



CENTRAL VETERINARY INSTITUTE
WAGENINGEN UR

Mevr. Dr. C.J.M. Bruschke
Ministerie van LNV
Prins Clauslaan 8
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Geachte mevrouw Bruschke,

Naar aanleiding van uw vragen van 11 december 2009 omtrent Q-fever, treft u hierbij ons advies aan:

Vraag 1: De minister streeft ernaar zo min mogelijk gezonde dieren te ruimen. Graag zou zij de niet-besmette drachtige dieren op niet-gevaccineerde bedrijven sparen. Deze dieren zouden dan wel meteen gevaccineerd moeten worden zodat zij verder geen risico vormen. Daarvoor ontvangt ze graag het advies van veterinaire deskundigen over de te verwachten veiligheid en effectiviteit van vaccinatie van drachtige melkgeiten en melkschapen op besmette bedrijven.

Onderbouwing van het advies:

Op positieve, niet gevaccineerde bedrijven zijn de drachtige dieren te onderscheiden in niet-besmette en besmette dieren. Het testen van drachtige dieren op één moment met een PCR op vaginaal swabs of melkmonsters geeft een onderscheid tussen test-negatieve en test-positieve dieren. Test-positieve dieren zijn besmette dieren. Test-negatieve dieren kunnen worden onderverdeeld in besmette ("vals-negatieve test") dieren en niet-besmette dieren die wellicht in de komende tijd nog besmet kunnen worden. Het probleem van besmette dieren die test-negatief zijn, vanwege intermitterende uitscheiding en verschillen tussen de diverse uitscheidingsroutes speelt nog een veel grotere rol bij uw tweede vraag. Daarom zullen wij bij de beantwoording van vraag 2 nog uitvoeriger op dit aspect ingaan.

Er zijn op dit moment met betrekking tot uw vraagstelling geen gegevens bekend over het effect van vaccinatie in relatie tot uitscheiding met het toegepaste vaccin bij drachtige geiten of schapen in Nederland. Daarom moeten wij ons beperken tot de beschikbare literatuurgegevens.

Literatuurgegevens over het effect van vaccinatie in besmette koppels of kuddes met betrekking tot uitscheiding van de kiem zijn spaarzaam; met name ontbreekt het aan longitudinale studies, die het effect in de tijd volgen met betrekking tot de uitscheiding van Coxiella bacteriën.

Directie

DATUM
13 december 2009

ONDERWERP
Advies Q-koorts

UW KENVERK / UW BRIEF VAN
VDC 09.2734/CPM / 11-12-
2009

ONS KENVERK
09/CVI0482/BIA/buy

BEHANDELD DOOR
F.G. van Zijderveld

DOORKIESNUMMER
(0320) 23 81 51

E-MAIL
fred.vanzijderveld@wur.nl

Centraal Veterinair Instituut
van Wageningen UR
Postbus 65
8200 AB Lelystad

BEZOEKADRES
Houtribweg 39
8221 RA Lelystad

TELEFOON
(0320) 23 88 00

FAX
(0320) 23 86 68

KVK
09098104 - Arnhem

INTERNET
www.cvi.wur.nl

Het Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR is een onafhankelijk onderzoeksinstituut binnen de Stichting DLO, nationaal referentie-instituut voor de overheid, ISO 9001 gecertificeerd en ISO 17025 geaccrediteerd. Specifieke onderdelen werken in compliance met GLP.

De best gedocumenteerde studie betreft weliswaar runderen, maar kan volgens ons gebruikt worden ter onderbouwing van ons advies. Het betreft een longitudinale studie op een zestal, besmette melkveebedrijven in Frankrijk (Guatteo et al., 2008. Prevention of *C. burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *C. burnetii* inactivated vaccine, *Vaccine* 26: 4320-4328). In deze studie zijn 336 koeien en vaarzen, drachtig en niet drachtig, gevaccineerd met het in Nederland toegepaste vaccin of een placebo vaccin.

De conclusies van deze studie waren dat een drachtig rund dat gevaccineerd was met het vaccin dezelfde kans had om uitscheider (in melk, faeces, vaginaal uitvloeiing) te worden als een drachtig rund dat het placebo vaccin was toegediend. Ook de hoeveelheid uitgescheiden bacteriën verschilde niet significant; slechts de dieren die nog niet drachtig waren op het moment van vaccinatie hadden een vijf maal zo lage waarschijnlijkheid om uitscheider te worden dan de placebogroep. Dieren (drachtig of niet drachtig) die al waren besmet op het moment van vaccinatie waren niet beschermd: het aantal uitscheiders en de mate van uitscheiding verschilde niet van dieren uit de placebogroep. Dit bevestigt eerdere studies bij geiten waarin is aangetoond dat bij (niet-drachtige) dieren die al besmet zijn op het moment van vaccinatie, het vaccin de uitscheiding niet voorkomt of reduceert. Als mogelijke verklaring voor het falen van het vaccin bij drachtige dieren wordt een nadelig effect van de drachtigheid op de immunrespons na vaccinatie genoemd (mogelijke immunodepressie vooral door remming van de T-helper 1 type immunrespons). Vaccinatie is derhalve het meest effectief in niet-besmette kudde, met name bij niet drachtige dieren.

Studies (zowel veldstudies als experimentele infecties) over de toepassing en het effect van het vaccin bij drachtige (niet-besmette of besmette) geiten zijn ons niet bekend.

Wanneer desondanks het bovenstaande een effect te verwachten zou zijn, zal dat minstens 5-6 weken na de eerste vaccinatie kunnen optreden (twee maal toedienen met een interval van 3 weken).

Waarschijnlijk kan het vaccin wel zonder veel bijwerkingen worden toegepast bij drachtige dieren. In de huidige bijsluiters beveelt de fabrikant het vaccin niet te gebruiken bij drachtige dieren. Momenteel wordt de aanvraag voor registratie door de fabrikant uitgebreid om ook het gebruik van het vaccin bij drachtige dieren mogelijk te maken.

Advies CVI:

Op basis van de bovenstaande argumenten zijn wij van mening dat de toepassing van het vaccin bij drachtige dieren niet leidt tot het gewenste effect van een reductie van het aantal uitscheiders en de mate van uitscheiding per dier. Dit ongeacht of de test-negatieve dieren besmet dan wel niet besmet zijn op het moment van de vaccinatie.

Vraag 2: Het deskundigenadvies van 10 december 2009 geeft aan dat op gevaccineerde bedrijven niet besmette drachtige dieren gespaard kunnen worden. Zij geven in overweging dat op zwaar besmette gevaccineerde bedrijven de drachtige dieren wel geruimd kunnen worden omdat er een aantal dieren onterecht niet drachtig of niet besmet verklaard zal zijn. Besmette drachtige dieren vormen een risico. Het onderscheid tussen zwaar en niet zwaar besmette bedrijven is arbitrair en zou op 50% gesteld kunnen worden. Graag zou de



Centraal Veterinair Instituut van
Wageningen UR

DATUM
13 december 2009

ONS KENMERK
09/CVI0482/BIA/buy

PAGINA
2 van 4

minister van het CVI de grens tussen zwaar besmet en licht besmet nader uitgewerkt zien en een onderbouwd advies ontvangen over de te kiezen grens (percentage besmette dieren).



Onderbouwing van het advies:

De situatie op gevaccineerde bedrijven is aanzienlijk gecompliceerder dan op niet gevaccineerde bedrijven. Serologische monitoring (waarvan de waarde ook ter discussie kan worden gesteld) naar de prevalentie is onmogelijk. Bovendien is niet te achterhalen of deze bedrijven op het moment van vaccinatie al besmet waren, waardoor m.b.t. de uitscheiding het effect van de vaccinatie bij reeds besmette dieren geen toegevoegde waarde heeft.

Op basis van de huidige ervaring in Nederland en literatuurgegevens voorkomt het vaccin in het grootste deel van de populatie abortus, waardoor een uitstoot van miljarden bacteriën wordt voorkomen, maar bij besmette dieren kunnen nog aanzienlijke hoeveelheden bacteriën worden uitgestoten, vooral bij de normale partus. Dit vormde de basis voor het advies van de deskundigengroep alle drachtige dieren af te voeren. In tweede termijn is de optie van het afvoeren van alleen de besmette drachtige dieren op gevaccineerde bedrijven aan de deskundigengroep voorgelegd.

De status besmet of niet-besmet van individuele, drachtige dieren op een besmet bedrijf kan op dit moment niet anders worden bepaald dan door een eenmalig onderzoek van een melkmonster of een vaginaalwab (indien niet-melkgevend) met een PCR-test. Zoals bij vraag 1 al is aangegeven is de negatieve uitslag van deze test bij gezonde dieren geen garantie dat het dier niet besmet is.

Uit literatuurgegevens (o.a. Rousset et al. 2009. *Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of Q-fever-induced abortion in dairy goat herds. *Appl. Environ. Microbiol.* **75**: 428-433) is af te leiden dat zelfs na een abortus of een normale partus besmette dieren intermitterend uitscheiden en het noodzakelijk is om dieren herhaald te bemonsteren en bovendien nog monsters te nemen van alle bekende uitscheidingsroutes (zowel faeces, melk en vaginaalwabs) om vals negatieve resultaten te beperken.

Een eenmalige bemonstering van een enkel monster zal dus leiden tot een aanzienlijk aantal vals negatieve uitslagen. Dit is nog meer van toepassing in de periode voor de partus.

Het deskundigenoverleg heeft aangegeven dat het ruimen van alle drachtige dieren op alle besmette gevaccineerde bedrijven leidt tot het afvoeren van niet-besmette dieren en dat er, indien mogelijk, verschil zou kunnen worden gemaakt tussen bedrijven met een hoge prevalentie en een lage prevalentie. Immers, een bedrijf dat positief is bevonden via de tankmelkmonitoring zou positief bevonden kunnen zijn door slechts (een) enkele hoge uitscheider(s). Op bedrijven met een zeer lage prevalentie zou dan ook het aantal test-negatieve, maar wel besmette dieren lager zijn. Het CVI is van mening dat onderscheid tussen hoog en laag besmette bedrijven niet is te relateren aan de tankmelkuitslag. Het onderscheid zal dus moeten worden gemaakt op de nog uit te voeren PCR-testen, indien besloten wordt te gaan testen op gevaccineerde bedrijven. Een vooraf vastgestelde grens met betrekking tot het aantal test-positieve dieren om dit onderscheid te maken is volgens het CVI onmogelijk: elke grens is arbitrair en juridisch aanvechtbaar.

Centraal Veterinair Instituut van
Wageningen UR

DATUM
13 december 2009

ONS KENMERK
09/CV10482/BIA/buy

PAGINA
3 van 4

Advies CVI:

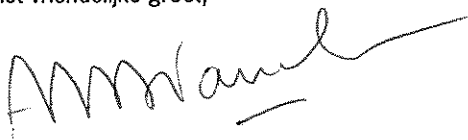
Het CVI is van mening dat indien het voorzorgprincipe wordt gehanteerd en naar een maximale reductie van de uitscheiding op gevaccineerde bedrijven wordt gestreefd het ruimen van alle drachtige dieren de juiste optie is. Wij realiseren ons dat hierbij onbedoeld onbesmette dieren zullen worden opgeofferd.

Het maken van een absoluut onderscheid tussen besmette dieren en niet besmette dieren op deze bedrijven is niet mogelijk, omdat op basis van het onderzoek van één monster op een eenmalig tijdstip voor een abortus of een normale partus er een grote kans bestaat op vals-negatieve testuitslagen. Deze kans is met de huidige kennis en op korte termijn niet te kwantificeren

In conclusie:

Uw vraag om een onderbouwd percentage test-positieve dieren te geven voor het maken van een onderscheid tussen hoog en laag besmette bedrijven, naar aanleiding van de opening die is geboden in het aanvullend advies van de deskundigen, is op dit moment gezien alle onzekerheden die wij hierboven hebben aangegeven onmogelijk te beantwoorden.

Met vriendelijke groet,



Dr. A.T.J. Bianchi



Centraal Veterinair Instituut van
Wageningen UR

DATUM
13 december 2009

ONS KENMERK
09/CVI0482/BIA/buy

PAGINA
4 van 4