Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de
Volksgezondheid
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
mw. drs. A. Berg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

CC Aan de Directeur-Generaal Agro en Natuur
Ministerie van Ministerie van Landbouw, Natuur
en Voedselkwaliteit
Mw. drs. M. Sonnema
Postbus 20401
2500 EK DEN HAAG

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Ons kenmerk
0001/2018 AT/HvdK/AJ

Behandeld door
LCI

T (030) 274 7000
F (030) 274 4455
lci@rivm.nl

Bijlagen
1. Deelnemerslijst DB-z
2. Onderzoeksvoorstel

Datum 9 januari 2018
Onderwerp Adviesbrief n.a.v. deskundigenberaad-zoönosen (DB-z): seoulvirus

Geachte mevrouw Berg, geachte mevrouw Sonnema,

Zoals aangekondigd, heb ik op 27 oktober 2017 een deskundigenberaad-zoönosen belegd over het seoulvirus.

Aanleiding voor dit deskundigenberaad is de constatering dat er het afgelopen jaar vier humane infecties met het seoulvirus (een hantavirus) zijn gediagnosticeerd. Dit is voor het eerst dat dergelijke infecties bij mensen in Nederland zijn vastgesteld, en daarom, mede gezien de ernst van het klinisch beeld, verontrustend. Bronopsporing door de GGD in samenwerking met de NVWA maakte een relatie met hobbymatig gehouden en gefokte ratten op twee rattenfokkerijen waarschijnlijk. Microbiologisch onderzoek bij ratten(populaties) gerelateerd aan deze patiënten toonde een hoge mate van besmetting met seoulvirus aan. In een eerder multidisciplinair overleg, juni 2017 op het ministerie van EZ, werd geconstateerd dat er in Nederland geen duidelijk beeld bestaat van de mate van voorkomen van deze infectie in de (humane) risicogroepen die intensief contact hebben met (gehouden) ratten, en van de aard en omvang van de rattenfokkerij en gerelateerde handelsstromen.

Tijdens dit beraad is door specialisten op het gebied van infectieziektebestrijding, medische microbiologie, infectiologie, bedrijfsgeneeskunde, veterinaire geneeskunde, pathologie en virologie en door deskundigen van het Centrum Infectieziektebestrijding de huidige stand van kennis en de lacunes hierin besproken. Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad, gevolgd door adviezen.

Samenvatting

Achtergrond

Het seoulvirus is een van de hantavirussen en komt wereldwijd voor bij zwarte (*Rattus rattus*) en bruine ratten (*Rattus norvegicus*). Het virus is in Nederland voor het eerst in 2013 bij wilde bruine ratten vastgesteld. Een kleine studie

toonde aan dat 3 op 16 wilde ratten positief waren; een tweede studie onder 53 ratten gaf geen positieve resultaten.

Er wordt van uitgegaan dat contact met besmette ratten en hun uitscheidingsproducten kan leiden tot een besmetting waarbij de risico's op blootstelling, infectie en ziekte van de mens worden bepaald door een complexiteit van virus-, gastheer- en mens-gerelateerde factoren. Een humane infectie met het seoulvirus verloopt in het overgrote deel van de gevallen subklinisch, maar kan in ongeveer 10% van de gevallen ook leiden tot een ziektebeeld genaamd hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). De kans op overlijden wordt, bij patiënten die een klinisch beeld vertonen, geschat op 1-2%. Bij alle recente Nederlandse ziektegevallen werd brononderzoek verricht en bleek er een verband te bestaan tussen de ziekte en het houden of fokken van ratten.

Voor zover nu bekend is de bedrijfsvoering van de twee rattenfokkerijen waar de patiënten mee geassocieerd zijn momenteel vooral een hobbymatige aangelegenheid. Bij deze fokkers gaat het wel om grote aantallen dieren en particuliere vrijwilligers zijn behulpzaam bij het verzorgen en schoonmaken van de hokken. Het ontbreekt bij deze bedrijven echter aan een administratie waar de herkomst, uitwisseling en bestemming van de dieren uit af te leiden is. Er is in de huidige praktijk van deze twee rattenfokkerijen veel en intensief contact met geïnfecteerde dieren, het hygiënebesef is laag, en de schoonmaak, de ventilatie en de verwerking van mest en ander afval laten veel te wensen over. Deze slechte hygiënische omstandigheden bevorderen overdracht van dergelijke infecties onder de gefokte ratten onderling, van rat naar mens, en mogelijk naar wilde ratten. Er is echter geen beeld hoe bedrijfsvoering, administratie en hygiëne bij andere rattenfokkerijen georganiseerd is.

Na melding van een patiënt kan de NVWA op verzoek van de GGD bronopsporing verrichten. De regionaal veterinair consulent (RVC) kan ook adviseren over aanpassing van de bedrijfsvoering en hygiënische maatregelen. Omdat seoulvirusinfecties bij dieren niet meld- of bestrijdingsplichtig zijn, heeft de NVWA momenteel geen wettelijk instrumentarium om maatregelen af te dwingen. Artikel 47 van de Wet publieke gezondheid biedt de GGD de mogelijkheid om vectoren te vernietigen als er sprake is van een gevaar voor de volksgezondheid. Hoewel het begrip vector in de wet zo vaag omschreven is dat er ook een virusreservoir onder verstaan zou kunnen worden, biedt dit in de huidige praktijk van de afgelopen jaren onvoldoende basis voor het afdwingen van maatregelen.

Vraagstelling
De vraag rijst of en in hoeverre het seoulvirus naar huidige inzichten en kennis een bedreiging zou kunnen vormen voor de volksgezondheid.

- Wat is de schaal, structuur en (hygiënische) praktijkvoering van de rattenfokkerij in Nederland?
- Hoe is de uitwisseling tussen andere fokkerijen (ook in Europees verband), is er zicht op handelsstromen?
- Zijn er aanvullende maatregelen noodzakelijk om verdere verspreiding van het virus via deze fokkerijen te beperken?

Een hieraan gekoppeld vraagstuk is op welke wijze het wettelijk instrumentarium kan worden aangepast teneinde de GGD, in samenwerking met de NVWA, in staat te stellen de beheersing van het seoulvirus en vergelijkbare infecties adequaat uit te voeren.

Analyse
In het deskundigenberaad zijn bovenstaande vragen aan de orde geweest en is men tot de volgende inzichten gekomen:

Vooralsnog, lijkt op basis van de beschikbare gegevens uit de literatuur het risico voor de volksgezondheid laag te zijn. Voor specifieke groepen, die intensief met ratten omgaan, lijkt er wel een matig verhoogd risico te bestaan. Echter het bewijs voor deze aannames uit de internationale literatuur is gebaseerd op te weinig data voor een juiste kwantificering of gradatie van het risico, en er is sprake van een aantal kennishiaten.

Om een beter onderbouwde uitspraak te kunnen doen over het risico voor de volksgezondheid gerelateerd aan het seoulvirus zijn aanvullende gegevens nodig over het voorkomen van seoulvirusinfecties in (gehouden en wilde) ratten. Daarnaast weten we te weinig over de kans op transmissie van het virus naar specifieke risicogroepen zoals mensen die zich bezig houden met het fokken en degenen die ze als huisdier ("pet rat") houden en het voorkomen van deze infecties onder de algemene bevolking. Er bestaat geen helder beeld van de schaal en organisatie van de rattenfokkerij in Nederland en haar relatie met internationale handel in deze dieren. Ook is onbekend of, en in welke mate er uitwisseling van deze pathogenen plaatsvindt tussen gehouden en wilde rattenpopulaties.

Om inzicht te krijgen in het voorkomen van dergelijke infecties onder de algemene bevolking zou het een mogelijkheid zijn om een selectie van sera uit het PIENTER-onderzoek van 2006 die in eerdere onderzoeken positief testten op het voorkomen van hantavirus in een generieke test, maar die negatief testten op puumalavirusinfectie (een ander hantavirus dat in Nederland voorkomt met de rosse woelmuis als reservoir), aanvullend te testen op seoulvirus met een virusneutralisatietest.

Om inzicht te krijgen in het voorkomen van dergelijke infecties bij specifieke risicogroepen zouden risicogroepen via de koepelorganisaties (reptielen-verenigingen, knaagdierenverenigingen, ratteries, etc.) benaderd kunnen worden om te participeren in een prevalentiestudie. Dit zou ook mogelijkheden bieden voor onderzoek in als huisdier gehouden ratten en voederratten om zo een completer beeld te krijgen over de infectiedruk voor specifieke risicogroepen.

De afvalproblematiek bij rattenfokkerijen is een punt van aandacht, omdat deze mogelijk een rol kan spelen bij uitwisseling van pathogenen tussen gehouden en wilde dierpopulaties. Het is onduidelijk of de praktijk die wij observeerden dat afval van ratten, waaronder urine en uitwerpselen, over het land verspreid wordt, breed verbreid is.

Er is niet voldoende bekend over de besmettelijkheid van ratten in de loop van hun infectie, over de transmissiewegen tussen de dieren onderling, en het uitscheidingspatroon van dit virus gedurende de levensloop van ratten. Inzicht hierin is van belang om houders goed onderbouwde hygiëneadviezen te kunnen geven. Meer inzicht hierin zou verkregen kunnen worden door middel van gericht onderzoek.

Specifieke diagnostiek voor dit virus was tot voor kort in Nederland, maar ook in West-Europa, niet beschikbaar hoewel met breed reagerende testen wel een indicatie voor een infectie met een orthohantavirus verkregen kan worden. Afgelopen zomer is er op het RIVM een virusneutralisatietest ontwikkeld. Deze moet nog gevalideerd worden alvorens dit in de praktijk gebruikt van worden.

Als de bovenvermelde kennishiaten zijn ingevuld, zal aandacht gevraagd worden voor verbetering van de bedrijfsvoering en hygiëne binnen de rattenfokkerij en zal afhankelijk van de gevonden risico's overwogen moeten worden om de fok en handel te reguleren. Tevens zal de medische beroepsgroep opmerkzaam moeten worden gemaakt op het mogelijk voorkomen van deze infecties in hun

patiëntenpopulatie en de diagnostische mogelijkheden zullen moeten worden gecommuniceerd door middel van een labinf@ct en een artikel in een relevant medisch tijdschrift.

Advies:
Het deskundigenberaad adviseert het volgende:

- om nader onderzoek te laten uitvoeren naar het voorkomen van deze virusinfecties in eerder in het kader van bevolkingsonderzoek verzamelde sera met indicatie voor een orthohantavirus infectie en onder mogelijke risicogroepen zoals mensen betrokken bij het houden en fokken van ratten;
- recent ontwikkelde diagnostische (neutralisatie)testen voor de mens verder te valideren;
- om de recent ontwikkelde diagnostiek voor dieren verder te valideren;
- om nader onderzoek uit te laten voeren naar het voorkomen van dit virus onder gehouden rattenpopulaties;
- om onderzoek te laten uitvoeren naar de omvang en organisatie van de rattenfokkerij en inzicht te verkrijgen in (inter)nationale handelsstromen;
- om te overwegen om onderzoek te laten uitvoeren naar het beloop van deze virusinfectie en virusexcretie bij ratten;
- om de mogelijkheden te onderzoeken en te adviseren over aanpassing van de wet- en regelgeving teneinde de bestrijding van deze en vergelijkbare infecties te faciliteren. Hierbij zal aandacht moeten zijn voor de Wet publieke gezondheid en de Gezondheids- en Welzijnswet voor dieren.

Wanneer de voorgestelde onderzoeken zijn afgerond, zal het deskundigenberaad, indien geïndiceerd, opnieuw bijeenkomen.

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik gaarne bereid.

Hoogachtend,

Prof.dr. J.T. van Dissel
Directeur CIb

Bijlage 1. Deelnemerslijst
Bijlage 2. Onderzoeksvoorstel

Deelnemerslijst deskundigenberaad-zoönose Seoulvirus, 27 oktober 2017

Prof. dr. J.T. van Dissel (voorzitter)
Directeur Centrum Infectieziektebestrijding
RIVM, CIb

Prof. dr. J.A. Stegeman (vicevoorzitter)
Hoogleraar Gezondheidszorg Landbouwdieren
Universiteit Utrecht, faculteit Diergeneeskunde

Dr. A. Timen (secretaris)
Hoofd LCI, arts infectieziektebestrijding
RIVM, CIb, LCI

Drs. H. Beks
VGGM/GGD Gelderland Midden, infectieziektebestrijding

Drs. J.H. Bongers
NVWA

Dr. E.M. Broens
Universiteit Utrecht, faculteit Diergeneeskunde

Drs. J.H.T.C. van den Kerkhof
RIVM, CIb, LCI

Drs. L.M. Kortbeek
RIVM, CIb, IDS

Drs. Kosterman
RIVM, Communicatie

Dr. J.J. Maas
AMC, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten

Dr. M. Maas
RIVM, CIb, Z&O

Dr. C.B.M. Maassen
RIVM, CIb, Z&O

Drs. R. Pijnacker
RIVM, CIb, EPI

Ing. J.H.J. Reimerink
RIVM, CIb, IDS

Dr. C.B.E.M Reusken
Erasmus MC

Dr. A. Riezebos-Brilman
UMC Utrecht

Dr. H.J. Roest
WUR Bioveterinary Research

Drs. V.X.N. Visser
NVWA

A. Jacobi (notulist)
Senior beleidsadviseur infectieziektebestrijding
RIVM, CIb, LCI, Preventie en Bestrijding

Onderzoeksvoorstel Seoulvirus bij gehouden ratten in Nederland

Achtergrond

In oktober 2016 is de eerste patiënt met Seoulvirus infectie gediagnosticeerd in Nederland. Sindsdien zijn nog drie patiënten vastgesteld, waaronder een jongen van 16 jaar. Drie van de patiënten zijn geïnfecteerd door ratten die als slangenvoer dienden, en één patiënt is door zijn huisdier besmet geraakt. Bronopsporing toonde ook Seoulvirus positieve ratten aan in twee rattenfokkerijen. Seoulvirus is een hantavirus, dat vooral wordt overgedragen door ratten. Een infectie met Seoulvirus kan leiden tot klachten variërend van meestal milde, vaak griepachtige verschijnselen tot ernstigere klachten zoals leverontsteking, koorts, braken, diarree, algehele malaise, spierzwakte in de benen en lage rugpijn, en in zeldzame gevallen ernstige klachten zoals nierfalen of zelfs hemorragische koorts (koorts met interne bloedingen: "*hemorrhagic fever with renal syndrome*"). Ratten zijn dragers en worden zelf niet ziek van een besmetting. Besmetting kan plaatsvinden via urine, keutels en speeksel van besmette ratten.

Doelstelling

Naar aanleiding van de eerste patiënt is een risico-analyse uitgevoerd over de kans en impact van Seoulvirusinfecties bij mensen in Nederland. Uit de risico-analyse kwamen verschillende hiaten in kennis over (Seoulvirus bij) (wilde en gehouden) ratten in Nederland naar voren. Een belangrijk hiaat is het ontbreken van kennis over de omvang van Seoulvirus-infecties bij gehouden ratten. Het voorgestelde onderzoek zal erop gericht zijn dit te onderzoeken. Daarnaast is een aantal parallelle deelstudies nodig om kosten te beperken van het testen van grote aantallen dieren en om verspreidingsroutes beter te kunnen duiden.

1) Inventariseren van de omvang van Seoulvirus bij gehouden ratten in Nederland (omvangstudie)

Zonder een indicatie van de omvang van Seoulvirus bij ratten in Nederland, is het niet mogelijk het risico te bepalen. Echter, een dergelijke studie wordt bemoeilijkt door het ontbreken van inzicht in de organisatie van de rattenhouderij in Nederland: van de verschillende typen houderijen (dwz: voederratten, laboratoriumratten, ratten gehouden als huisdier) het aantal bedrijven dat ratten fokt, de grootte van deze bedrijven, en de mate van uitwisseling van ratten tussen deze bedrijven en de verschillende type houderijen, zowel in Nederland als in Europa. Omdat rattenfokkers vaak niet geregistreerd staan als bedrijf met hun fokkerij, zijn hierover momenteel geen gegevens bekend.
Als eerste stap wordt daarom de organisatie van de rattenhouderij in Nederland geïnventariseerd. Hiervoor zullen onder andere gesprekken/bijeenkomsten worden georganiseerd met verschillende stakeholders, bijvoorbeeld knaagdier- en reptielenverenigingen. Ook de sector zelf zal worden benaderd, maar de ervaring tot nu toe is dat deze niet heel erg bereid is tot het delen van informatie. Indien er gegevens beschikbaar komen, zal het onderzoek mogelijk worden aangepast, zodat bijvoorbeeld uitspraken over bedrijfsprevalentie (percentage positieve bedrijven) kunnen worden gedaan. Zolang de totale grootte van de rattenhouderij in Nederland niet bekend is, zullen steekproeven worden gehouden bij verschillende houderijen om het voorkomen van Seoulvirus te bepalen. De nadruk wordt hierbij gelegd op de grotere fokkerijen van voederratten en huisdierratten. Het aantal ratten van individuele bezitters en (kleine) hobbyfokkers wordt niet onderzocht. Een landelijke prevalentie zal hiermee niet kunnen worden bepaald, maar er zal wel een indicatie worden verkregen van de omvang van het probleem.
Indien bij positieve bedrijven ook wilde ratten worden gevangen in het kader van plaagdierbestrijding, zullen deze ook worden onderzocht om te onderzoeken of overdracht naar wilde ratten plaatsvindt.

2) Validatie diagnostiek op dode ratten

Het testen van levende ratten op Seoulvirus (BSL 3 pathogeen) is een kostbare aangelegenheid. Als met een vergelijkbare zekerheid het virus kan worden gedetecteerd in dode/ingevroren ratten,

scheelt dit veel in de kosten- voor nu en in de toekomst. Een eerste indicatie hiervoor is positief: bij de eerste SEOV patiënt was een deel van de ingevroren ratten positief. Echter, om meer zekerheid te krijgen over de sensitiviteit van diagnostiek op ingevroren dieren ten opzichte van verse dieren, zullen resultaten hiervan met elkaar moeten worden vergeleken. Dit zal gebeuren aan het begin van de omvangstudie. Indien de diagnostiek op dode/ingevroren dieren betrouwbaar is, zal de omvangstudie verder met dode/ingevroren dieren worden uitgevoerd.
Voor wilde ratten gevangen met bijvoorbeeld klapvallen geldt dat zij meestal enige tijd bij kamertemperatuur zullen hebben gelegen voordat zij verzameld worden. Daarom zal gelijktijdig ook worden gekeken of virus kan worden gedetecteerd in ratten die al enige tijd dood zijn.

3) Onderzoek fylogenie Seoulvirus Nederland&Europa

Het achterhalen van verspreidingsroutes kan worden ondersteund door genetisch onderzoek, waarbij voldoende onderscheid nodig is om mutaties tussen verschillende SEOV genotypen te kunnen detecteren. Sequenties van verschillende locaties (ratten en humaan) zullen worden vergeleken met elkaar en met sequenties uit het buitenland.

Afbakening

Zoals aangegeven is de totale grootte en organisatie van de rattenhouderij in Nederland niet bekend. Dat is ook niet een doelstelling van dit onderzoek. Dit onderzoek zal daarom dus ook niet leiden tot een prevalentie van Seoulvirus bij gehouden ratten in Nederland, maar moet wel inzicht geven of de twee tot nu toe bekende besmette rattenfokkerijen incidenten zijn of dat het Seoulvirus breed verspreid is.
In de risicoanalyse worden ook laboratoriumratten genoemd als mogelijk risico. Laboratoriumratten worden regelmatig getest op het voorkomen van pathogenen. Seoulvirus wordt niet standaard getest, maar dit kan wel. Er zal navraag worden gedaan of in het verleden Seoulvirus is gevonden, maar er zullen in dit onderzoek geen laboratoriumratten getest gaan worden, omdat het risico voor het algemene publiek laag is.

Het opzetten van de omvangstudie, en het openbaar maken van de bevindingen, zal mogelijk leiden tot verzoeken voor diagnostiek van fokkers, eigenaren en dierenartsen. De huidige diagnostiek gebeurt in onderzoeksopzet en is niet beschikbaar voor dergelijke verzoeken. Momenteel is er nog geen interesse vanuit de commerciële veterinaire diagnostiek om deze testen aan te bieden. Als blijkt dat er behoefte is aan het opzetten van veterinaire diagnostiek, wordt dat later in overleg gedaan met daarvoor aangewezen centra, bijvoorbeeld het Veterinair Microbiologisch Diagnostisch Centrum in Utrecht. Hiervoor wordt op dit moment geen budget gevraagd.

Werkwijze

Benodigde aantallen

Het vaststellen van de benodigde aantallen dieren en locaties/bedrijven wordt bemoeilijkt omdat onbekend is hoeveel rattenfokkerijen er zijn in Nederland en wordt daarom op basis van expert mening gedaan.
Per locatie zal worden bepaald hoeveel dieren worden getest. Dit zal gebeuren op basis van het totale aantal ratten op de locatie, een betrouwbaarheidslevel van 95% en een geschatte prevalentie van 50%. Voorlopig onderzoek leert dat als Seoulvirus aanwezig is op een locatie, bijna alle dieren geïnfecteerd zullen zijn, dus de geschatte prevalentie van 50% is met een ruime marge. Voor veel bedrijven (grootte 500-8000 ratten) resulteert dit in een steekproefgrootte van 5 ratten. Echter, factoren die meewegen in de uiteindelijke aantallen die worden getest, zijn o.a. wijze van houden (bv aanwezigheid van gescheiden ruimtes), diermanagement (bv (veelvuldig) overzetten tussen bakken van ratten), medewerking eigenaar (bv bereidheid maar een beperkt aantal ratten af te staan). Daarom wordt aangehouden dat er **5-10 dieren per locatie** zullen worden getest. Er is geen juridische mogelijkheid om deelname van eigenaren af te dwingen als de fokkerij niet als bedrijf geregistreerd is.

* Fokkerijen van voederratten:
In Nederland is een onbekend aantal fokkerijen van voederratten: Er wordt geschat dat er zeven grote fokkerijen zijn. Er zijn aanwijzingen voor veel handel/uitruil tussen fokkerijen.
Voorstel:
5 grote fokkerijen
3 kleinere fokkerijen

* Fokkerijen van huisdierratten:
Huisdierratten worden zowel op kleine schaal gefokt (nestjes bij mensen thuis), als op relatief grotere schaal in zogenoemde "ratteries". Hiervan is er een onbekend aantal in Nederland. Daarnaast zijn er verschillende rattenopvangen in Nederland, waar veel doorloop van ratten is.
Voorstel:
5 tot 10 ratteries/opvangen

* Dierenspeciaalzaken:
Ratten worden ook verkocht in dierenspeciaalzaken in Nederland. Indien er gezamenlijke bronnen bestaan voor de (eigen) opfok, zullen deze worden getest. Zo niet, dan zullen 5 grote dierenspeciaalzaken worden getest.
Voorstel:
Bij voorkeur 5 "bronnen" testen, anders 5 dierenspeciaalzaken testen

* Wilde ratten
Indien rattenfokkerijen besmet blijken, en er wordt ook plaagdierbestrijding van wilde ratten uitgevoerd, dan zullen deze wilde ratten ook worden getest op Seoulvirus. Een maximum aantal van 20 wilde ratten zal per bedrijf worden getest. Er wordt gekozen voor 20 ratten, omdat het contact tussen de gehouden en wilde ratten minder intensief is, dus de kans op besmetting waarschijnlijk lager.

<u>*Handelingen*</u>
1) Inventariseren van de omvang van Seoulvirus bij ratten in Nederland (omvangstudie)

Op locatie
Het RIVM inventariseert welke locaties zinvol zijn om te onderzoeken en neemt hiermee contact op. De NVWA zal ook bij dit proces betrokken worden, maar heeft geen actieve rol hierin. Het RIVM zal vervolgens ratten/samples verzamelen op deze locaties. Uit voorgaand onderzoek blijkt dat de kans op detectie van Seoulvirus het grootst is bij volwassen dieren. Daarom zal bij dit onderzoek daar de focus op liggen.
In eerste instantie zal dit levende dieren betreffen, waarvan de sectie door Intravacc of RIVM-Z&O zal gebeuren. Verdere opwerking van samples gebeurt bij het RIVM-Z&O. Afhankelijk van resultaten van onderzoekspunt 2, zal gedurende het onderzoek dit mogelijk worden aangepast naar ratten die ter plekke worden geëuthanaseerd, waarna ze direct worden ingevroren. In geval een eigenaar wel bereid is tot bloedafname, maar niet tot afgeven van de dieren, zal bloed af worden genomen van de dieren door een proefdierdeskundige. Dit is te verwachten bij fokkerijen van huisdierratten en bij dierenwinkels. Indien ook hierbij niet voldoende dieren kunnen worden bemonsterd, zal samenwerking worden gezocht met dierenartsen die veel ratten als patiënt hebben, en zo mogelijk bloed worden verzameld.

Bij het RIVM
Indien euthanasie van de dieren op locatie heeft plaatsgevonden, zal sectie plaatsvinden bij het RIVM-Z&O, evenals vervolgens de opwerking van de samples, analyse van de resultaten en de rapportage.

2) Validatie diagnostiek op dode ratten
Bij twintig levende ratten:
Om de kans op positieve dieren voor de validatie te vergroten, zullen eerst 10 dieren van een fokkerij worden onderzocht die in het verleden positief is bevonden. Daarna zal geprobeerd worden 10 dieren van een fokkerij te onderzoeken, waarvan de kans groot is dat er Seoulvirus aanwezig is (bijvoorbeeld door regelmatig contact met een eerder besmet bevonden bedrijf).
Ratten worden levend aangeleverd op het RIVM/Intravacc. Worden ter plekke geëuthanaseerd, organen worden verwijderd. Restant van dieren en organen wordt ingevroren voor 1 week bij -20°C. Daarnaast worden twee delen van de organen in afgesloten buisjes bewaard bij kamertemperatuur voor 24 en 48 uur.
Alle varianten (vers-ingevroren-KT 24-KT 48) worden vervolgens getest op SEOV en uitkomsten met elkaar vergeleken. Het vocht vanuit het hart zal worden gebruikt ter vergelijking met serum.

3) Onderzoek fylogenie Seoulvirus door Nederland&Europa
Bij de selectie van de locaties, zal worden getracht een goede spreiding over Nederland te krijgen. Op een selectie van positieve dieren zal genetisch onderzoek worden uitgevoerd om te bepalen of er onderscheid is te maken tussen de verschillende locaties. Voorlopige resultaten laten zien dat het virus van de verschillende locaties bijna identiek is en dat de meeste variatie in het S-segment van het virus zit. Om de kans op onderscheid tussen de locaties te vergroten, wordt gekozen voor het sequencen van de gehele S, M en L segmenten van steeds tenminste 1 PCR positief dier per locatie.

Tijdsplanning
Planning per maand

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1												
2												
3												
analyse+ rapportage												