dieren en controles binnen elk deelnemend bedrijf vergelijkbare dieren moeten zijn. Dit betekent dat bij voorkeur binnen elk bedrijf dat deelneemt aan dit onderzoek van de honderd dieren die voor vaccinatie in aanmerking komen, de helft wordt gevaccineerd en de helft niet wordt gevaccineerd. Het vaccin komt echter op een zodanig moment beschikbaar dat een groot deel van de geiten al drachtig is en de geitenhouders zullen zo veel mogelijk van de niet-drachtige dieren willen vaccineren. Om toch tot een goede vergelijking te komen zal worden geprobeerd om per deelnemend bedrijf minimaal tien nu nog niet drachtige dieren niet te vaccineren. Daarnaast zullen niet-geënte maar inmiddels drachtige dieren ook als controledieren worden beschouwd. Deze dieren verschillen in ieder geval in de tijd van de gevaccineerde dieren maar mogelijk ook in pariteit. Dit laatste kan invloed hebben op de resultaten van het onderzoek en moet daarom zo veel mogelijk worden beperkt.
- Er worden tien bedrijven gevolgd in het te enten gebied rond Uden waarvan vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii* en vijf bedrijven zonder een abortushistorie.
- Het zou wenselijk zijn om bovendien een aantal niet-besmette bedrijven in het te enten gebied rond Uden mee te nemen in dit onderzoek maar omdat niets met zekerheid bekend is over de statussen van de bedrijven in dit gebied wordt hier vanaf gezien. Bovendien is de tijd te kort om hiervoor bedrijven te benaderen en vooraf te onderzoeken. Om te weten wat er normaalgesproken op een melkgeitenbedrijf zonder abortusproblemen gebeurt met betrekking tot *C. burnetii* wordt voorgesteld om buiten het te enten gebied twee melkgeitenbedrijven die serologisch negatief zijn voor *C. burnetii* mee te nemen in het onderzoek.
- De deelnemende bedrijven worden acht maanden gevolgd, op basis van de volgende uitgangspunten qua tijd:
 - o Twee entingen met drie weken tussentijd;
 - o Twee weken wachttijd na tweede enting;
 - o Een maand om de dieren drachtig te krijgen;
 - o Vijf maanden dracht.
- Te volgen bedrijven:
 - o Vijf bedrijven in cirkel rond Uden met bekende historie van Q-fever;
 - o Vijf bedrijven in cirkel rond Uden met historie van vijf jaar geen abortus (< 5%);
 - o Twee bedrijven buiten de cirkel rond Uden met vijf jaar geen historie van abortus en bij intake serologisch negatief (een standaardbedrijf met 1000 geiten zou negatief zijn te noemen als er gedurende de laatste vijf jaar geen of minder dan 5% van de drachtige dieren heeft geaborteerd en op dit bedrijf bij een steekproef van 100 dieren (ELISA en PCR vaginaal swab of melk (protocol)) geen positieve dieren worden gevonden (op een bedrijf met de huidige kennis van zaken, alles negatief betekent minder dan 3% besmet);

- Uit te voeren laboratorium diagnostiek op bovengenoemde bedrijven:
 - o beginstatus bepalen door middel van ELISA (serum), PCR (vaginaal swabs en deels dubbel in melk);
 - o eindstatus bepalen op dezelfde manier. De eindstatus is bereikt als in de groep het laatste dier heeft afgelamd, ongeveer acht maanden na de start van het onderzoek;
 - o vijftig gevaccineerde en vijftig niet gevaccineerde dieren worden gevolgd per bedrijf; van de vijftig niet gevaccineerde dieren komen er bij voorkeur minimaal tien uit de groep die voor enting in aanmerking zouden komen en dus volledig vergelijkbaar zijn met de te enten dieren;
 - o van deze 100 dieren per bedrijf worden de eventuele abortusgevallen aangeboden voor sectie (protocol; onderzoek met immuunhistochemie en PCR; dit laatste maakt een vergelijking tussen immuunhistochemie en PCR mogelijk; aangenomen wordt dat in totaal vijf abortusgevallen per bedrijf uitgebreid worden onderzocht);
 - o beginnend drie weken na de tweede vaccinatie worden in totaal vijftig dieren, verdeeld over meerdere bedrijven, enkele keren onderzocht om het effect van vaccinatie op de serorespons te meten.
- Alle aan het onderzoek deelnemende bedrijven zullen de aflamgegevens moeten registreren om het abortuspercentage in de verschillende groepen te kunnen bepalen.
- Succes van vaccinatie is te meten door vergelijking van de gevaccineerde groep en de controlegroep voor wat betreft:
 - o Het aantal abortusgevallen;
 - o De uitscheiding van *C. burnetii* op basis van PCR;
- Omdat op basis van voorlopige onderzoeksresultaten de serologie bij dieren die een infectie hebben doorgemaakt terug lijkt te lopen in de tijd, is het nodig om seropositieve dieren in de tijd te volgen: op de deelnemende bedrijven worden, indien beschikbaar, vijftig dieren in de loop van de tijd vijf keer serologisch onderzocht;
- De aan dit veldonderzoek deelnemende bedrijven moet nadrukkelijk worden gevraagd of het bedrijf wel of niet eerder heeft gevaccineerd.

2. PROJECT RESULTATEN

Doel:

Het meten van het effect van vaccinatie van geiten met Coxevac op het abortuspercentage en op de uitscheiding van *C. burnetii*.

Projectresultaat:

Reductie van het aantal abortusgevallen in geënte dieren en reductie in de uitscheiding *C. burnetii* op basis van PCR.

Het doel van de inzet van de vaccinatie is uitdrukkelijk niet een relatie te leggen tussen een reductie in uitscheiding van *C. burnetii* op melkgeitenbedrijven en het aantal humane Q-fever gevallen in 2009.

3. PLAN GEHELE PERIODE

In de aanloop naar de Q-fever vaccinatiecampagne in het gebied rond Uden was afgesproken dat het hier beschreven veldonderzoek zou worden afgestemd op het protocol dat CEVA voor de registratiestudies van Coxevac heeft gehanteerd. Omdat dit protocol nog niet is toegestuurd, is tijdens het Q-fever overleg op het ministerie van LNV van 14 oktober 2008 afgesproken om hier niet langer op te wachten. Omdat de vaccinatiecampagne op 20 oktober begint en de te volgen bedrijven daarvoor bekend moeten zijn, is dit onderzoeksvoorstel verder uitgewerkt met de bedoeling te starten op 20 oktober 2008.

In totaal worden 12 bedrijven gedurende acht maanden gevolgd:

- vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii*; deze bedrijven worden voor 20 oktober benaderd en monstermateriaal (serum en vaginaal swabs voor PCR) en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- vijf bedrijven zonder een abortushistorie, gelegen binnen de te enten cirkel; deze bedrijven worden voor 20 oktober benaderd en monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- twee bedrijven zonder een *C. burnetii* historie gelegen buiten de cirkel; deze bedrijven moeten vergelijkbaar zijn met de tien hierboven genoemde bedrijven en een steekproef van 100 dieren per bedrijf moet serologisch negatief zijn. Hiervoor worden begin november vijf bedrijven benaderd en op basis van de uitkomst van het serologisch onderzoek worden de twee meest geschikte bedrijven verder gevolgd.

Methode:

Het effect wordt gemeten door middel van:

1. het vergelijken van het abortuspercentage tussen de gevaccineerde groep en een niet gevaccineerde groep;
2. serologisch onderzoek (ELISA) van individuele dieren bij de start en aan het eind van de onderzoeksperiode en vergelijking van de resultaten;
3. agensdetectie door middel van PCR op vaginaal swabs en/of melk, op verschillende momenten (minimaal twee, namelijk bij start en einde onderzoeksperiode) en vergelijking van de resultaten tussen begin en eind van het onderzoek en tussen de vaccingroep en de controlegroep;
4. uitgebreid onderzoek (protocol) van eventuele abortusgevallen.

Monitoring bestaat uit de volgende onderdelen:

- a) Statusbepaling bij de start en aan het eind van de onderzoeksperiode;
- b) Verzamelen van gegevens op deelnemende bedrijven: behalve bij de start en aan het eind van de onderzoeksperiode worden de deelnemende bedrijven naar verwachting drie keer bezocht;
- c) Na abortus in gevaccineerde groep bepaling van uitscheiding door middel van PCR (vaginaal swab; eventueel melk) en bij voorkeur vergelijken met abortus in controlegroep;
- d) Abortuspercentage vergelijken tussen gevaccineerde en niet gevaccineerde groep.

4. FASERING PER PERIODE

Op 20 oktober 2008 start de vaccinatiecampagne; voor de hele groep zal rond medio november de tweede enting plaatsvinden. Dit betekent dat de dekperiode begin december start. Op de deelnemende bedrijven zullen drachtige dieren voorkomen van januari tot en met mei.

Periode oktober en november 2008

In deze periode worden de 12 deelnemende bedrijven bezocht:

- vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii*; monstermateriaal (serum en vaginaal swabs voor PCR) en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- vijf bedrijven zonder een abortushistorie, gelegen binnen de te enten cirkel; monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld in de twee weken volgend op 20 oktober;
- twee bedrijven zonder een *C. burnetii* historie gelegen buiten de cirkel; om aan geschikte bedrijven te komen worden begin november vijf bedrijven benaderd en op basis van de uitkomst van het serologisch onderzoek worden de twee meest geschikte bedrijven verder gevolgd.

Periode februari, maart, april 2009

In de maanden februari, maart en april zal contact worden opgenomen met de deelnemende bedrijven en zal, afhankelijk van de uitkomst van dit overleg, worden besloten om het bedrijf wel of niet te bezoeken. Tijdens deze bezoeken kunnen ook de sequentiële serummonsters worden verzameld van de dieren die hebben geaborteerd. Ook kan zo worden gevolgd of de dataverzameling op het bedrijf goed verloopt.

Periode mei, juni 2009

In deze periode worden de 12 deelnemende bedrijven bezocht:

- vijf bedrijven met een historie van abortus veroorzaakt door *C. burnetii*: monstermateriaal (serum en vaginaal swabs en/of melkmonsters voor PCR) en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld aan het eind van de aflamperiode van de gevolgde groep dieren;
- vijf bedrijven zonder een abortushistorie, gelegen binnen de te enten cirkel; monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens worden verzameld aan het eind van de aflamperiode van de gevolgde groep dieren;
- twee bedrijven zonder een *C. burnetii* historie gelegen buiten de cirkel; aan het eind van de aflamperiode worden monstermateriaal en bedrijfs- en diergegevens verzameld.

5. SAMENWERKING

Bij dit project zijn CVI en GD betrokken. Overleg heeft plaatsgevonden met RIVM.

6. RAPPORTAGE EN COMMUNICATIE

Na afloop van het onderzoek: augustus 2009.

In januari 2009 vindt een tussenrapportage plaats.

De bij dit onderzoek betrokken personen hebben afgesproken om de rapportage van het onderzoek gezamenlijk te verzorgen. Geprobeerd wordt om de uitkomsten in een wetenschappelijk tijdschrift te publiceren. De direct betrokkenen zijn auteurs van deze publicatie, op voorwaarde dat zij voor die publicatie voldoende input leveren.

7. BEGROTING + REALISATIE

In de separate begroting is uitgegaan van het volgende:

- een accountantsverklaring is nodig;
- de begroting is exclusief BTW.

Bijlage

Voorlopig overzicht kennis en kennishiaten Q-fever veterinaire

Kennishiaten en onderzoek kleine herkauwers

Bij de start van de Q-fever problemen in Herpen in 2007 is geconstateerd dat er veel onduidelijkheden bestaan over *Coxiella burnetii*, de gevolgen voor schapen- en geitenbedrijven op korte en lange termijn, de risico's voor de omgeving en de mogelijkheden om deze risico's in te dammen. In grote lijnen bestonden toen hiaten in kennis op de volgende terreinen:

1. Kennis over de introductie op een bedrijf, de klinische verschijnselen op korte en lange termijn;
2. Kennis over risicofactoren;
3. Kennis over de diagnostische mogelijkheden in verschillende situaties en voor verschillende vraagstellingen;
4. Kennis over de mate en tijdsperiode van uitscheiding van *C. burnetii* via de verschillende excreta;
5. Kennis over de seroprevalentie op schapen- en geitenbedrijven in ons land en de verspreiding binnen koppels en tussen de verschillende diersoorten (rund, schaap, geit).
6. Kennis over interventiemogelijkheden: hierbij gaat het bijvoorbeeld over de effectiviteit van de bestrijding d.m.v. vaccins, behandelingen met antibiotica en diverse managementmaatregelen.

Op het gebied van kleine herkauwers is het volgende afgerond:

- inventarisatie van Q-fever op de eerste dertien Q-fever besmette bedrijven waar de diagnose Q-fever was gesteld (financiering LNV).

Op het gebied van kleine herkauwers lopen de volgende zaken:

- volgen ontwikkelingen vanuit GD Monitor Kleine Herkauwers (financiering LNV en PVV);
- prevalentieschatting Q-fever op basis van monsterstroom *Brucella melitensis*; rapportage te verwachten in maart 2009; (financiering LNV)
- prevalentie-onderzoek tankmelk melkschapen- en melkgeitenbedrijven; rapportage te verwachten eind 2008; (financiering LNV en PZ)
- volgen van tien Q-fever besmette bedrijven; rapportage te verwachten begin 2009; (financiering LNV en PVV)
- op dit moment doen twee studenten diergeneeskunde een onderzoekstage van drie maanden bij GD; zij gaan (mest)monsters verzamelen op en rond enkele besmette bedrijven en deze monsters worden onderzocht op CVI en RIVM

In de sector kleine herkauwers bestaan kennishiaten op de volgende terreinen:

- gegevens over transmissie onder experimentele omstandigheden en veldomstandigheden;
- kennis over de kwantitatieve uitscheidingsgegevens;
- kennis over de effectiviteit van een monitoringsdesign om uitbraken bij kleine herkauwers tijdig op te sporen;
- verloop van serologische immunrespons en waarde van serologie voor prevalentieonderzoek;
- overleving van *C. burnetii* in de omgeving;
- de rol van niet-aborterende dieren in de uitscheiding van *C. burnetii*.

Om een van de belangrijke vragen over het gedrag van *C. burnetii* in het dier te kunnen beantwoorden heeft CVI het volgende voorstel geschreven:

'Q-fever bij geiten. Studie naar de interactie tussen *Coxiella burnetii* en geiten.' Dit onderzoek bestaat uit:

- het implementeren van een kweekmethode van *C. burnetii*, om levende *C. burnetii* te detecteren, om diagnostiek verder te valideren en om stammen te kunnen karakteriseren;
- experimentele infecties om transmissieroutes te bepalen, uitscheiding te kwantificeren en de immuunrespons te volgen in de tijd en eventueel dragerschap vast te stellen.

Het zou wenselijk zijn om dit onderzoek dat als project is voorgesteld binnen het onderzoeksbudget van het CVI, een hoge prioriteit te geven.

Kennishiaten en onderzoek rundveehouderij

De melkveehouderij is enkele jaren geleden gestart met Q-fever onderzoek. De volgende zaken zijn inmiddels afgerond:

- detectie van *C. burnetii* in sectiemateriaal met immuunhistochemie; deze techniek is voor rund, schaap en geit beschikbaar en operationeel in de sectiezaal van de GD sinds 2005;
- een literatuuronderzoek en kennisuitwisseling tussen Nederland, Frankrijk en Denemarken op het terrein van de rundveehouderij;
- validatie van Q-fever ELISA (antistoffen) en toepassing daarvan in bloed en tankmelk van rundvee;
- validatie van Q-fever PCR en toepassing daarvan in melk en tankmelk van rundvee;
- prevalentie-onderzoek rund met bovengenoemde ELISA;

De volgende zaken in de rundveehouderij lopen:

- onderzoek risicofactoren rund; rapportage te verwachten eind 2008;
- onderzoek klinische verschijnselen rund; rapportage te verwachten eind 2008;
- prevalentie-onderzoek tankmelk met behulp van PCR; rapportage te verwachten eind 2008;
- reactieve Monitor Rund.

In de rundveehouderij bestaan kennishiaten op de volgende terreinen:

- gegevens over transmissie onder experimentele omstandigheden en veldomstandigheden;
- kennis over kwantitatieve uitscheidingsgegevens;
- kennis over interventiemogelijkheden;
- kennis over kosten en baten van infectie en interventiemogelijkheden;
- verloop van immuunrespons, waarde van serologie voor prevalentieonderzoek.

Beschikbare veterinaire laboratoriumdiagnostiek

Bij de GD zijn de volgende laboratoriumtechnieken beschikbaar en operationeel:

- ELISA voor aantonen antistoffen in serum van rund, schaap en geit en in melk van rund; naar de geschiktheid van deze test voor toepassing in melk van schaap en geit vindt onderzoek plaats;
- Immuunhistochemie voor detectie van *C. burnetii* in sectiemateriaal van rund, schaap en geit;
- (commerciële) PCR voor toepassing in (tank)melk van rund, schaap en geit.

Bij CVI zijn de volgende laboratoriumtechnieken beschikbaar en operationeel:

- ELISA voor aantonen van antistoffen in serum van rund, schaap en geit; deze ELISA is vergelijkbaar met de ELISA van de GD;
- CBR voor aantonen van antistoffen in serum van rund, schaap en geit;

- PCR voor aantonen van *C. burnetii* DNA in verschillende materialen; deze PCR is binnen CVI ontwikkeld en in een internationale rondzend oefening gevalideerd; deze PCR wordt gebruikt en aan de verbetering van de test wordt voortdurende gewerkt;
- MLVA-typering voor het typeren van stammen van *C. burnetii* direct uit monster materiaal.

Kennishiaten Q-fever veterinair algemeen

Algemeen

Geiten spelen zeer waarschijnlijk een grote rol in de huidige Q-fever epidemie in Nederland. Echter ook schapen, runderen, gezelschapsdieren en wilde fauna kunnen *C. burnetii* uitscheiden. Het is onbekend welk aandeel de verschillende diersoorten hebben in de uitscheiding van *C. burnetii* in het milieu en dus welk aandeel ze hebben in de besmetting van de humane populatie.

Algemeen bestaan er kennishiaten op de volgende terreinen:

- Kennis over de uitscheiding van *C. burnetii* door wilde fauna;
- Kennis over de uitscheiding van *C. burnetii* door gezelschapsdieren;
- Kennis over de bijdrage van verschillende diersoorten in het infectierisico voor de mens.

Van: maandag 15 december 2008 21:43
 Verzonden: 'LCI'; @rivm.nl; @minlnv.nl; @rivm.nl;
 Aan: @zito.nl; @uu.nl; @vwa.nl;
 @minlnv.nl; @vwa.nl; @rivm.nl;
 @ggdhvb.nl; @wur.nl;

Onderwerp: RE: verslag en advies deskundigenberaad Q-koorts (definitief)

Geachte deelnemers aan het deskundigenberaad Q-koorts d.d. 19 november 2008,

Naar aanleiding van het actiepunt op mijn naam in het verslag van dit beraad het volgende:

- er verschijnt binnenkort een artikel in Geitenhouderij waarin de situatie in 2007 en 2008 en mogelijke problemen in 2009 aan de orde komen;
- bij de volgende uitgave van Het Schaap komt een flyer over Q-fever;
- samen met GGD Hart voor Brabant heb ik in Boekel een presentatie over Q-fever gehouden;
- op vier regionale bijeenkomsten van LTO heb ik een presentatie over Q-fever gehouden;
- mogelijk komt er in januari 2009 nog een bijeenkomst over Q-fever in Zuid-Nederland waar LTO, GGD en GD een rol spelen.
- daarnaast organiseert de GD in januari 2009 vijf bijeenkomsten verdeeld over heel Nederland waar Q-fever een van de onderwerpen is. Nadere informatie hierover kunt u vinden op www.capraavis.nl

Met vriendelijke groet,

www.ecsrhm.eu

GD
 Postbus 9, 7400 AA Deventer
@gddeventer.com
www.gddeventer.com

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: @rivm.nl Namens LCI
 Verzonden: maandag 15 december 2008 16:12
 Aan: @rivm.nl; @minlnv.nl; @rivm.nl;
 @zito.nl; @minvws.nl; @uu.nl;
 @minlnv.nl; @rivm.nl; @vwa.nl;
 @ggdhvb.nl; @vwa.nl; @wur.nl; @rivm.nl;

Onderwerp: verslag en advies deskundigenberaad Q-koorts (definitief)

(See attached file: verslag deskundigenberaad q-koorts 19 november 2008.doc) (See attached file: Brief aan Q-koorts.pdf)

Geachte deelnemers aan het deskundigenberaad Q-koorts,

Hierbij stuur ik u het definitieve verslag van het deskundigenberaad Q-koorts van 19 november jongleden. Tevens ontvangt u het advies aan de VWS (de brief zoals deze op 4 december is verstuurd aan ..)

Met vriendelijke groet,

www.gddeventer.com

Van:

Verzonden: dinsdag 16 december 2008 15:35

Aan:

CC:

Onderwerp: Opzet NTVG artikel

Geachte (beoogde) mede-auteur,

Hierbij een opzet voor een artikel in NTVG met een taakverdeling en deadline, zoals afgesproken tijdens het deskundigenberaad.

De paragrafen waar meerdere mensen voor staan graag onderling even regelen wie de eindverantwoordelijkheid heeft/neemt/krijgt

Laat even weten of het gaat lukken.

Ik heb met NTVG gebeld en die zien wel mogelijkheden, maar kunnen pas echt een uitspraak doen als ze het artikel gezien hebben.

LCI/Centrum Infectieziektebestrijding/RIVM
Postbus 1 (postbak 13)
3720 BA Bilthoven

ici@rivm.nl
www.rivm.nl/infectieziekten

Disclaimer RIVM

Proclaimer RIVM

Verslag bijeenkomst Q-koorts (19/12/2008)

Aanwezig:

Er zijn twee hoofdonderwerpen behandeld (vaccinatie 2009 en mestmaatregelen 2009).

A. Vaccinatie

LNV/VWS leggen de denkrichting op tafel om volgend jaar in een gebied rond Uden (hot spot) melkgeitenbedrijven verplicht te gaan vaccineren en vragen de deelnemers om input. LNV geeft aan dat in geval van een verplichte vaccinatie de overheid bereid is een belangrijk deel van de kosten te dragen.

Vaccinatie wordt door iedereen gezien als een goed middel. LTO staat in principe niet negatief tegen een dergelijk voorstel, maar moet de achteban consulteren.

De rest van de discussie vat ik samen onder de volgende actiepunten:

1) Juridische onderbouwing verplichte vaccinatie

Een deel van de motivatie om vaccinatie te kunnen verplichten zal moeten worden gebaseerd op het voorzorgsprincipe.

Actie: VD/JZ werken de juridische kaders uit.

2) Vaccinatie strategie (welk gebied, welke dieren, etc.)

Gebied met verplichte vaccinatie moet overeenkomen met het gebied met een concentratie aan humane gevallen en de Q-koorts gevallen bij melkgeitenbedrijven. Ook professionele elkschappen bedrijven moeten meedoen. Verder lijkt het het beste om de verplichting op te leggen aan alle commerciële bedrijven en bedrijven met een publieksfunctie. Buiten dit gebied en deze definitie wordt vaccinatie vrijwillig.

Actie: CVI, GD, RIVM: maken een voorstel voor een vaccinatie gebied, geven daarbij aan om hoeveel bedrijven en dieren het gaat, hoeveel dieren er in het voorjaar al gevaccineerd zouden moeten worden

3) Motivatie veehouders

Actie: LTO inventariseert draagvlak onder de melkgeitenhouders.

4) Financiering

Actie: LNV en LTO bereiden zich voor op een mogelijke kostenverdeling van de vaccinatiecampagne. LNV zal aan de hand van de uitgewerkte vaccinatiestrategie een inschatting maken van de kosten.

5) Flankerend onderzoek

Dit jaar en mogelijk volgend jaar ook kan een verplichting mogelijk worden onderbouwd op grond van het voorzorgsprincipe. Maar het moet zo snel mogelijk duidelijk worden of vaccinatie een effectief instrument is om de uitscheiding van het aantal Q-koorts kiemen te verminderen.

Actie: RIVM, GD en CVI doen voorstellen om de vaccinatie te monitoren. Hierbij moet ook aandacht worden geschonken aan eventuele bijwerkingen van het vaccin. Er is al aangegeven dat de GD een proefvaccinatie mag uitvoeren bij een beperkt aantal dieren. Dat onderzoek kan direct starten.

B Mest en mestmaatregelen.

werkt dit onderdeel inhoudelijk uit.

De belangrijkste afspraken zijn:

- Herziene hygiëneprotocol is voor het einde van het jaar klaar (VWA)
- Er wordt een samenvatting van dit protocol gemaakt (geplastificeerd), die aan alle melkgeiten/schapenhouders, mestintermediars en transporteurs wordt verzonden (actie VWA, met hulp van PVE)

- LTO werkt inbedding van het protocol in kwaliteit uit. Daarbij wordt ook aandacht geschenkt aan de niet-deelnemers van dit systeem. LNV geeft aan dat de opvolging van het protocol goed en voldoende gegarandeerd moet worden.
- Is er een relatie tussen humane Q-koorts en volkstuinen (VWS).
- Er wordt uitgezocht hoeveel en welke bedrijven mest uitrijden op grasland (LTO).

De volgende vergadering is vrijdag 9 januari van 9:00 tot 11:00.

Alle actiepunten moeten dan worden opgeleverd.