

Wat iedereen zou kunnen krijgen, maar niet wil hebben



Verslag bij de themadag Zoönosen, 5 juni 2014, Centraal Veterinair Instituut, Lelystad.
Miranda Cozijnsen, Marian van Roon, Bas Frieling, Henk Dronk, Miranda Buter, Karin van den Oever.

Zoönosen zijn infectieziekten die van dieren op mensen kunnen overgaan en andersom. Denk bijvoorbeeld aan Q-koorts en de vogelgriep. In een dichtbevolkt land als Nederland kunnen zulke ziekten zich razendsnel verspreiden. De WHO (World Health Organisation) schat dat in de nabije toekomst meer dan 70 procent van alle infectieziekten door zoönotische organismen wordt veroorzaakt. Zoönosen vormen een groot gevaar voor de volksgezondheid. Ze kunnen ook leiden tot behoorlijke economische schade in de landbouwsector en tot maatschappelijke onrust, wanneer grote aantallen dieren op besmette bedrijven moeten worden geruimd.

Safety first

Tot nu toe waren er in ons land geen faciliteiten met een voldoende hoog 'biosafety level' voor zoönoseonderzoek met landbouwhuisdieren. Binnenkort wordt in Lelystad, bij het Centraal Veterinair Instituut (CVI), onderdeel van Wageningen UR (University & Research centre), een nationaal onderzoekslaboratorium geopend voor de ontwikkeling van vaccins tegen zoönosen. Voldoende aanleiding voor de Biotechnische Vereniging om zich te laten uitnodigen voor een themadag op de terreinen van het CVI om een uniek bezoek te brengen aan de nieuwe faciliteit en haar licht op te steken omtrent zoönosen.

Met de hulp van de ons wel bekende Henk Sloetjes werd een interessant lezingenprogramma opgesteld en een drietal rondleidingen georganiseerd. Het gelimiteerde aantal deelnemers werd snel bereikt en een interessante dag kon aanvangen.

Na een hartelijke ontvangst, introductie en instructie door Henk Sloetjes en een korte inleiding door de voorzitter van de commissie Themadagen, Miranda Cozijnsen, werd de spits afgebeten door Henk Wisseling, wetenschappelijk onderzoeker en projectleider bij het CVI, maar ook BVF en dus toezichthouder op het veilig werken met biologische agentia en genetisch gemodificeerde organismen. Henk maakte met zijn voordracht duidelijk dat de biologische veiligheid binnen de faciliteit gestoeld is op vier pijlers: allereerst moeten de risico's in kaart gebracht worden met een risicoanalyse, er moet worden voorkomen dat mensen blootgesteld worden, de bouwkundige maatregelen moeten gedefinieerd worden en de bewaking van gezondheid en

veiligheid moet in orde zijn. En dit moet gebeuren voor elk biologisch agens waar mee gewerkt wordt. Het moge duidelijk zijn dat het werken binnen een hBSL3 unit geen sinecure is en dat niets aan het toeval overgelaten wordt.

Q-koorts

Als tweede kregen we een voordracht van Hendrik-Jan Roest, hoofd van de afdeling Bacteriologie en intensief betrokken geweest bij de bestrijding van en voorlichting over Q-koorts in Nederland. Q-koorts komt internationaal gezien het meest voor bij schapen en andere herkauwers, maar in Nederland voornamelijk bij geiten. Hendrik-Jan schetste, terugkijkend, de gebeurtenissen en inzichten tijdens de Q-koorts uitbraak in Nederland in de periode 2005-2009. De uitbraak begon in melkgeiten-/schapenbedrijven, maar de bewustwording kwam pas toen ook mensen geïnfecteerd raakten en na een uitzending van ZEMBLA. Q-koorts wordt veroorzaakt door de bacterie *C. Burnetii*, die geassocieerd is met abortus bij de geiten. Bij een abortus als gevolg van Q-koorts worden enorme hoeveelheden Q-koorts bacteriën uitgescheiden. Ondertussen is een vaccin ontwikkeld waarmee de geiten gevaccineerd kunnen worden, maar dat ook toegepast kan worden voor de humane situatie. De uitbraak heeft geleid tot wetenschappelijk onderzoek waarbij vooral de vraag centraal stond hoe de bacterie uitgescheiden wordt. De experimentele infecties toonden aan dat er vóór het lammeren geen uitscheiding is van de bacterie in de faeces noch in de vaginale mucus; vóór het lammeren is er geen onderscheid te maken tussen geïnfecteerde en niet geïnfecteerde dieren, maar serologie door middel van IgM- en IgG-antilichamen kan helpen in de vroege detectie. Grote uitdaging tijdens deze experimentele studies was om alle handelingen en studies uit te voeren in een BSL3 unit, want immers: hoe melk je op een voor de mens veilige manier, een geit in de BSL3 unit terwijl je van alle persoonlijke beschermingsmiddelen voorzien bent?



Pinkengriep

Vervolgens werd het stokje overgenomen door Adriaan Antonis, onderzoeker en dierenarts, die een diemodel ontwikkelde voor luchtwegproblemen bij kalveren veroorzaakt door Bovine Respiratoire Syncytiaal Virus (BRSV): de pinkengriep. Adriaan hield een zeer interactieve voordracht met de zaal, niet alleen omdat hij verkouden/griepig was, maar omdat hij de zaal de vraag stelde wanneer een diemodel een goed model is. Zijn voordracht bouwde hij op aan de hand van de antwoorden die door de zaal gegeven werden: - representatief zijn, - immunohistochemisch aantoonbaar, - herhaalbaar, - met oog voor het dierenwelzijn. Vervolgens nam Adriaan ons stap voor stap mee in het proces waarbij een diemodel ontwikkeld wordt voor respiratoire virussen bij kalveren. De start met jonge kalveren van ongeveer veertien dagen oud, het toedienen van het virus, de waarnemingsfase van de klinische verschijnselen, het afnemen van de borstelswabs om te bestuderen hoe het virus zich vermenigvuldigt in de cellen, de virusisolatie uit de verschillende aangedane organen en tenslotte het opstellen en testen van een behandelplan. Aan alle vooraf gedefinieerde voorwaarden kon worden voldaan, waarmee het diemodel zich bewijst.

Creatief denken

Na de interessante lezingen in de ochtend en een uitgebreide lunch was het tijd voor nog twee lezingen, voordat de rondleiding door het nieuwe hBSL3 gebouw van start zou gaan. De aftrap voor het middagprogramma werd gegeven door Monique van der Gaag. Haar verhaal had een heel andere, maar zeer aansprekende invalshoek. Monique is senior onderzoeker bij Wageningen UR Livestock Research, afdeling Veehouderij & Omgeving, en richt zich op het welzijn en welbevinden van de dieren tijdens het onderzoek. De titel van haar voordracht was dan ook: 'High welfare en High containment. Met andere woorden: hoe kunnen we onder de lastige inperkingsomstandigheden op BSL3 niveau het de dieren toch zo comfortabel mogelijk maken en »

het ongerief maximaal beperken zonder concessies te doen aan de biosafety?

Voor de nieuwe hBSL3 unit werd gewerkt volgens de methode van Reflexief Interactief Ontwerpen (RIO), gekenmerkt door de volgende fasen:

- De probleemformulering: het opstellen van een programma van eisen door belangrijke stakeholders
- De probleemanalyse: het formuleren van de kern van het probleem in enkele ontwerpvaagstukken
- De ontwerpfase: ontwerpen van oplossingen voor de kernproblemen in ontwerpworkshops
- De analyse en evaluatie: integrale oplossingen en oplossingsonderdelen.

Vooral in de ontwerpfase werden een aantal innovatieve benaderingen gekozen die leidden tot andere inzichten en creatievere oplossingen. Zo werd bijvoorbeeld tijdens de ontwerpworkshop een beddenfabrikant benaderd met de vraag wat belangrijk is om goed en lekker te liggen, en werd een tekenaar gevraagd om de problemen en oplossingen te visualiseren waardoor de procesgang, problemen en oplossingen heel simpel en effectief in beeld gebracht werden. Ook werd veel aandacht besteed aan de manier waarop problemen en oplossingen onder woorden gebracht werden. Met de vraag 'hoe bieden we drinkwater aan' krijg je andere antwoorden (mogelijkheden: drinknippels, drinkbakje, waterpoel, rivier door de stal, kraantje) dan wanneer je zegt 'er moet een drinkbakje komen'. Tenslotte worden alle mogelijkheden beoordeeld op haalbaarheid in de categorieën: arbeid, kosten, biosafety en dierwelzijn. In conclusie blijkt dat niet alle oplossingsrichtingen volledig uitgewerkt of direct toepasbaar zijn, maar dat het een continu proces van evalueren, verbeteren, en vernieuwen is. De *mindset* is zeer positief en de mogelijkheden voor het verbeteren van dierenwelzijn bieden zeker perspectief.

Vogelgriep



De tweede en voorlaatste spreker van de middag was Ruth Bouwstra, projectleider CVI.

Zij vertelde over 'Aviaire Influenza en Dierexperimenten'. Er zijn drie typen influenza van de familie Orthomyxoviridae te onderscheiden: A (veel diersoorten), B (mens en zeehond) en C (alleen mens). Vogelgriep valt onder het type Influenza A, met subtypes H5 en H7. De mate van pathogeniciteit wordt bepaald door de plek waar het gen wordt gesplitst, de HPAI variant (hoog pathogeen = vogelpest) wordt gekenmerkt door proteasen in het hele lichaam en de LPAI (laag pathogeen = vogelgriep) met name door proteasen in de luchtwegen en het spijsverteringskanaal. De klinische verschijnselen zijn dan ook bij de HPAI variant het meest ernstig, er zijn geen dieren dit overleven. In 2003 was er een uitbraak van H7N7, waarbij ook mensen besmet raakten: één persoon (dierenarts) kwam daarbij om het leven. De kosten bij zo'n uitbraak van vogelgriep zijn enorm en er moeten veel dieren preventief worden geruimd. Er is daarom veel tijd besteed aan het doen van inoculatiestudies om de route van besmetting te bepalen. Mede daardoor zijn er door de EU wettelijke regels opgesteld, waarbij het verplicht is voor pluimveehouders om hun pluimvee te monitoren (op de subtypes H5 en H7) en te ruimen als antistoffen van deze subtypes worden aangetroffen.

Monitoring en surveillance spelen een belangrijke rol bij de preventie van een uitbraak, deze bestaan in Nederland uit:

- Syndroom surveillance (hogere sterfte, eilegdaling en daling van opname voer en water)
- *Early warning* (waarschijnlijk IA)
- Monitoringsprogramma (minimaal een maal per jaar afweerstoffen testen)

Het aantal uitloopbedrijven is in Nederland enorm gestegen de afgelopen jaren en daarom moet er ook alles aan worden gedaan om een nieuwe uitbraak te voorkomen.

Rondleiding

Henk Sloetjes, hoofd Dierverzorging en Biotechniek van het CVI, gaf vervolgens de inleiding tot de rondleiding van die middag. De bouw van een nationale faciliteit voor zoönose-onder-

zoek, die in september 2014 zal worden geopend, stond hierin centraal.

In de afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest in het dierexperimenteel onderzoek en met name ook in het veterinaire dierexperimenteel onderzoek. Het uitbreken van verschillende dierziekten en zoönosen heeft daarbij een grote rol gespeeld (o.a. BSE, Q-koorts, mond- en klauwzeer). Er was dan ook behoefte aan een faciliteit die dierexperimenteel onderzoek kon uitvoeren met betrekking tot deze ziekten, die tegelijkertijd ook nog voldoet aan de voorschriften voor dierwelzijn. Het CVI voldeed aan deze eisen, maar had nog geen faciliteit beschikbaar met het allerhoogste inperkingsniveau (hBSL3).

Na het ontwerpen van een businessplan en de berekening van de kosten en de tijd die het hele proces van nieuwbouw in beslag zou nemen, werd in september 2012 gestart met de bouw van deze faciliteit.

Het design van de nieuwbouw moest zowel functioneel zijn als de nodige bescherming bieden. De nieuwe hBSL3 faciliteit bestaat dan ook uit meerdere dierkamers op de begane grond, met aparte gangen (schoon en vuil) voor de aan- en afvoer van dieren en materialen. Op de bovenste verdieping bevinden zich de luchtbehandelingsinstallaties, voorzien van de nodige HEPA filters. In de kelder bevindt zich een *state-of-the-art* hoog moderne installatie: de digester. Deze dient voor de afvoer van besmette karkassen en door middel van het toevoegen van bepaalde hoeveelheden zuren en basen (alles computergestuurd) worden dieren tot 500 kg moeiteloos gereduceerd tot zo'n 40 liter DNA-loze pap. Op deze manier hoeft er geen besmet materiaal meer over de weg te worden vervoerd naar het destructiebedrijf. Een hele aanschaf dit apparaat, dat met zijn één miljoen een negende deel van de totale kosten van de nieuwbouw voor zijn rekening neemt.

Na dit inleidende verhaal werden de deelnemers aan de themadag verdeeld in drie groepen om onder leiding van Henk Sloetjes, Johan Meijer en Douwe Kuperus een kijkje te gaan nemen achter de schermen. Iedereen moest zich wel eerst omkleden in een wegwercoverall en laarzen aantrekken voordat het hBSL3 gebouw mocht worden betreden.

Er was gelegenheid tot rondkijken op alle drie verdiepingen. De multifunctionele dierkamers waren relatief klein, maar functioneel en geschikt voor het huisvesten van landbouwhuisdieren in groepshuisvesting en knaagdieren in de standaard bakken. Het was goed voor te stellen dat de maximale werktijd per keer dat de unit wordt betreden maar zo'n twee uur was. Rondlopen in zo'n kleine ruimte in een vloeistofdicht pak en met beademing is best belastend.

De ruimte met lucht- en klimaatbehandelingsapparatuur op de bovenste verdieping was indrukwekkend en groot en is natuurlijk uitermate belangrijk in een hoog risico gebouw zoals dit. De kelder met digester was de laatste ruimte waar kon worden rondgekeken. Bijna niet te geloven dat dit apparaat een koe in zo'n zeven tot acht uur reduceert tot een klein hoopje afval. Volgens Henk Sloetjes een investering die echt de moeite waard was en waar hij ook zijn uiterste best voor heeft gedaan om deze binnen te halen.



Een geslaagde dag

Na de rondleiding verzamelden de drie groepen zich weer in de kantine van het CVI, waar de dag werd afgesloten met een hapje en een drankje en de certificaten werden uitgereikt.

Langs deze weg willen wij als commissie themadagen het CVI nogmaals hartelijk bedanken voor de gastvrijheid en hulp bij het organiseren van deze themadag. Je krijgt niet iedere dag de gelegenheid om in een hBSL3 unit rond te lopen en een kijkje te nemen! Wij kijken weer terug op een uiterst geslaagde themadag.

We hopen jullie allemaal terug te zien op onze volgende themadag op 9 oktober, met als onderwerp 'Cryopreservatie'. Houdt de website in de gaten voor het programma en de locatie.

Tot ziens!