

University of Groningen

Enterovirus- en parechovirus-surveillance in Nederland, 2015-2021

EV/PEV-surveillancenetwerk; Benschop, Kimberley SM; Duizer, Erwin

Published in:
Tijdschrift voor Infectieziekten

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

EV/PEV-surveillancenetwerk, Benschop, K. SM., & Duizer, E. (2022). Enterovirus- en parechovirus-surveillance in Nederland, 2015-2021. *Tijdschrift voor Infectieziekten*, 17(6), 217-226.

<https://www.tvionline.nl/journal-article/enterovirus-en-parechovirus-surveillance-in-nederland-2015-2021/>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Enterovirus- en parechovirus-surveillance in Nederland, 2015-2021

Enterovirus and parechovirus surveillance in the Netherlands, 2015-2021

dr. K.S.M. Benschop¹, dr. ir. E. Duizer², *namens het EV/PEV-surveillancenetwerk*

SAMENVATTING

Enterovirussen (EV's) en parechovirussen (PEV's) komen wereldwijd voor en kunnen een grote variëteit aan symptomen veroorzaken. De klinische EV/PEV-surveillance is primair gericht op het uitsluiten, dan wel bevestigen van poliovirus (PV) in fecesmaterialen die positief getest worden voor EV, en secundair op het monitoren van non-polio-EV's (NPEV's) en PEV's in alle soorten EV- en PEV-positieve materialen. Door de toename van ernstige klinische presentaties wordt het monitoren van NPEV- en PEV-circulatie steeds belangrijker in de kliniek en voor de volksgezondheid. Het doel van deze studie is om zowel de epidemiologische en virologische karakteristieken van NPEV- en PEV-circulatie van 2015-2021 in kaart te brengen en om te onderzoeken in hoeverre PV adequaat werd uitgesloten in deze periode. De surveillance is een samenwerking tussen het RIVM en een landelijk dekkend netwerk van medische microbiologische laboratoria die EV/PEV-diagnostiek en/of typering verrichten (n=36). Gegevens omtrent EV/PEV-diagnostiek en/of typering van 2015-2021 zijn geanalyseerd en geven de detectie en circulatie van PV, NPEV's en PEV's en de verschillende typen weer per jaar en per maand (seizoen). Het aantal geteste klinische materialen is met de jaren toegenomen.

Gemiddeld worden per jaar respectievelijk 28.740 en 18.718 materialen met een verdenking van een EV- of PEV-infectie getest. Het percentage positieve materialen schommelt tussen 5-9% (EV) en tussen de 1,5-3,5% (PEV). De SARS-CoV-2-pandemie en COVID-19-maatregelen hebben geleid tot een afname van de circulatie van NPEV's en PEV's, met name in 2020. De meeste EV- en PEV-positieve materialen werden voornamelijk in de zomer gevonden, met uitloop naar de herfst/vroege winter. In 2020 en 2021 was de detectie in de herfst/vroege winter echter hoger dan in de zomer. De NPEV-typen CV-A6, CV-B5, E-6, E-11, E-25, en EV-D68, en PEV-typen PEV-A1 en PEV-A3 werden frequent gevonden in de onderzochte periode. Op basis van de gegevens is het percentage getypeerde EV-positieve fecesmaterialen rond 60-70%; dit daalt door de studie jaren heen. Het percentage EV-positieve fecesmaterialen waarin PV is uitgesloten was echter lager en lag rond 50-60%. Dit komt doordat slechts een klein deel van de getypeerde EV-positieve fecesmaterialen waarin geen NPEV-type is geïdentificeerd, is gekweekt op PV-gevoelige cellen (L20B-cellen). Typering van EV- en PEV-positieve materialen is essentieel om de epidemiologische en virologische karakteristieken van NPEV- en PEV-circulatie in kaart

¹moleculair viroloog en coördinator klinische enterovirus en HBV-laboratoriumsurveillance, ²viroloog en hoofd nationaal polioviruslaboratorium en coördinator enterovirus-rioolsurveillance, beiden Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. K.S.M. Benschop, RIVM, Centrum voor Infectieziekteonderzoek, diagnostiek en laboratorium Surveillance (IDS), Centrum Infectieziektebestrijding (Cib), Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, 3721 MA Bilthoven, tel.: 06 546 308 52, e-mailadres: kim.benschop@rivm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het nationale enterovirus-surveillanceprogramma wordt financieel ondersteund door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Dankwoord: veel dank gaat uit naar alle artsen-microbioloog/virologen, medisch moleculair microbiologen en alle analisten voor hun werk in de EV/PEV-surveillance. Daarnaast willen de auteurs Henriette Giesbers bedanken voor het opmaken van *Figuur 1*.

Trefwoorden: acute slappe verlamming, enterovirus, non-polio-enterovirus, NPEV, parechovirus, PEV, poliovirus, PV, surveillance.

Keywords: acute flaccid paralysis, enterovirus, non-polio enterovirus, NPEV, parechovirus, PEV, poliovirus, PV, surveillance.

ONTVANGEN 1 JUNI 2022, GEACCEPTEERD 10 OKTOBER 2022.

te brengen, alsmede voor PV-detectie. Deze gegevens, en indien mogelijk in combinatie met klinische gegevens, worden gebruikt voor vroegsignalering en uitbraak/verheffingsonderzoek van NPEV's en PEV's voor het monitoren van potentiële bedreigingen voor de volksgezondheid.

(TIJDSCHR INFECT 2022;17(6):217-26)

SUMMARY

Enteroviruses (EVs) and parechoviruses (PEVs) circulate worldwide and can cause a wide variety of symptoms. The clinical EV/PEV surveillance is primarily aimed at excluding/confirming poliovirus (PV) in fecal samples tested positive for EV, and secondary at monitoring non-polio enteroviruses (NPEVs) and PEVs in all EV- and PEV-positive samples. With the recent increase in severity of NPEVs and PEVs, monitoring of NPEV and PEV circulation has become more important in the clinic and public health setting. The aim of this study is to describe the epidemiological and virological characteristics of NPEV and PEV circulation and to investigate the adequacy of PV exclusion. The surveillance is a collaboration between RIVM and a national network of medical microbiological laboratories that perform EV/PEV diagnostics/typing (n=36). Data on EV/PEV diagnostics and typing from 2015-2021 have been analyzed and show the yearly and monthly/seasonal detection and circulation of PV, NPEVs and PEVs and the different circulating types. The number of samples

tested has increased over the years. An average of 28,740 (EV) and 18,718 (PEV) samples was tested per year. The percentage of positive samples fluctuated between 5-9% (EV) and between 1.5-3.5% (PEV). The SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 measures have led to a lower circulation of NPEVs and PEVs was observed, particularly in 2020. Most EV and PEV positive samples were mainly detected in the summer spurring on into autumn/early winter. However, in 2020 and 2021 the detection in the fall/early winter was higher than in the summer. The NPEV types CV-A6, CV-B5, E-6, E-11, E-25, and EV-D68, and PEV types PEV-A1 and PEV-A3 were frequently found in the study period. Based on the data analyzed, the percentage of EV-positive fecal samples that have been typed is about 60-70% and decreases over the years studied. However, the percentage of EV-positive fecal samples in which PV was excluded was lower and is about 50-60%. This is because culture on PV-permissive cells (L20B cells) was performed only in a small part of those EV positive fecal samples where no NPEV type could be identified. Typing of EV and PEV positive samples is essential to monitor the epidemiological and virological features of NPEV and PEV circulation and PV detection. These data, and if possible combined with clinical data, are needed for early detection and outbreak investigation of NPEVs and for the purpose of monitoring potential public health threats.

INLEIDING

Enterovirussen (EV's) en parechovirussen (PEV's) zijn virussen zonder envelop met een klein enkelstrengs-RNA-genoom met een positieve polariteit. Ze behoren tot de *Enterovirus*- en *Parechovirus*-genera binnen de virusfamilie Picornaviridae. Momenteel zijn meer dan 100 EV-typen bekend. Het bekendste enterovirustype is poliovirus (PV). Alle andere EV-typen worden non-polio-enterovirussen (NPEV's) genoemd. Van de humane PEV's zijn 19 typen bekend (zie *Tabel 1* op pagina 219).¹ De meeste EV- en PEV-infecties kunnen een breed spectrum aan klinische symptomen geven, zoals respiratoire klachten, hand-, voet-, en mondziekte, meningitis, encefalitis en acute slappe verlamming/'acute flaccid paralysis' (AFP), voornamelijk bij kinderen jonger dan 5 jaar.²⁻⁶ Hoewel deze symptomen niet type-specifiek zijn, zijn verschillende EV-clusters (EV's met genetische verwantschap) geassocieerd met karakteristieke symptomen (zie *Tabel 1*).³

Het monitoren van NPEV- en PEV-circulatie wordt steeds belangrijker in de kliniek en voor de volksgezondheid door de toename van ernstige klinische presentaties.

KLINISCHE EV/PEV-SURVEILLANCE: HET PROGRAMMA

Voor het wereldwijd uitroeien van poliomyelitis/polio (AFP veroorzaakt door PV) is sinds 1988 het polio-eradicatieprogramma opgezet door het Global Polio Eradication Initiative. Door de vaccinatieprogramma's, algemene hygiene en surveillance zijn de aantallen 'wildtype'-PV-infecties en poliomyelitis-casus wereldwijd met meer dan 99% gereduceerd.⁷ De WHO-Europese regio is sinds juni 2002 gecertificeerd poliovrij. Het 'wildtype' PV1 is nu alleen endemisch in Afghanistan en Pakistan, maar poliomyelitis-casus door 'vaccine-derived'-poliovirussen (VDPV) worden in veel meer landen gerapporteerd. Deze incidentele gevallen worden veroorzaakt door het levend verzwakte

TABEL 1. EV- en PEV-typen en hun kenmerkende klinische associatie.²

	Typen	Kenmerkende klinische associatie
EV-cluster A	CV-A2-8, 10, 12, 14, 16 EV-A71, 76, 89-92, 114, 119	hand-, voet-, en mondziekte (voornamelijk CV-A6, A16 en EV-A71)
EV-cluster B	CV-A9, CV-B1-6, E1-9, 11-21, 24-27, 29-, 30-34 EV-B69, 73-75, 77-88, 93, 97-98, 101, 106-107	virale meningitis (echovirussen) en hartfalen/ontsteking van het hart (CV-B)
EV-cluster C	PV1-3 CV-A1, 11, 13, 15, 17-22, 24 EV-C95-96, 99, 102, 104-105, 109, 113, 116-118	ooginfecties (CV-A24), luchtweg-infecties (EV-C) en AFP (PV)
EV-cluster D	EV-D68, 70, 94, 111	ooginfecties (EV-A70), luchtweg-infecties en AFP (EV-D68)
PEV	PEV-A1-19	virale meningitis en neonatale sepsis (PEV-A3)

AFP = 'acute flaccid paralysis'; CV-A = coxsackievirus A; CV-B = coxsackievirus B; E = echovirus; EV = enterovirus; PEV = parechovirus.

orale PV-vaccin, wat in verschillende landen nog veel gebruikt wordt.

In Nederland is poliomyelitis een groep A-meldingsplichtige ziekte. Dit betekent dat elke verdenking op poliomyelitis binnen 24 uur gemeld moet worden bij de GGD, waarna het RIVM diagnostiek inzet conform de WHO-richtlijnen.⁸ Hoewel Nederland poliovirusvrij is en het voorkomen van poliomyelitis zeldzaam is, zijn er nog risico's op de import van het virus vanuit endemische gebieden of gebieden met een recente PV-uitbraak. Enkele regio's in Nederland kennen een lage vaccinatiegraad. Detectie van PV (zowel 'wildtype' als VDPV) in die specifieke regio's is bijzonder relevant, om een potentiële bedreiging van de openbare gezondheid door circulerend PV tijdig te herkennen. Voor de detectie van PV is de surveillance in Nederland ingericht in twee systemen: (1) de klinische EV/PEV-surveillance en (2) rioolwater-EV-surveillance. De rioolwatersurveillance is eerder omschreven in een ander artikel.^{9,10} De klinische EV/PEV-surveillance is een samenwerking tussen het RIVM en de medische microbiologische laboratoria (MML's) die EV/PEV-diagnostiek/typering verrichten en is primair gericht op het uitsluiten/bevestigen van PV in fecesmaterialen die positief getest zijn op EV, en secundair op het monitoren van NPEV's en PEV's in alle EV- en PEV-positieve materialen wegens de ernst van de ziektebeelden (zie Tabel 1). PEV's zijn klinisch niet te onderscheiden van EV's en worden daarom vaak samen met EV's getest en gemonitord. Door middel van typering van EV- en PEV-positieve materialen, kunnen de epidemiologische en virologische karakteristieken van uitbraken/verheffingen die geassocieerd zijn met een ernstig ziektebeeld in kaart gebracht worden voor

vroegsignalering, uitbraak/verheffingsonderzoek en voor optimalisatie van test- en typeringsassays. Deze typeringsgegevens, en indien mogelijk in combinatie met klinische gegevens, zijn van essentieel belang voor het monitoren van potentiële bedreigingen voor de volksgezondheid, en voor de optimalisatie van test- en typeringsassays.

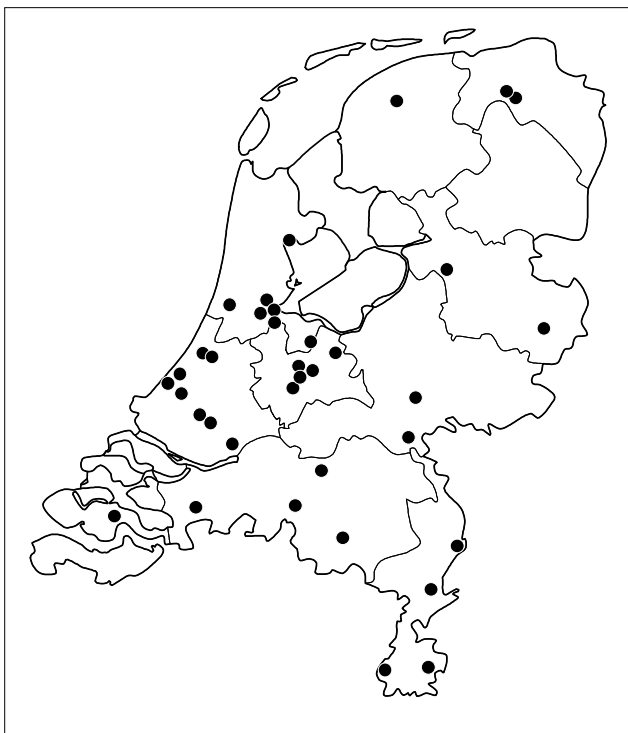
METHODEN

Dit artikel beschrijft de PCR- en typeringsgegevens van 2015-2021 die jaarlijks verzameld zijn met de klinische EV/PEV-surveillance, met als doel de epidemiologische en virologische karakteristieken van de circulatie van NPEV en PEV in kaart te brengen, en te onderzoeken in hoeverre PV adequaat werd uitgesloten in deze periode. De gepseudonimiseerde gegevens zijn op materiaalniveau geëxtraheerd uit het laboratorium-informatiesysteem van de deelnemende MML's (zie Figuur 1) die EV- en/of PEV-diagnostiek/typering verrichten.

De participerende MML's zijn ISO15189:2012-geaccrediteerd en nemen deel aan kwaliteitsrondzendingen (SKML, Nederland en QCMD, Glasgow, Verenigd Koninkrijk), waardoor ze de kwaliteit van diagnostiek en typering kunnen evalueren en hoog houden.

GEGEVENS

Wegens de AVG-wetgeving werd voor de analyse van de gegevens voor surveillance niet gekeken op patiëntniveau, tenzij het om een PV ging. De gegevens zijn verzameld in en geanalyseerd met Excel. Hierbij zijn de gegevens per jaar geanalyseerd op (1) aantal materialen getest met PCR en de betreffende uitslag (aantal en percentage positief, aantal negatief en niet te bepalen), (2) aantal en percentage



FIGUUR 1. Locaties van aan enterovirus-surveillance deelnemende medisch microbiologische laboratoria (n = 36) in Nederland in de periode van 2015-2021.

EV- en PEV-positieve materialen per maand/jaar, en (3) moleculaire typeringsgegevens (type virus en typering wel of niet succesvol ten behoeve van het uitsluiten van PV), om zodoende de gegevens per jaar te beschrijven en te vergelijken. De trendanalyse is gedaan met Graphpad Prism v9. Een p-waarde lager dan 0,05 ($p < 0,05$) werd significant geacht. Voor de trendanalyse in de typeringspercentages is alleen gekeken naar de gegevens van 2015-2019.

EV/PEV-DETECTIE EN TYPERINGMETHODE

De EV- en PEV-specifieke PCR-testen zijn gebaseerd op de 5'ongetransleerde regio (5'UTR) van het genoom van respectievelijk EV en PEV.^{11,12} EV- en PEV-positieve materialen kunnen met behulp van moleculaire sequentie-methoden (met name op basis van het VP1-kapseiwit) gekarakteriseerd worden.¹³⁻¹⁵ Deze methoden zijn niet zo gevoelig als de 5'UTR-gebaseerde PCR-test en daardoor wordt maar in ongeveer 70% van de EV- en PEV-positieve materialen een EV (PV of NPEV) of PEV-type geïdentificeerd.¹⁶ Conform de WHO-richtlijnen worden op het RIVM, naast moleculaire typeringen, tevens alle EV-positieve fecesmaterialen additioneel gekweekt op PV-specifieke cellen (L20B-cellen) om PV uit te sluiten. De L20B-kweek is essentieel voor het uitsluiten van PV in EV-positieve fecesmaterialen waar geen EV-type in is geïdentificeerd.

RESULTATEN

EV- EN PEV-DETECTIE

Voor gegevens uit de periode 2015-2021 zijn in totaal 36 MML's aangeschreven (zie *Figuur 1*), die gezamenlijk de EV- en PEV-diagnostiek en/of typering uitvoeren voor de Nederlandse populatie en een landelijk dekkend netwerk vormen. Het totaal aantal geteste materialen nam met de jaren toe, met uitzondering van 2019 en 2020 (zie *Figuur 2* op pagina 221). Gemiddeld zijn respectievelijk 28.740 en 18.718 materialen jaarlijks getest op EV en PEV en gerapporteerd (bereik 18.569-41.2017 [EV] en 13.127-23.765 [PEV]). Het percentage EV- en PEV-positieve materialen schommelde tussen 5-9% voor EV en tussen de 1,5-3,5% voor PEV (zie *Figuur 2*). Ondanks de SARS-CoV-2-pandemie was het aantal materialen dat in 2021 getest en positief bevonden was voor EV/PEV opvallend hoger dan normaal, doordat in de laatste 3 maanden het aantal geteste materialen bijna verdubbeld was (zie *Figuur 2*). Het percentage EV- en PEV-positieven in 2021 was echter vergelijkbaar met jaren daarvoor.

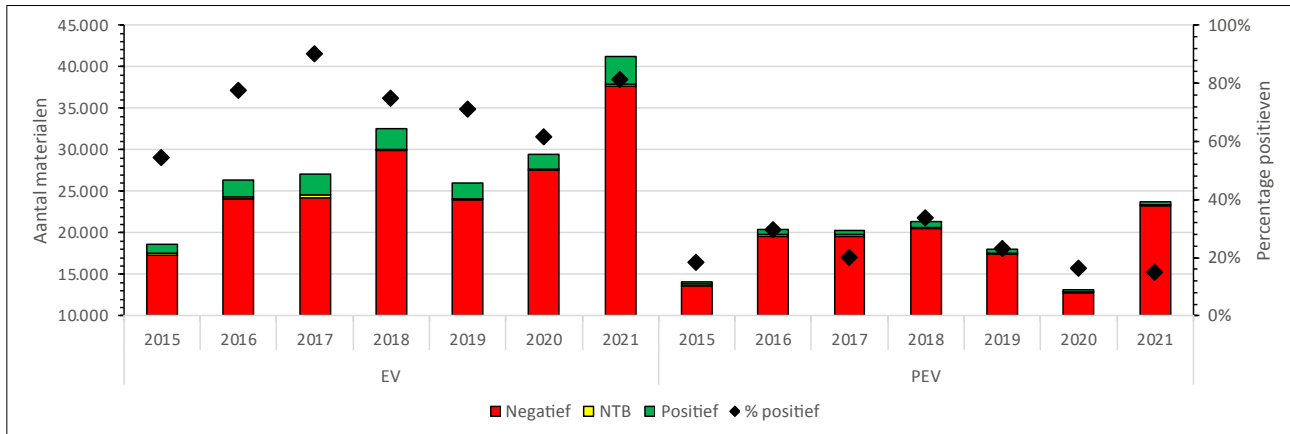
De meest genoemde materiaalsoorten waarop EV en PEV getest zijn, zijn fecesmaterialen (ongeveer 30% en ongeveer 50%), respiratoire materialen (ongeveer 40% en ongeveer 20%) en liquor (ongeveer 20% en ongeveer 25%). Overige materiaalsoorten betroffen huid/blasjesvocht, bloed/serum, pericardvocht, oogwatten, biopten en urine. De materiaalsoort was echter niet altijd gespecificeerd. Omdat de gegevens gepseudonimiseerd zijn, laten de gegevens het niet toe een analyse te doen op patiëntniveau, noch nader analyse te doen naar klinische gegevens.

SEIZOENDETECTIE

De meeste EV- en PEV-positieve materialen werden voornamelijk in de zomer gevonden (juni, juli, en augustus) met uitloop naar de herfst/vroege winter (september, oktober en november; zie *Figuur 3* op pagina 222). In 2020 en 2021 was een verschuiving te zien in het piekseizoen van de zomer naar de herfst/vroege winter.

TYPERINGEN EN PV UITSLUITEN

Voor het uitsluiten van PV is het van belang dat alle EV-positieve fecesmaterialen worden getypeerd en een NPEV-type wordt geïdentificeerd. Indien geen NPEV-type geïdentificeerd is, kan alleen een L20B-kweek uitsluitsel geven over PV. Het percentage EV-positieve fecesmaterialen die getypeerd waren, lag tussen 60-70% en toonde een significant dalende trend ($p < 0,05$; zie *Figuur 4A* op pagina 223). Hiervan was in ongeveer 10% geen NPEV-type geïdentificeerd en was PV niet uitgesloten met L20B. Dit resulteerde in een totaal percentage rond 50-60% van



FIGUUR 2. Aantal EV- en PEV-geteste materialen die een negatief, positief of niet te bepalen resultaat hadden in de periode van 2015-2021. Het percentage positieven is met diamanten weergegeven.

EV = enterovirus; NTB = niet te bepalen; PEV = parechovirus.

EV-positieve fecesmaterialen waarin PV was uitgesloten (zie *Figuur 4A* op pagina 223). Voor het monitoren van NPEV's en PEV's is typering van alle EV- en PEV-positieve materialen van belang. Hier lag het percentage van alle EV-positieve materialen die getypeerd zijn rond 50-60%, met een niet-significante dalende trend ($p > 0,05$, zie *Figuur 4B*). Voor PEV steeg het percentage van alle PEV-positieve materialen die getypeerd waren significant ($p < 0,05$, zie *Figuur 4C*).

Figuur 5 (op pagina 224) geeft een weergave per jaar van het aantal EV/PEV-typen die gevonden zijn. De NPEV-typen CV-A6, CV-B5, E-6, E-11, E-25, en EV-D68 werden frequent gevonden in de verschillende studie jaren, maar niet in vergelijkbare aantallen. De meest dominante PEV-typen waren PEV-A1 en PEV-A3.

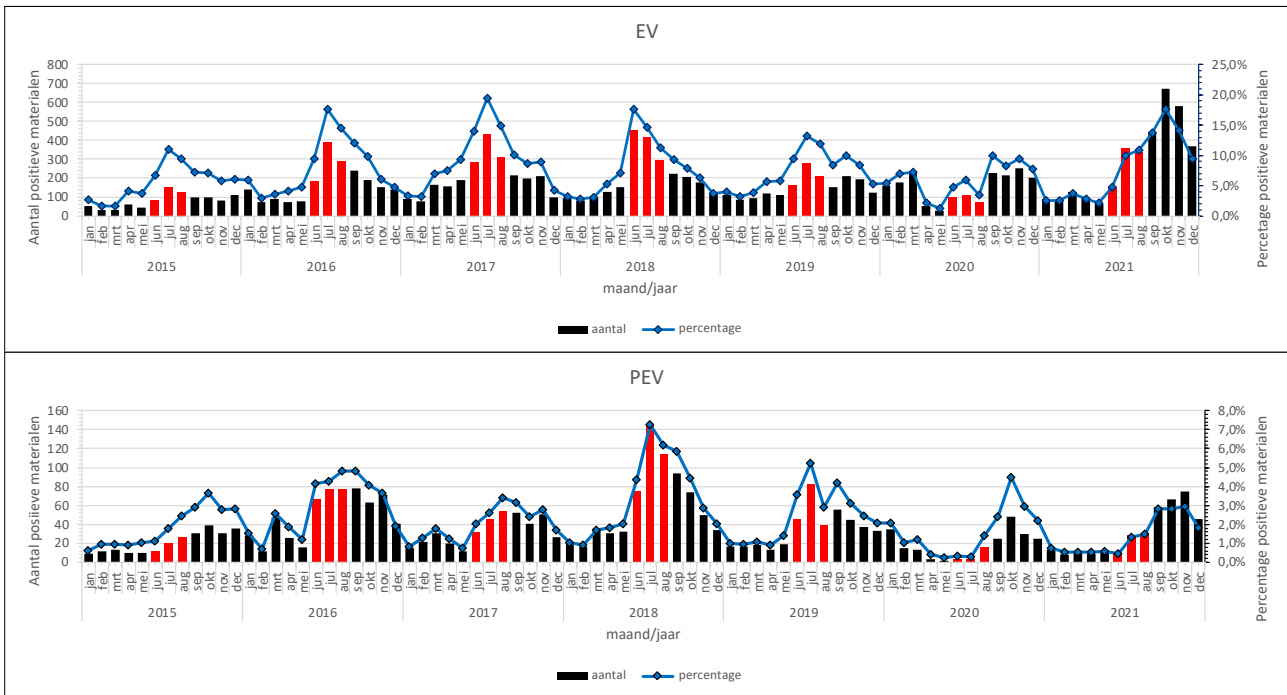
Zoals eerder gerapporteerd, is in 2015 bij 2 patiënten zonder poliosymptomen een PV gevonden (zie *Figuur 5*).⁹ Het betroffen een 9-jarige immuungecompromitteerde jongen uit Syrië met een 'vaccine-derived' PV3 en een immuungecompromitteerde Nederlandse baby (7 maanden) met een Sabin PV2- en PV3-infectie, overeenkomstig met een recente vaccinatie met bivalent oraal poliovaccin.⁹ Na 2015 is geen PV gedetecteerd in Nederland.

DISCUSSIE

In dit artikel wordt de EV/PEV-surveillance weergegeven aan de hand van PCR- en typeringsgegevens van 2015-2021 die jaarlijks verzameld zijn. Door de jaren heen is te zien dat de EV/PEV-surveillance vergelijkbaar is, met uitzondering van 2019-2020. Dit is mede doordat de gegevens voor de rapportage van 2019 verkregen zijn in 2020, waarbij rapportage wegens drukte rondom de SARS-CoV-2-pandemie niet voor iedereen mogelijk was. De lage aantallen in 2020 zijn te wijten aan de SARS-CoV-2-pandemie

en COVID-19-maatregelen, waardoor er minder circulatie was van EV en PEV, alsook van andere virussen. Als gevolg van de SARS-CoV-2-pandemie en COVID-19-maatregelen was in 2020 en 2021 ook een verschuiving te zien van de typische EV-seizoenscirculatie in de zomer naar een dominantere herfst/vroege winterpiek. De onderliggende reden voor de seizoensverschuiving in 2020 is onbekend. De seizoensverschuiving in 2021 kan verschillende oorzaken hebben, bijvoorbeeld opnieuw circulatie van NPEV's door versoepelingen van COVID-19-maatregelen. Doordat tijdens de SARS-CoV-2-pandemie en door de COVID-19-maatregelen de circulatie van NPEV's is verlaagd is er echter ook een groter immuun-naïef cohort ontstaan, waardoor er meer symptomatische infecties kunnen voorkomen dan normaal. Een andere reden kan zijn doordat respiratoire testen niet alleen meer screenen op SARS-CoV-2, maar ook op andere respiratoire virussen, waaronder NPEV's.

De studie toont aan dat verschillende NPEV- en PEV-typen een cyclisch patroon hebben van elke zoveel jaar (regelmatig en onregelmatig) verheffingen, waarbij ze elke 2-5 of zelfs elke 10-15 jaar in grote aantallen kunnen opkomen, waarna ze weer naar de achtergrond verdwijnen.¹⁵ Ook de seizoenscirculatie kan per NPEV-type verschillen. Waar de meeste NPEV's domineren in de zomer, circuleert EV-D68 voornamelijk in de herfst/vroege winter. De enorme EV-piek in het najaar van 2021 werd gekarakteriseerd door veel infecties met EV-D68, een NPEV-type dat sinds 2014 ook geassocieerd wordt met polio-achtige verlamming.^{5,17} De EV-D68-piek was behalve in Nederland ook in andere Europese landen te zien.¹⁸ Doordat de NPEV-typen elk jaar/seizoen gemonitord en in kaart gebracht worden, is de EV-D68-piek snel ontdekt en omschreven om zodoende het veld en klinici te waarschu-



FIGUUR 3. Maandelijkse detectie van EV- en PEV-positieve materialen in 2015-2021 in absolute aantallen (staafdiagram x-as links) en percentage (lijndiagram met diamantjes-x-as rechts). De zomerpiekmaanden (juni, juli en augustus) zijn rood gemarkeerd (staafdiagram).

EV = enterovirus; PEV = parechovirus.

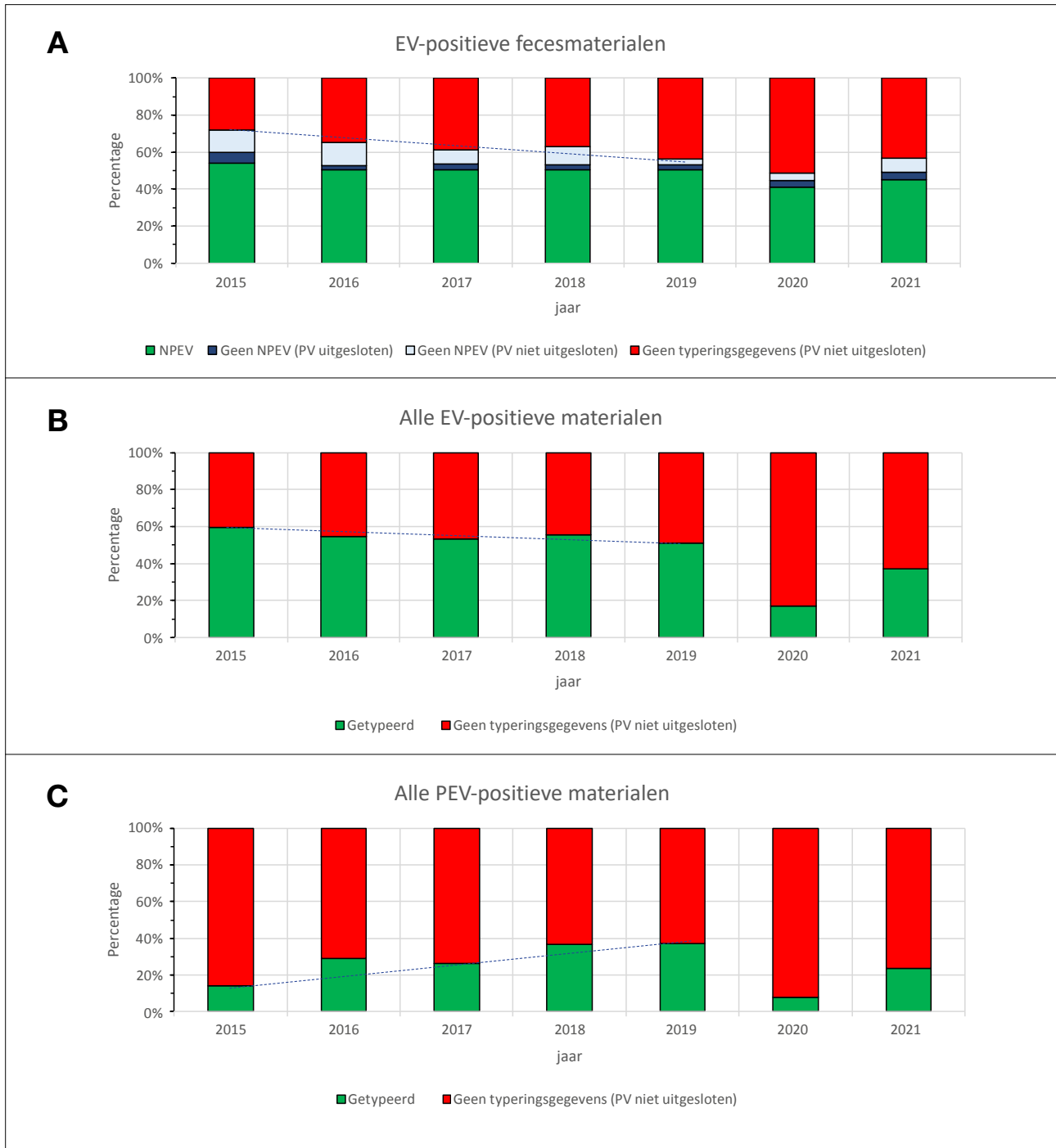
wen.¹⁸ Het belang van typeringsgegevens (en indien mogelijk in combinatie met klinische gegevens) voor vroegsignalering en onderzoek naar uitbraken/verheffingen met ernstig beloop, is ook in eerdere studies bewezen.^{2,19-25} Het cyclisch patroon van verheffingen wordt geassocieerd met verschillende onderliggende factoren. Mogelijke onderliggende factoren kunnen gerelateerd zijn aan immuniteit, waarbij het virus niet meer herkend wordt door het immuunsysteem of waarbij de omvang van de immuunnaïeve populatie (bijvoorbeeld een geboorte-cohort) groot genoeg is om de circulatie te bevorderen.^{21,26} Andere factoren die meer aan het virus gerelateerd zijn, zijn verhoogde pathogeniciteit, transmissie en virulentie (door evolutie of recombinatie).^{21,26}

Door de constante evolutie van NPEV- en PEV-typen kunnen detectie en typeringsassays nieuwe circulerende typen en varianten missen door mutaties in de testgebieden van het virale genoom. De typeringsgegevens worden dus ook gebruikt voor de ontwikkeling en optimalisatie van detectie en typeringsassays.

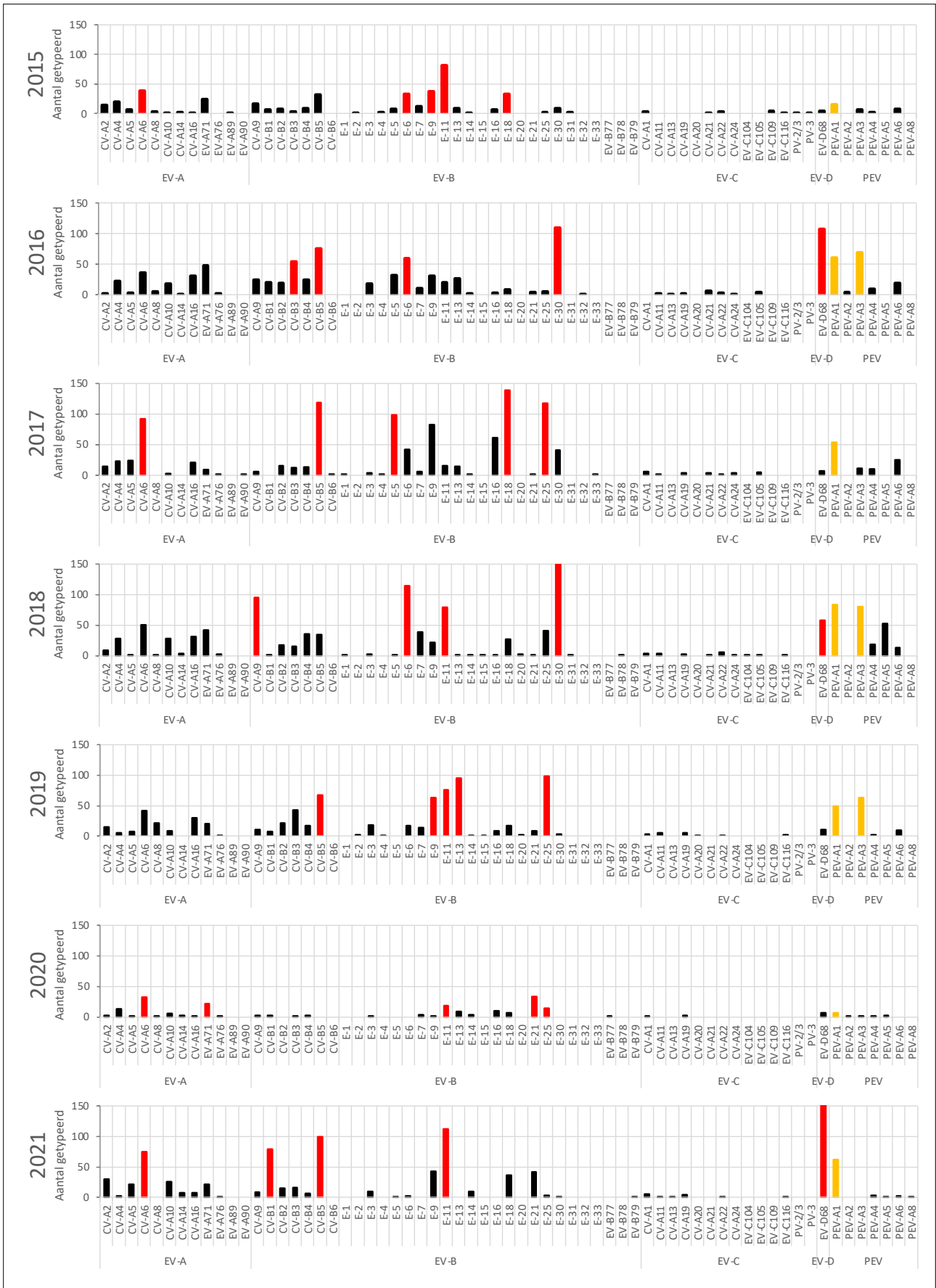
Deze studie toont aan dat het typeren van EV-positieve materialen een significant dalende trend tussen 2015-2019 laat zien. Verhoudingsgewijs worden wel meer typeringen ingezet op EV-positieve fecesmaterialen ten opzichte van alle EV-positieve materialen. Reden is dat conform de WHO-richtlijnen PV-uitsluiting geschiedt op basis van

EV-positieve fecesmaterialen. Het typeren van alle overige EV- en PEV-positieve materialen is op vrijwillige basis. Deze dalende trend betekent ook dat er in steeds minder fecesmaterialen PV wordt uitgesloten door middel van typering. Daarnaast is er ook een deel van de getypeerde EV-positieve materialen waar geen uitsluitel van een EV-type gegeven kan worden, omdat ze niet op L20B-cellen werden gekweekt. Over het algemeen wordt poliovirus uitgesloten in slechts ongeveer 50-60% van de EV-positieve fecesmaterialen. De lage vaccinatiegraad in enkele regio's in Nederland, de steeds grotere toestroom van vluchtelingen en de reisactiviteiten van personen naar endemische gebieden of gebieden met een recente PV-uitbraak kan in de toekomst leiden tot import van poliovirus. Alertheid voor PV in Nederland blijft dus geboden. Daardoor is typering en PV uitsluiten door middel van L20B-kweek bij niet typeerbare EV-positieve fecesmaterialen essentieel.

Een beperking in deze studie is dat de gegevens niet volledig zijn, doordat niet alle gegevens tijdig konden worden aangeleverd (met name voor 2019) of dat niet alle typeringen gedaan en bekend waren ten tijde van de jaarlijkse analyses. Omdat niet alle gegevens beschikbaar zijn, is er sprake van onderrapportage in de gegeven data. Daarnaast laten de gegevens het niet toe een analyse te doen op patiëntniveau, noch nader analyse te doen naar klini-



FIGUUR 4. Typeringspercentages in de periode 2015-2021. De trendlijn (gestippeld) is weergegeven voor 2015-2019. **(A)** Percentage EV-positieve fecesmaterialen die getypeerd zijn met identificatie van een NPEV (groen), materialen waarin geen NPEV geïdentificeerd is, maar wel kweek is ingezet op L20B-cellen (donkerblauw), en materialen waar geen NPEV geïdentificeerd is en geen kweek is ingezet op L20B-cellen (lichtblauw), en materialen waarin het geheel geen typeringsgegevens van zijn of waar geen typering van is ingezet (rood). De groene, donker- en lichtblauwe diagrammen geven gezamenlijk het percentage weer van de fecesmaterialen die getypeerd zijn. De groene en donkerblauwe diagrammen geven gezamenlijk het percentage weer waar PV is uitgesloten. **(B)** Percentage EV-positieve materialen (alle materialen) die getypeerd zijn (groen) en waar geen typeringsgegevens van zijn of waar geen typering van is ingezet (rood). **(C)** Percentage PEV-positieve materialen (alle materialen) die getypeerd zijn (groen) en waar geen typeringsgegevens van zijn of waar geen typering van is ingezet (rood). EV = enterovirus; NPEV = non-polio-enterovirus; PEV = parechovirus; PV = poliovirus.



FIGUUR 5. Aantal EV- of PEV-typen gevonden per jaar in cluster A (EV-A), cluster B (EV-B), cluster C (EV-C), cluster D (EV-D), en PEV. De dominante EV- (rood) en PEV-typen (oranje) zijn gekleurd.

CV = coxsackievirus; E = echovirus; EV = enterovirus; PEV = parechovirus.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Dankzij de brede deelname van medische microbiologische laboratoria is de klinische enterovirus (EV)- en parechovirus (PEV)-surveillance in Nederland in de periode 2015-2021 landelijk dekkend. De surveillance geeft de detectie en circulatie van poliovirus (PV), non-polio-EV's (NPEV's) en PEV's weer.
- 2** De SARS-CoV-2-pandemie en COVID-19-maatregelen hebben geleid tot een afname van de circulatie van NPEV's en PEV's, met name in 2020.
- 3** Typeringsgegevens, en indien mogelijk in combinatie met klinische gegevens, zijn van essentieel belang voor het monitoren van potentiële bedreigingen door NPEV's en PEV's voor de volksgezondheid. Deze gegevens zijn nodig om de epidemiologische en virologische karakteristieken van uitbraken/verheffingen, die geassocieerd zijn met ernstig ziektebeeld, in kaart te brengen voor vroegsignalering, onderzoek naar uitbraak/verheffing en optimalisatie van detectie en typeringsmethoden.
- 4** Gegevens van 2015-2021 tonen aan dat slechts in 50-60% van EV-positieve fecesmaterialen PV werd uitgesloten. De lage vaccinatiegraad in enkele regio's in Nederland, de steeds grotere toestroom van vluchtelingen en de reisactiviteiten van personen naar endemische gebieden of gebieden met een recente PV-uitbraak kunnen leiden tot import van PV. Alertheid voor PV in Nederland blijft dus geboden en hiervoor is typering en PV (zowel 'wildtype' als 'vaccine-derived'-PV) uitsluiten essentieel.

sche gegevens. Analyse van de klinische gegevens in combinatie met de typeringsgegevens geeft een beter beeld van potentiële EV- en PEV-gerelateerde uitbraken/verheffingen.

CONCLUSIE

De klinische EV/PEV-surveillance van 2015-2021 in Nederland is landelijk dekkend en geeft inzicht in de detectie en circulatie van PV, NPEV's en PEV's voor het monitoren van potentiële bedreigingen voor de volksgezondheid. Ondanks het risico op import van PV in gebieden met lage vaccinatiegraad, is de detectie van PV laag tot afwezig in de onderzochte periode. In Nederland is deelname aan de EV/PEV-surveillance vrijwillig, maar wel wordt verzocht om EV- en PEV-positieve fecesmaterialen te typeren. De SARS-CoV-2-pandemie en COVID-19-maatregelen hebben duidelijk geleid tot een afname van de circulatie van NPEV's en PEV's, met name in 2020.

REFERENTIES

1. PSG. Picornaviridae study group. Beschikbaar via: <https://www.picornastudygroup.com/>
2. Benschop KS, et al. Clin Infect Dis 2006;42:204-10.
3. Brouwer L, et al. Viruses 2021;13:434.
4. Harvala H, et al. J Clin Microbiol 2008;46:3446-53.
5. Helfferich J, et al. Eur J Paediatr Neurol 2017;21:594-5.
6. Khetsuriani N, et al. MMWR 2006;55:1-20.
7. Wereldgezondheidsorganisatie. Poliomyelitis (polio). Beschikbaar via <https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis>
8. RIVM. Polio. Beschikbaar via <https://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/Polio>
9. Benschop K, et al. Infect Bull 2017;28.
10. Benschop KS, et al. Appl Environ Microbiol 2017;83:e00558-17.
11. Benschop K, et al. J Clin Virol 2008;41:69-74.
12. Zoll GJ, et al. J Clin Microbiol 1992;30:160-5.
13. Nix WA, et al. J Clin Microbiol 2006;44:2698-704.
14. Kroneman A, et al. J Clin Virol 2011;51:121-5.
15. Benschop KS, et al. Euro Surveill 2016;21:30352.
16. Benschop K, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;68:166-73.
17. Midgley CM, et al. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 2014;63:798-9.
18. Benschop KS, et al. Euro Surveill 2021;26:2100998.
19. Benschop KS, et al. Euro Surveill 2016;21:30351.
20. Benschop KS, et al. J Gen Virol 2008;89:1030-5.
21. Benschop KS, et al. Emerg Infect Dis 2021;27:1616-26.
22. Knoester M, et al. Emerg Infect Dis 2017;23:140-3.
23. Van der Sanden S, et al. Infect Genet Evol 2011;11:886-94.
24. Kamau E, et al. Emerg Infect Dis 2019;25:1200-3.
25. Karelehto E, et al. Euro Surveill 2019;24:1800671.

**SAMENSTELLING MEDISCHE MICROBIOLOGISCHE LABORATORIA
IN HET EV/PEV-SURVEILLANCENETWERK**

- Dr. Katja C. Wolthers, arts-microbioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
- Dr. Sjoerd Rebers, analist moleculaire microbiologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
- Dr. Inge H.M. van Loo, arts-microbioloog, Maastricht UMC+, Maastricht
- Dr. Steven Thijsen, arts-microbioloog, Diakonessenhuis, Utrecht
- Dr. Annemiek A. van der Eijk, arts-microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, arts-microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. Richard Molenkamp, medisch moleculair microbioloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. Elisabeth G.W. Huijskens, arts-microbioloog, RLM, Dordrecht
- Dr. Eric C.J. Claas, medisch moleculair microbioloog, LUMC, Leiden
- Dr. Ann C.T.M. Vossen, arts-microbioloog, LUMC, Leiden
- Dr. Els Wessels, medisch moleculair microbioloog, LUMC, Leiden
- Dr. Tanja Schölin, arts-microbioloog, Laurentius Ziekenhuis, Roermond
- Dr. Patrick Sturm, arts-microbioloog, Laurentius Ziekenhuis, Roermond
- Dr. ir. Jacky Flipse, medisch moleculair microbioloog, Rijnstate, Arnhem
- Dr. Caroline M.A. Swanink, arts-microbioloog, Rijnstate, Arnhem
- Dr. Annelies Riezebos-Brilman, arts-microbioloog, Labmicta, Hengelo
- Dr. Felix Geeraedts, arts-microbioloog, Labmicta, Hengelo
- Froukje Bosma, arts-microbioloog, Labmicta, Hengelo
- Dr. Jaco J. Verweij, medisch moleculair microbioloog, Microvida, ETZ, Tilburg
- Dr. Jean-Luc Murk, arts-microbioloog, Microvida, ETZ, Tilburg
- Dr. Matthew McCall, arts-microbioloog, Radboudumc, Nijmegen.
- Dr. Willem J.G. Melchers, medisch moleculair microbioloog, Radboudumc, Nijmegen
- Dr. Rob Schuurman, medisch moleculair microbioloog, UMC Utrecht, Utrecht
- Dr. Frans M. Verduyn Lunel, arts-microbioloog, UMC Utrecht, Utrecht
- Dr. Jeroen H.T. Tjhie, arts-microbioloog, PAMM, Veldhoven; recente affiliatie: Microvida, ETZ, Tilburg
- Dr. Roos Kusters-Janssen, vakspecialist serologie/moleculair, VieCuri Medisch Centrum, Venlo
- Dr. Saskia Nijssen, arts-microbioloog, VieCuri Medisch Centrum, Venlo
- Dr. Richard de Boer, moleculair bioloog, Certe, locatie Groningen/Drenthe, Groningen
- Lorena van der Velde, analist moleculaire microbiologie, Certe, locatie Groningen/Drenthe, Groningen
- Dr. Afke Brandenburg, arts-microbioloog, Certe, Medische Microbiologie Friesland en Noordoostpolder, Leeuwarden
- Elisabeth Poelstra, analist moleculaire microbiologie, Certe, Medische Microbiologie Friesland en Noordoostpolder, Leeuwarden
- Prof. dr. Hubert G.M. Niesters, medisch moleculair microbioloog, Rijksuniversiteit Groningen, UMCG, Groningen
- Dr. Karin von Eije, arts-microbioloog, Rijksuniversiteit Groningen, UMCG, Groningen
- Dr. Coretta Van Leer Buter, arts-microbioloog, Rijksuniversiteit Groningen, UMCG, Groningen
- Jorike Smink, vakspecialist moleculaire diagnostiek, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- Dr. Roel Nijhuis, medisch moleculair microbioloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- Lieuwe Roorda, research analist, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- Dr. Sander Leenders, arts-microbioloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. Mirjam Hermans, klinisch moleculair bioloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. Dennis Souverein, epidemioloog, Streeklab Haarlem, Haarlem
- Dr. Bjorn Herpers, arts-microbioloog, Streeklab Haarlem, Haarlem
- Dr. Robin van Houdt, medisch moleculair microbioloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- Magda Winkeler, kwaliteitsmedewerker medische microbiologie, Salto artsenlaboratorium en trombosedienst, Utrecht.
- Dr. Melanie de Graaf, arts-microbioloog, Salto, Utrecht.
- Dr. Nathalie D. van Burgel, arts-microbioloog, HagaZiekenhuis, Den Haag
- Dr. Edou Heddemma, arts-microbioloog, Zuyderland, Sittard-Geleen
- Dr. Kitty Linssen, arts-microbioloog, Zuyderland, Sittard-Geleen
- Dr. Els de Brauwier, arts-microbioloog, Zuyderland, Sittard-Geleen
- Dr. Annika Pettersson, medisch moleculair microbioloog, HMC, Den Haag
- Dr. Bart B. Wintermans, arts-microbioloog, Adrz, Goes
- Dr. Maurine Leverstein van Hall, arts-microbioloog, Alrijne, Leiderdorp
- Prof. dr. John Rossen, medisch moleculair microbioloog, Isala, Zwolle
- Dr. Sylvia Debast, arts-microbioloog, Isala, Zwolle
- Dr. Aldert Bart, medisch moleculair microbioloog, Tergooi MC, Hilversum.
- Dr. Wendelien J.W. Dorigo-Zetsma, arts-microbioloog, Tergooi MC, Hilversum
- Dr. Suzan D. Pas, medisch moleculair microbioloog, Microvida, locatie Amphia, Breda, locatie Bravis, Roosendaal, en locatie ZorgSaam, Terneuzen
- Dr. Paul M. Oostvogel, arts-microbioloog, GGD Amsterdam, Amsterdam
- Dr. Sylvia Bruisten, medisch moleculair microbioloog, GGD Amsterdam, Amsterdam
- Dr. Erik Schaftenaar, arts-microbioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein
- Perry Wunnik, Hoofd moleculaire diagnostiek, RHMDC, Delft
- Dr. Leo Smeets, arts-microbioloog, RHMDC, Delft
- Dr. David Kwa, arts-microbioloog, OLVG, Amsterdam