

Beheersing van het Schmallenbergvirus

WIM H. M. VAN DER POEL¹

Samenvatting

Schmallenbergvirus (SBV) werd in 2011 voor het eerst in Europa gezien en veroorzaakte een epidemie van aangeboren afwijkingen, vooral misvormde ledematen en hersenafwijkingen, bij kalveren en lammeren. Het ging om een niet eerder gevonden virus, dat om die reden aanvankelijk moeilijk onderkend kon worden. Sinds het begin van de uitbraak is veel onderzoek gedaan aan SBV en inmiddels zijn routine laboratoriumtests alom beschikbaar. Zowel gehouden als in het wild levende herkauwers zijn gevoelig voor het SBV, dat wordt overgedragen door knutten (*Culicoides* species). Deze vector heeft gezorgd voor een snelle verspreiding over heel Europa en nu verspreidt het virus zich ook buiten Europa. Op dit moment wordt de economische schade ten gevolge van SBV vooral bepaald door handelsbeperkingen. Levend vee en sperma voor export moeten getest worden om het SBV-vrij te kunnen verklaren. In de regio waar de uitbraak is begonnen, wordt de ziekte niet meer gezien, maar met de toename van het aantal seronegatieve dieren wordt het risico van herintroductie van het virus op bedrijven wellicht groter.

Begin van de Schmallenbergvirus-epidemie

De Schmallenbergvirus (SBV)-epidemie in Europa begon in 2011 met de melding van acute diarree en melkgiftdaling in de maand augustus op rundveebedrijven in Oost-Nederland. In dezelfde maand werd op melkveebedrijven over de grens met Duitsland koorts en melkgiftdaling gezien. Na laboratoriumonderzoeken in Duitsland en Nederland door respectievelijk het

Friederich Loeffler Instituut (FLI), de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) en het Centraal Veterinair Instituut (CVI), werd in november 2011 het veroorzakende virus geïdentificeerd en werd het verband met de waargenomen ziekteverschijnselen aangetoond. Het virus werd Schmallenbergvirus genoemd naar de herkomstplaats in Duitsland van het eerste bloedmonster waarin de besmetting werd gevonden. SBV behoort tot de Simbu-serogroepvirussen van de familie der Orthobunyavirussen (1). Een reeds langer bekend virus uit deze groep is het Akabanevirus dat in Oost-Azië en Australië misvormde lammeren en kalveren veroorzaakt. Begin december werd duidelijk dat SBV ook misvormde lammeren en kalveren kan veroorzaken. Het gaat daarbij vooral om vergroeide kromme poten en matige tot ernstige hersenafwijkingen. In sommige gevallen zijn de hersenen geheel afwezig. Veel van deze dieren worden dood geboren of zijn niet levensvatbaar. Binnen één dracht van een ooi kunnen zowel gezonde als zieke lammeren worden geboren. Soortgelijke verschijnselen worden gezien bij kalveren en geitenlammeren, maar dan in veel kleinere aantallen.

Schmallenbergvirusinfectie en economische schade

Klinische verschijnselen door Schmallenbergvirusinfectie worden vooral gezien bij lammeren en kalveren. Het gaat daarbij om meer of minder ernstige aangeboren afwijkingen aan het skelet en het centraal zenuwstelsel: het arthrogryposis hydraencephalus syndroom (AHS) (15). Acute klinische verschijnselen binnen een week na infectie zijn alleen gerapporteerd bij runderen: acute diarree en melkgiftdaling. Geiten lijken minder gevoelig en aangeboren afwijkingen na infectie komen bij deze diersoort in veel mindere mate voor. Veel in het wild levende diersoorten blijken ook gevoelig te zijn voor Schmallenberg virus: afweerstoffen tegen SBV zijn inmiddels aangetoond bij diverse herkauwer-

¹ **Afdeling Virologie**, Centraal Veterinair Instituut onderdeel van Wageningen UR, Edelhertweg 15, 8219 PH, Lelystad, Nederland, email: wim.vanderpoel@wur.nl, tel.: +31320238383.



Foto: Morquetfile

soorten, onder andere reeën, hertensoorten, moeflons, en kameelachtigen. Voor zover bekend zijn bij deze diersoorten echter nooit duidelijke klinische verschijnselen waargenomen. Opvallend zijn de antistoffen bij wilde zwijnen. Gehouden varkens vertoonden na experimentele infectie geen reactie. Ook kippen zijn ongevoelig voor Schmallenbergvirusinfectie (2). De economische schade veroorzaakt door Schmallenbergvirus voor de rundvee- en scha-

pensector is gelukkig beperkt gebleven. Het aantal getroffen rundveebedrijven per regio lag rond 1 procent. Voor schapenbedrijven kon dit oplopen tot ongeveer 8 procent (4). Op getroffen rundveebedrijven ging het steeds om een of enkele kalveren, maar bij sommige schapenbedrijven kon het aantal lammeren met aangeboren afwijkingen oplopen tot wel 50 procent. Heel veel infecties verlopen subklinisch. De belangrijkste schade voor de veehouderij lijken

de melkgiftdaling bij runderen in de week na infectie (14), de hoge lammersterfte op individuele bedrijven en de handelsbeperkingen.

Schmallenbergvirusonderzoek

Veterinaire onderzoeksinstituten in Noordwest-Europa hebben vanaf eind 2011 sterk ingezet op onderzoek naar SBV. Vooral in Duitsland, Nederland, België, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk werden onderzoeksprogramma's gestart met steun van de nationale overheid. Ook de Europese Commissie heeft in samenwerking met betrokken lidstaten middelen beschikbaar gesteld voor 'Schmallenberg virus scientific support studies' (EC decision 'Schmallenberg virus scientific support studies' May 2012). EPIZONE, het Europese netwerk van veterinaire onderzoeksinstituten voor de diagnostiek en de bestrijding van epizootische dierziekten heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de samenwerking tussen instituten bij de internationale aanpak van SBV. In juni 2012 heeft het netwerk een goed bezocht SBV-symposium georganiseerd in Brighton (VK) waar onderzoekers uit heel Europa recente onderzoeksresultaten uitgewisseld hebben. Ook op de jaarlijkse EPIZONE meeting in Brussel in oktober 2013 werden veel onderzoeksresultaten op het gebied van Schmallenberg gepresenteerd.

In 2011 en 2012 is in een hoog tempo een reeks diagnostische tests voor SBV ontwikkeld en de snelle uitwisseling van deze tests tussen de laboratoria heeft in belangrijke mate bijgedragen aan het accurate beeld dat we hebben van de verspreiding van de ziekte in Europa (16). Tests voor het aantonen van RNA afkomstig van SBV, qRT-PCR, van SBV-antistoffen, virusneutralisatie-tests (VNT) of andere immunoassays en ook kweekmethoden voor SBV, zijn momenteel voorhanden in alle belangrijke veterinaire onderzoekslaboratoria in Europa. Programma's voor het verder valideren en harmoniseren van deze test zijn in gang gezet.

Verloop van de epidemie tot september 2013

In Nederland werd snel een goed beeld verkregen van het verloop van de epidemie omdat in december 2011 de aandoening bij lammeren, kalveren en geitenlammeren terstond aangifteplichtig werd gemaakt (figuur 1). In alle omliggende landen gebeurde dit later en minder strikt. Een belangrijke reden voor de aangifteplicht was het feit dat we te maken hadden met een nieuw, niet eerder waargenomen virus waarvan niet zeker was of het geen mensen kon infecteren. Onderzoek om deze vraag te beant-

woorden, werd direct na het begin van de uitbraak gestart en maakte gelukkig duidelijk dat er geen sprake was van overdracht van SBV naar mensen (12).

Zodra de virusneutralisatietest (VNT) beschikbaar kwam, werd in Nederland door het CVI in samenwerking met de GD een seroprevalentieonderzoek verricht bij runderen en schapen. Uit dat onderzoek werd duidelijk dat de SBV-infectie zich in februari 2012 al over heel Nederland had verspreid en dat binnen bedrijven 70 tot 100 procent van de runderen en/of schapen geïnfecteerd was en dat meer dan 70 procent van de rundveebedrijven in Nederland besmet was (6). In de zomer van 2012 werd in Nederland slechts een klein aantal infecties waargenomen, terwijl rond het eerste uitbraakgebied in Noordwest-Europa de ziekte zich in alle richtingen verspreidde. Ook in 2013 werden nog steeds enkele infecties waargenomen in West-Europa maar ziekteproblemen komen hier bijna niet meer voor. Klinische infecties werden in 2013 vooral gezien in Schotland, Scandinavië en de Oostbloklanden.

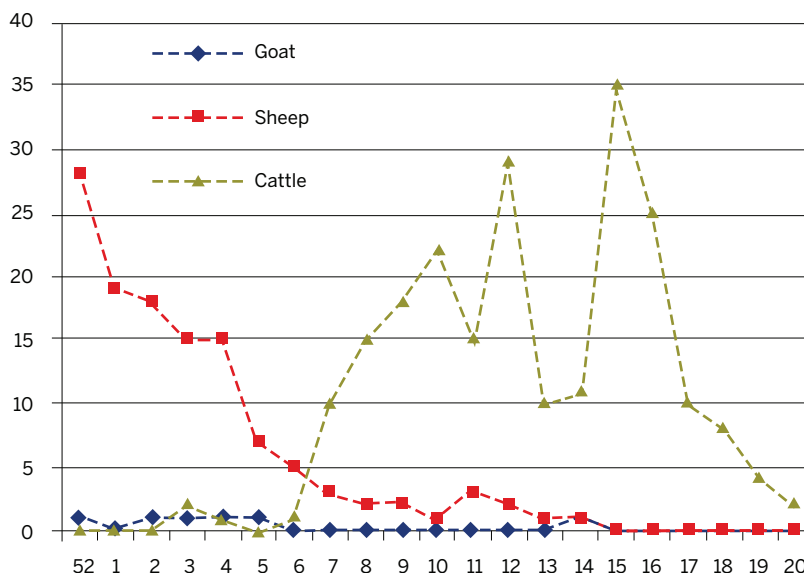
Vanaf begin 2012 zijn een flink aantal studies gedaan naar de rol van knutten (*Culicoides* vector) in de overdracht van SBV. In knutten die gevangen waren in 2011, werden hoge concentraties SBV gevonden (7, 18). In Nederland en België was dit vooral in de soorten *Culicoides obsoletus* complex en *Culicoides dewulfi*. De gevonden virusconcentraties in individuele knutten waren vijf tot tien maal hoger dan werd gezien bij 'Bluetongue' (2002 tot 2008) (7). In het Verenigd Koninkrijk en Denemarken werd in 2012 een hele snelle verspreiding gezien van SBV door knutten (Belshaw, personal communication; 13).

Bestrijding van Schmallenbergvirus

Preventie van SBV-infecties door bestrijding van knutten lijkt weinig effectief. Zelfs in stallen met fijnmazige ventilatieroosters om knutten te weren, blijkt SBV-infectie moeilijk te voorkomen. Uitstellen van dekking bij schapen om het infectierisico voor de ongeboren vrucht te verminderen is economisch onaantrekkelijk omdat in dat geval de lammeren geboren zouden worden in een periode dat er minder vraag naar is. Vaccinatie van gevoelige dieren voorafgaand aan de dracht is daarom zeer waarschijnlijk de beste preventiestrategie.

SBV geïsoleerd uit veldmonsters van bloed van runderen en hersenweefsel van lammeren is vanaf het begin van de uitbraak door onder andere FLI en CVI vrij voor onderzoek beschikbaar gesteld aan andere onderzoeksinstituten binnen en buiten Europa. Ook industriële part-

Figuur 1. Aantallen Schmallenberg-virus-positief geteste bedrijven per week in Nederland in 2011/2012 na melding van geboorten van misvormde kalveren of lammeren (RT-PCR test op hersenweefsel) (Beer et al., 2012).



ners konden voor onderzoek en vaccinontwikkeling de virussen vrij ter beschikking krijgen. Dit betekende dat vaccinfabrikanten zonder vertraging konden starten met de ontwikkeling van een vaccin tegen SBV. Diverse vaccinfabrikanten hebben inmiddels een geïnactiveerd SBV-vaccin ontwikkeld. Sommige van deze producten zijn reeds geregistreerd en voor anderen wordt hier aan gewerkt. Minstens twee vaccinfabrikanten hebben in 2013 een voorlopige toelating op de markt gekregen voor een SBV-vaccin in een of meer landen in Europa. Gebruik in Nederland kan momenteel alleen plaatsvinden onder de voorwaarden van de cascadereregeling (beperkt toegestaan gebruik bij afwezigheid van een alternatief).

Handelsproblematiek

De SBV-uitbraak heeft belangrijke gevolgen voor de handel in vooral levende herkauwers en genetische producten van deze dieren, in het bijzonder sperma en embryo's van runderen. Schmallenberg is geen OIE (Wereld Organisatie Diergezondheid) aangifteplichtige ziekte en de Europese Commissie aanvaardt geen handelsbeperkingen ten gevolge van SBV tussen de lidstaten. Voor de handel met derde landen hebben veel van deze landen in hun bilaterale handelsovereenkomsten specifieke voorwaarden opgenomen ten aanzien van Schmallenberg. In december 2012 rapporteerden instituten in Duitsland, Nederland en Frankrijk dat sperma van runderen besmet kan zijn met SBV. Erfelijk materiaal (RNA) van het virus werd aangetoond in circa 3 procent van de spermabatches van seropositieve stieren voor spermaproductie (10). Bovendien werd bij kalveren door middel van een onderhuidse injectie met sperma van

RNA-positieve rietjes aangetoond dat dit materiaal levend SBV kan bevatten (11). Begin 2013 werd door CVI in samenwerking met de Universiteit Utrecht door middel van een experimentele SBV-infectie bij twee stieren vastgesteld dat deze stieren na infectie SBV kunnen uitscheiden. Bij beide stieren werd in sperma in de eerste week na infectie RNA van SBV aangetoond. Er werd echter geen infectieus SBV gevonden in sperma of in de geslachtsorganen van deze stieren (17). Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of SBV via sperma en bij inseminatie kan worden overgedragen en kan bijdragen aan de verspreiding van het virus onder runderen. Omdat infectierisico van sperma van seropositieve dieren niet kan worden uitgesloten is de huidige aanbeveling van de OIE bij export het sperma van seropositieve dieren te testen op de afwezigheid van SBV RNA (met behulp van een erkende qRT-PCR-test), tenzij dit sperma geproduceerd werd vóór juni 2011 of wanneer in het bloed van de stier minimaal 28 dagen na de spermaproductie geen antilichamen tegen SBV aantoonbaar zijn. Voor levend vee wordt aanbevolen te testen op de afwezigheid van een SBV-infectie met qRT-PCR-test en een antilichaamtest (VNT of ELISA) (9).

Risico in de toekomst

Het lijkt er op dat met SBV geïnfecteerde dieren een goede immuniteit ontwikkelen tegen de ziekte. Antistoffen tegen SBV blijven lange tijd (meer dan een jaar is geen uitzondering) in het bloed aantoonbaar, maar het is nog niet duidelijk of en hoe lang deze antilichamen beschermen tegen infectie (8). Uit recent onderzoek is gebleken dat bij rundvee in het gebied waar de eerste uitbraak gezien werd (NL, D), de seropre-

valentie weer afneemt (8). Jonge dieren zijn naïef ten aanzien van deze infectie en oudere dieren kunnen hun immuniteit verliezen. Dit betekent dat in de nabije toekomst op de bedrijven die de infectie hebben doorgemaakt, steeds meer dieren weer gevoelig zullen worden voor infectie en dat het niet uitgesloten is dat een nieuwe introductie van het virus weer tot ziekteproblemen leidt. Dit risico is moeilijk in te schatten, maar zolang het virus circuleert in andere delen van Europa lijkt het reëel. Voor de monitoring van de circulatie van SBV is het goed dat dierenartsen in Nederland kalveren en lammeren met aangeboren afwijkingen van het arthrogryposis hydraencephalus syndroom geregeld aanbieden voor diagnostiek. ●

Literatuur

1. Beer M, Conraths FJ, van der Poel WH. 'Schmallenberg virus'--a novel orthobunyavirus emerging in Europe. *Epidemiol Infect.* 2013 Jan;141(1):1-8. doi: 10.1017/S0950268812002245. Epub 2012 Oct 10.
2. Beer M, Hoffmann B, Cay B, et al. Studies related to Schmallenberg virus. European Commission Scientific Support studies. Progress report, March 2013.
3. De Regge N, De blauwe I, De Deken R, et al. Detection of Schmallenberg virus in different *Culicoides* spp. by real-time RT-PCR. *Transbound Emerg Dis.* 2012 Dec;59(6):471-5. doi: 10.1111/tbed.12000. Epub 2012 Oct 1.
4. EFSA European Food Safety Authority, "Schmallenberg" virus: Analysis of the Epidemiological Data and Assessment of Impact. Scientific report, June 2012.
5. EFSA European Food Safety Authority, "Schmallenberg" virus: analysis of the epidemiological data, technical report, May 2013.
6. Elbers AR, Loeffen WL, Quak S, et al. Seroprevalence of Schmallenberg virus antibodies among dairy cattle, the Netherlands, winter 2011-2012. *Emerg Infect Dis.* 2012 Jul;18(7):1065-71. doi: 10.3201/eid1807.120323.
7. Elbers AR, Meiswinkel R, van Weezep E, et al. Schmallenberg virus in *Culicoides* spp. biting midges, the Netherlands, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2013 Jan;19(1):106-9. doi: 10.3201/eid1901.121054.
8. Elbers, A, Stockhofe, N, Van der Poel, W (2013) Longitudinal monitoring reveals long-lasting virusneutralizing antibodies against Schmallenberg virus in adult cattle, The Netherlands, 2012-2013, EPIZONE 7th annual meeting, Brussels Oct 2013.
9. OIE Technical Factsheet on Schmallenberg virus, update February 2013.
10. ProMED mail Schmallenberg virus - Europe (77): (NL, FR) virus RNA in bovine semen. 21 Dec 2012.
11. ProMED mail Schmallenberg virus - Europe (07): (Germany) virus RNA bov semen. 24 Jan 2013.
12. Reusken C, Van den Wijngaard C, Van Beek P, et al. (2012) Lack of Evidence for Zoonotic Transmission of Schmallenberg Virus. *Emerging infectious diseases.* 11/2012; 18(11):1746-54.
13. Steinbach F, La Rocca A, Dastjerdi A, et al. (2013) Schmallenberg virus – Two years after the incursion in the UK. 5th European Congress of Virology, Lyon, Sept 2013.
14. Veldhuis, A, Carp-van Dijken, S, Van Wuyckhuise, et al. (2013) Risk factors for introduction and clinical symptoms of Schmallenberg virus in Dutch dairy herds and its impact on productivity. EPIZONE 7th annual meeting, Brussels Oct 2013.
15. Van den Brom R, Luttikholt SJ, Lievaart-Peterson K, et al. Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 2012; 137: 106.
16. Van der Poel WHM. Diagnostics for Schmallenberg virus. *Veterinary Record* 2012; 12: 294-295.
17. Van der Poel WH, Parlevliet JM, Verstraten ER, et al. Schmallenberg virus detection in bovine semen after experimental infection of bulls. *Epidemiol Infect.* 2013 Oct 9:1-6. [Epub ahead of print]
18. Veronesi E, Henstock M, Gubbins S, et al. Implicating *Culicoides* biting midges as vectors of Schmallenberg virus using semi-quantitative RT-PCR. *PLoS One.* 2013;8(3):e57747. doi: 10.1371/journal.pone.0057747. Epub 2013 Mar 8.