



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

Beleidsadvies met betrekking tot de bestrijding van toxoplasmose in Nederland

RIVM briefrapport 330061001/2011
M.Opsteegh| L.M. Kortbeek| J.W.B. van der Giessen



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

Beleidsadvies met betrekking tot de bestrijding van toxoplasmose in Nederland

RIVM Briefrapport 330061001/2011

M.Opsteegh | L.M. Kortbeek | J.W.B. van der Giessen

Colofon

© RIVM 2011

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Marieke Opsteegh, LZO, Cib, RIVM
Titia Kortbeek, LIS, Cib, RIVM
Joke van der Giessen, LZO, Cib, RIVM

Contact:
Joke van der Giessen
LZO
joke.van.der.giessen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van project V/330061

Rapport in het kort

Beleidsadvies met betrekking tot de bestrijding van toxoplasmose in Nederland

Toxoplasma gondii is een eencellige parasiet, die kan worden opgelopen door consumptie van besmet onvoldoende verhit vlees of door opname van parasieten die door katten zijn uitgescheiden in de omgeving. Vooral de ernstige gevolgen die een infectie tijdens de zwangerschap kan hebben voor het ongeboren kind zijn bekend. Ook de oogafwijkingen die zich bij iedereen kunnen ontwikkelen zijn van belang.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat toxoplasmose tot de belangrijkste voedselgerelateerde infecties in Nederland behoort. Om de ziektelast door *Toxoplasma* in Nederland te verlagen moeten maatregelen worden genomen.

Op dit moment is preventie van toxoplasmose gebaseerd op het geven van voorlichting aan zwangere vrouwen. De effectiviteit hiervan is twijfelachtig, bovendien biedt het geen bescherming voor de algemene bevolking. In dit rapport worden humane en veterinaire aspecten met betrekking tot de bestrijding van *Toxoplasma* infecties besproken.

Het inzetten van screening, waarbij *Toxoplasma* infecties bij baby's worden opgespoord en behandeld, is niet zinnig bij gebrek aan een bewezen effectief geneesmiddel. Het invriezen van vlees bestemd voor rauwe of onvoldoende verhitte consumptie is wel toepasbaar. Op de lange termijn valt van vaccinatie van katten een grotere gezondheidswinst te verwachten, daarom dient vaccinontwikkeling gestimuleerd te worden. De voorlichting van zwangeren kan worden verbeterd door gebruik van moderne communicatiemiddelen en door rekening te houden met speciale doelgroepen. Ook is het van belang het kennisniveau van professionals te verbeteren.

Trefwoorden:

Toxoplasma gondii, toxoplasmose, preventie, bestrijding, screening, interventie

Abstract

Policy advice concerning the intervention measures to prevent toxoplasmosis in The Netherlands

Infection with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* is acquired through the consumption of undercooked infected meat, or by uptake of cat-shed parasites from the environment. Although the serious consequences that infection during pregnancy can have for the unborn child are known best, anyone may develop ocular disease upon infection.

In recent years it has become increasingly clear that toxoplasmosis belongs to the most important foodborne pathogens in The Netherlands. To reduce the disease burden due to *Toxoplasma* infections in The Netherlands intervention measures need to be implemented.

At the moment, prevention of toxoplasmosis is based on educating pregnant women about the risks. The effectiveness of this strategy is questioned, and it does not protect the general population against ocular toxoplasmosis. This report focuses on various aspects of intervention in *Toxoplasma* transmission in The Netherlands.

Implementation of screening, in order to diagnose and treat infected babies, is considered ineffective without a drug with proven effectivity. Freezing all meat destined for raw or undercooked consumption is implementable. However, on the long term, more health gain can be expected from cat vaccination; therefore development of a vaccine for cats is considered a priority. Modern means of communication and specifically targeting groups of pregnant women could help increase the effectiveness of education. In addition, *Toxoplasma* knowledge amongst professionals needs to be improved.

Keywords: Toxoplasma gondii, toxoplasmosis, prevention, control, screening, intervention

Inhoud

Samenvatting—6

1 Inleiding—10

1.1 Achtergrond—10

1.2 Omvang van het probleem in Nederland—10

1.2.1 Congenitale infecties—11

1.2.2 Verkregen infecties—12

1.2.3 Ziektebelasting—12

1.3 Aanleiding voor dit beleidsadvies over interventiemogelijkheden—13

1.4 Leeswijzer—14

2 Bestrijdingsopties toxoplasmose—16

2.1 Secundaire preventie—16

2.2 Primaire preventie—17

2.2.1 Verbetering voorlichting—17

2.2.2 Bestrijding van transmissie via vlees—18

2.2.3 Bestrijding van Toxoplasma oöcysten besmetting van het milieu—21

3 Beoordeling van de bestrijdingsopties—25

3.1 Effectiviteit en termijn—25

3.2 Doorrekenen van enkele bestrijdingsopties—25

3.3 Effect van de bestrijdingsopties op andere ziekteverwekkers—27

4 Conclusies en aanbevelingen—33

4.1 Conclusies en advies—33

4.2 Onzekerheden en suggesties voor vervolgonderzoek—34

4.3 Aanbevelingen—36

5 Bijlage: Onderzoeksresultaten 2007-2010—37

5.1 In het kort—37

5.2 Samenvatting—37

5.2.1 MC-PCR—37

5.2.2 Seroprevalentie schapen—38

5.2.3 Prevalentie runderen—38

5.2.4 Seroprevalentie wilde zwijnen—39

5.2.5 Kwantitatieve risicoschatting—40

5.2.6 Seroprevalentie en risicofactoren katten—41

Dankwoord—43

Literatuur—44

Samenvatting

Toxoplasma gondii is een eencellige parasiet (protozo) die voorkomt in de ontlasting van katten en in vlees. Wanneer een zwangere vrouw voor het eerst met de parasiet in aanraking komt tijdens de zwangerschap, kan deze worden overgedragen op het ongeboren kind. Dit kan een abortus of een kind geboren met oog- of zenuwafwijkingen tot gevolg hebben. Daarnaast is *Toxoplasma* infectie een probleem bij immuungecompromitteerden en is het een oorzaak voor oogafwijkingen bij de algemene bevolking.

In Nederland is de ziektelast ten gevolge van *Toxoplasma* infecties hoog ten opzichte van andere voedseloverdraagbare ziekteverwekkers. De ziektelast wordt geschat op 2270 (95% betrouwbaarheidsinterval 1400-3600) DALYs op basis van de incidentie van congenitale toxoplasmose (2 per 1000 levendgeborenen, dat wil zeggen ca. 390 kinderen per jaar – 95% BI 190-650). De incidentie van oogafwijkingen ten gevolge van *Toxoplasma* infectie op latere leeftijd is moeilijker te schatten, maar levert waarschijnlijk ook een belangrijke bijdrage (geschat op 1350 DALYs, 95% BI 600-2300) aan de totale ziektelast. *Toxoplasma* belandde op de tweede plaats op de lijst van emerging zoönosen (Emzoo-prioriteringslijst).

Op dit moment is preventie van toxoplasmose volledig gebaseerd op voorlichting aan zwangeren. Aanvulling of verbetering van deze strategie is nodig om

1. de incidentie van congenitale toxoplasmose te verlagen, en
2. de algemene bevolking te beschermen tegen de gevolgen van verkregen toxoplasmose.

Daarom richt dit advies zich op de vraag:

Welke maatregelen kunnen we nemen om de ziektelast door *Toxoplasma* infecties in Nederland te verlagen?

De theoretische mogelijkheden volgen uit de levenscyclus van *Toxoplasma* (zie tabel en figuur) en zijn grofweg in te delen in twee categorieën.

Ten eerste kan geprobeerd worden de **infecties vroegtijdig op te sporen (screening) en vervolgens te behandelen** (secundaire preventie) (1), maar het opzetten van screening is kostbaar, de infectie wordt niet voorkómen en de effectiviteit van therapie op het voorkómen van symptomen is onvoldoende bewezen. Bovendien geeft dit geen bescherming van de algemene bevolking.

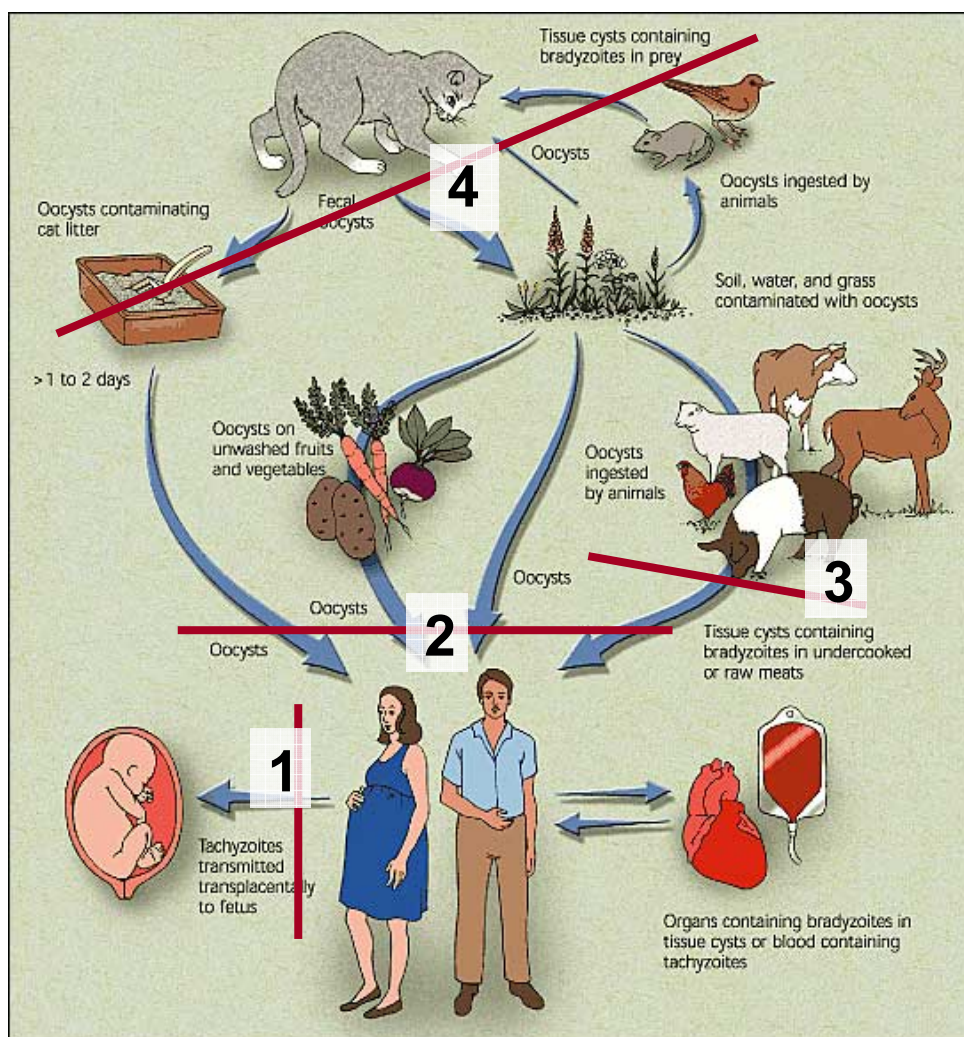
Ten tweede kan geprobeerd worden de blootstelling te verlagen (primaire preventie). Dit kan door voorlichting (2), maar het is ook mogelijk door de aanwezigheid van *Toxoplasma* in de bronnen van infectie aan te pakken. Daarbij gaat het aan de ene kant om *Toxoplasma* in vlees (3) en aan de andere kant om *Toxoplasma* uitscheiding door de kat in het milieu (4).

Secundaire preventie	Prenatale screening	Screening tijdens de zwangerschap	1
	Neonatale screening	Screening na de geboorte	1
Primaire preventie	Voorlichting	Stimuleren gedragsveranderingen ter vermindering van de blootstelling	2
	Vlees	Verminderen van het voorkomen van <i>Toxoplasma</i> weefselcysten in vlees	3
		Doden van de <i>Toxoplasma</i> weefselcysten in vlees	3
	Kat	Beperken kattenpopulatie	
Beperken van het aantal geïnfecteerde katten door: advies aan katteneigenaren om katten geen rauw vlees te voeren en niet te laten jagen; in de toekomst mogelijk door vaccinatie			4
		Oöcysten uit de leefomgeving houden: gebruik kattenbak, afdekken zandbak, katten weren uit moestuin	4

Het verbeteren van voorlichting kan door de gebruikte communicatiemiddelen beter te laten aansluiten bij de doelgroep, door de voorlichting specifiek te richten op speciale doelgroepen (zoals allochtone zwangeren), en door het verbeteren van het kennisniveau van professionals. Het is de vraag of de algemene bevolking ook is te beschermen door voorlichting alleen.

Het verminderen van de infectiedruk via vlees kan door te voorkomen dat de consumptiedieren geïnfecteerd raken. Bijvoorbeeld door de dieren binnen te houden, katten weg te houden van veehouderijbedrijven, ongedierte te bestrijden, of, in de toekomst, door vaccinatie van consumptiedieren of katten. Ook is het mogelijk besmet vlees te decontamineren door invriezen, doorstralen of onder hogedruk te behandelen. Zowel bij maatregelen op het veehouderijbedrijf als bij maatregelen ter decontaminatie van vlees, is het mogelijk deze te beperken tot de *Toxoplasma* positieve of hoogrisico bedrijven of vleesproducten.

Het verminderen van de infectiedruk vanuit de omgeving is mogelijk door de kattenpopulatie te beperken (voorlichting katteneigenaren wat betreft castratie en aanpak zwerfkatten), door de incidentie van *Toxoplasma* infecties bij de kat te verlagen (voorlichting van de eigenaar ter beperking van jaaggedrag van de kat en beperken van voeren van rauw vlees, in de toekomst mogelijk vaccinatie), en door te zorgen dat uitgescheiden oöcysten niet in de omgeving terecht komen (stimuleren van het gebruik van de kattenbak, weggooien van de kattenbakinhoud met het huisvuil, afdekken zandbakken, weren van katten uit moestuinen).



Transmissieroutes van *Toxoplasma* met de in dit rapport besproken mogelijkheden voor onderbreking. Seksuele vermeerdering van de parasiet vindt plaats bij katten. Dit leidt tot het uitscheiden van miljoenen oöcysten in de kattenbak of het milieu. Mensen kunnen hiermee direct in aanraking komen (kattenbak, ongewassen groente, tuinieren), maar ook allerlei andere warmbloedigen raken geïnfecteerd (tussengastheren). Bij deze dieren vormen zich weefselcysten. Op die manier kan de mens ook geïnfecteerd raken door consumptie van onvoldoende verhit vlees, dat niet ingevroren is geweest. Een zwangere kan, wanneer zij de infectie oploopt tijdens de zwangerschap, de parasiet overdragen op het kind. (Figuur met toestemming copyright Marcia Hartsock).

In Tabel 3.1 op pagina 28-30 staan de voor- en nadelen van de diverse interventiemogelijkheden weergegeven. Hieruit blijkt dat **invriezen van vlees voor rauwe of onvoldoende verhitte consumptie** de meest gunstige optie is op de korte termijn. Op de lange termijn valt van **vaccinatie van katten** meer te verwachten, omdat op die manier alle overdracht van *Toxoplasma* naar de mens wordt onderbroken. Maar een goed vaccin is er op dit moment niet, bovendien is voor een goede effectiviteit een hoge vaccinatiegraad onder katten nodig. Daarnaast is het van belang **goede voorlichting te geven aan**

zwangeren, aangezien zij een specifieke risicogroep vormen die is te bereiken via de gezondheidszorg.

Uiteindelijk wordt de keuze bij voorkeur gebaseerd op uitgebreide kosten-effectiviteitsanalyses. Het berekenen van de kosten van de verschillende opties is dus een logische stap. Daarnaast is aanvullend onderzoek om de conclusies wat betreft effectiviteit beter te onderbouwen aan te bevelen. De volgende onderzoeksvragen zijn daarbij het meest van belang:

Klopt de geschatte incidentie van congenitale toxoplasmose (2 per 1000) en wat zijn de klinische gevolgen van de bij geboorte asymptomatische infectie?

Wat is de incidentie van oogafwijkingen door verkregen toxoplasmose in Nederland, wat is het effect op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en hoe beïnvloeden deze gegevens de berekende ziektelast?

Wat is het relatieve belang van vleesgerelateerde infecties ten opzichte van milieugerelateerde infecties? Hoe zijn de regionale verschillen in seroprevalentie te verklaren?

Welke dosis (vriestemperatuur en tijd, stralingsdosis en tijd, of druk en tijd) is nodig om alle weefselcysten in vlees te doden?

Wat is de prevalentie van infectieuze *Toxoplasma* bij het rund?

Wat is de omvang van de import van (rund)vlees uit Zuid-Amerika dat oningevroren wordt vervoerd en wat is het risico op een infectie met hoog virulente Zuid-Amerikaanse *Toxoplasma* stammen?

Is het haalbaar met vaccinatie oöcystenuitscheiding door katten te voorkomen?

Is voorlichting effectief en op welke manier is voorlichting het meest effectief?

Aanbevelingen

Verbetering voorlichting aan zwangeren en professionals

in combinatie met

op de korte termijn:

Invriezen vleesproducten voor rauwe of onvoldoende verhitte consumptie

op de lange termijn:

Kosten-effectiviteitsstudie naar en, indien positief, ontwikkeling en inzetten van een vaccin ter preventie van oöcystenuitscheiding door katten

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

De parasiet *Toxoplasma gondii* veroorzaakt infecties bij een groot deel van de bevolking – het percentage neemt toe met leeftijd tot meer dan 50% seropositieven bij personen boven de 50 jaar (Hofhuis et al., 2011). Het bekendste zijn de risico's voor zwangeren, maar ook niet-zwangeren kunnen ten gevolge van een infectie klachten krijgen.

Toxoplasmose is vooral bekend als oorzaak van abortus en afwijkingen bij pasgeborenen. Afhankelijk van het moment in de zwangerschap veroorzaakt infectie ernstige afwijkingen of blijft het onopgemerkt bij de geboorte (Thiebaut et al., 2007). De infectie wordt gemiddeld bij 29% van de vrouwen die voor het eerst geïnfecteerd raakt tijdens de zwangerschap, overgedragen naar het ongeboren kind (Dunn et al., 1999). De meeste intra-uterien geïnfecteerde kinderen (>60-90%) komen zonder symptomen van toxoplasmose ter wereld en worden daarom niet herkend en ook niet behandeld. Deze kinderen lopen een grote kans op oogafwijkingen. Zelfs bij behandelde kinderen neemt het percentage kinderen met afwijkingen in de ogen elk jaar toe (Freeman et al., 2008; Gilbert et al., 2008; Tan et al., 2007). De schade aan de ogen door choreoretinitis wordt vooral na 15 tot 20 jaar of nog later duidelijk.

Bij immuungecompromiteerden, zoals transplantatie patiënten (Derouin and Pelloux, 2008; Fricker-Hidalgo et al., 2009), kankerpatiënten en patiënten met hiv/AIDS kan *Toxoplasma* aanleiding geven tot ernstige problemen door het opleven van de infectie. Voor de introductie van HAART (highly active anti-retroviral therapy) was hersenontsteking ten gevolge van *Toxoplasma* een belangrijke doodsoorzaak bij Aidspatiënten.

Er zijn dus duidelijke risicogroepen aan te wijzen, maar tegenwoordig is bekend dat ook na een op latere leeftijd verkregen infectie oogproblemen kunnen ontstaan: oculaire toxoplasmose. Hoe vaak dit gebeurt is onduidelijk; de schattingen lopen sterk uiteen en de incidentie is waarschijnlijk ook afhankelijk van de specifieke *Toxoplasma* stam waarmee iemand geïnfecteerd is geraakt (Commodaro et al., 2009; Gilbert et al., 2008). *Toxoplasma* infectie wordt ook in verband gebracht met diverse mentale veranderingen waaronder schizofrenie (Yolken et al., 2009), maar de oorzaak-gevolg relatie is nog onduidelijk.

1.2 Omvang van het probleem in Nederland

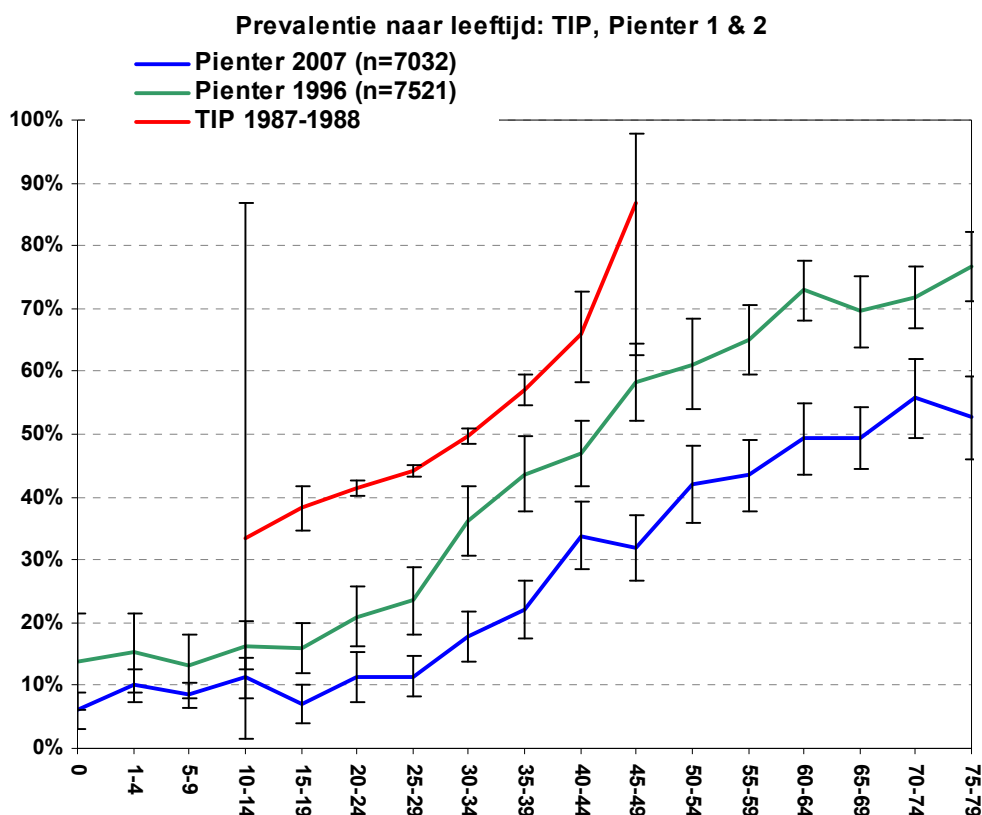
Toxoplasmose is in Nederland geen aangifteplichtige ziekte. Er is sprake van onofficiële screening bij een deel van de zwangeren, zonder dat bekend is hoe vaak dit wordt aangevraagd. Ook is niet bekend wat er met de uitslag van dit onderzoek wordt gedaan bijvoorbeeld: krijgt een zwangere advies om risico's op een infectie te vermijden bij een negatieve uitslag?

Omdat toxoplasmose diagnostiek door verschillende soorten artsen wordt aangevraagd (verloskundigen, neonatologen, huisartsen, oogartsen, internisten) en de diagnostiek door verschillende soorten laboratoria wordt verricht (medisch-microbiologische laboratoria, klinisch-chemische laboratoria, hematologische laboratoria, huisartsenlaboratoria, commerciële diagnostische centra) die allemaal een andere methode kunnen gebruiken, en dus geen vergelijkbare uitslagen krijgen, lijkt het momenteel niet haalbaar om een

centrale registratie van toxoplasmose te realiseren (Hofhuis and Kortbeek, 2006; Hofhuis et al., 2007).

1.2.1 *Congenitale infecties*

In Nederland worden naar schatting 2 op de 1000 kinderen geïnfecteerd geboren. Dit is hoog in vergelijking met de ons omringende landen (Benard et al., 2008; Villena et al., 2010) en komt neer op ca. 390 (95% betrouwbaarheidsinterval 190-650) kinderen per jaar. Deze incidentieschatting werd verkregen uit het testen van hielprikbloedjes van kinderen geboren in 2006 op IgM-anti *Toxoplasma* (Kortbeek et al., 2009). Op basis het aantal zwangere vrouwen per leeftijdsgroep en van de gewogen stijging van de seroprevalentie in de algemene bevolking van 15-49 jaar (Figuur 1.1), kan worden berekend dat er in 2007 2.2/1000 (95% BI 1.7-2.7) levend geboren kinderen zijn geweest die congenitaal geïnfecteerd waren met *Toxoplasma* (Hofhuis et al., 2011). De schattingen verkregen uit de het hielprikbloedonderzoek en de stijging van de seroprevalentie zijn vergelijkbaar. De incidentie ligt 5 keer hoger dan de incidentie uit een eerdere Nederlandse studie uit 1987-1988 (Toxoplasma Interventie Preventie (TIP) studie, (Conyn-van Spaendonck, 1991)). Het verschil met de TIP studie in 1987-1988 is opmerkelijk, maar geen bewijs voor een toename van de incidentie: in de TIP studie werd goede voorlichting aan zwangeren en professionals gecombineerd met een zwangerenscreening (elke 3 maanden een bloedonderzoek) en met therapie als er sprake was van een seroconversie. Alle kinderen van moeders die een seroconversie doormaakten (44 van de 28.000) werden na de geboorte tenminste een heel jaar vervolgd. Op die manier bleken 12 van de 44 kinderen daadwerkelijk geïnfecteerd te zijn. De studieopzet is waarschijnlijk van invloed geweest op de het gedrag van de zwangeren en daarmee op de gemeten incidentie van congenitale toxoplasmose. De studie uit 2006 betrof een pilotonderzoek van een steekproef van 10.008 neonaten, geboren in 2006 uit moeders die geen aparte informatie hadden gekregen over toxoplasmose. Omdat de studie in 2006 een anonieme studie was kon de infectiestatus van de IgM positieve kinderen niet worden bevestigd en is geen informatie verkregen over de gevolgen voor de gezondheid van het kind.



Figuur 1.1 Percentage van de Nederlandse bevolking met antilichamen tegen *Toxoplasma* uitgezet tegen de leeftijd in jaren. Voor de Pienter studies is een representatieve steekproef van de algemene Nederlandse bevolking getest, de TIP-studie beperkt zich tot zwangere vrouwen in de regio Rotterdam.

1.2.2 Verkregen infecties

Op basis van de gegevens die werden verkregen uit twee seroprevalentie studies (Pienter (1996-1997) en Pienter 2 (2006-2007)) bleek de seroprevalentie van *Toxoplasma* in de Nederlandse bevolking van 40,5% naar 26,0% te zijn gedaald (Hofhuis et al., 2011). Het percentage in de bevolking dat ooit is geïnfecteerd met *Toxoplasma* stijgt met de leeftijd tot >50% bij personen ouder dan 50 jaar. De toename van geïnfecteerden is het sterkst in de leeftijdscategorie van 20-50 jaar. Dit is ook de leeftijd waarop vrouwen zwanger worden en de infectie over kunnen dragen op hun kind. De incidentie van oogafwijkingen ten gevolge van *Toxoplasma* infectie is onbekend.

1.2.3 Ziektebelasting

Op basis van de geschatte incidentie van congenitale toxoplasmose (2 per 1000 levendgeborenen, zie 1.2.1) behoort toxoplasmose tot de belangrijkste voedselgerelateerde infecties in Nederland met een geschatte ziektebelasting van 2270 DALYs¹ per jaar (1400-3600 DALYs) (Havelaar et al., 2012). Bij het berekenen van de ziektebelasting worden alle gevolgen op langere termijn van een

¹ DALYs staat voor disability adjusted life-years en geeft een maat voor de ziektebelasting. Het is de optelsom van de levensjaren die door de ziekte verloren gaan en de jaren die worden geleefd in mindere gezondheid (gewogen naar de ernst van de aandoening). Deze score maakt het mogelijk ziekten met een heel verschillend klinisch beeld met elkaar te vergelijken.

infectie beschouwd. Hierbij werden voor congenitale toxoplasmose alleen intra-uteriene vruchtdood (IVD, na 24 weken) en perinatale sterfte, chorioretinitis, intracraniële verkalkingen, hydrocefalus en afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel (CZS) meegenomen. Gevolgen waar nog niet voldoende bewijs voor is (schizofrenie) of waarvan onvoldoende data beschikbaar zijn (bijv. doofheid, leerproblemen) werden niet meegenomen. Het includeren van IVD is niet standaard bij berekeningen van de ziektelast. In een gevoeligheidsanalyse werd aangetoond dat bij buiten beschouwing laten van IVD de ziektelast van CT zou dalen tot 1400 DALYs.

Wanneer ook rekening wordt gehouden met de ziektelast ten gevolge van verkregen toxoplasmose wordt de totale ziektelast op populatiebasis ten gevolge van *Toxoplasma* infecties geschat op 3620 DALYs (95% BI: 2305-5125), waarvan 1350 (95%BI: 600-2300) ten gevolge van verkregen infecties. Ter vergelijking, de ziektelast van *Campylobacter* infecties werd in dezelfde studie geschat op 3253 DALY's (95% BI: 1894-5955) en *Salmonella* infecties op 1271 DALY's (95% BI: 733-2554) (Havelaar et al., 2012). Daarnaast bleek in een andere studie dat toxoplasmose, na H5N1 aviaire influenza, op de tweede plaats staat op een prioriteringslijst met emergentie zoönosen gebaseerd op 7 criteria² (de EmZoo-lijst) (Havelaar et al., 2010).

1.3 Aanleiding voor dit beleidsadvies over interventiemogelijkheden

Hoewel er nog onduidelijkheden zijn wat betreft de omvang van de totale ziektelast door *Toxoplasma*, zijn de schattingen hoog. Het is daarom van groot belang om meer aandacht te geven aan de mogelijkheden tot interventie.

Op dit moment is de preventie van toxoplasmose gebaseerd op het voorlichten van zwangere vrouwen. Zwangeren worden geadviseerd geen rauw of rosé vlees te eten, rauwe groente en fruit goed te wassen en handschoenen te dragen bij het tuinieren of het verschonen van de kattenbak. Verder wordt ook de zandbak als mogelijke bron van infectie aangegeven. Gezien de incidentie van congenitale toxoplasmose, lijkt het effect van de gegeven voorlichting onvoldoende. Om het aantal congenitale infecties te verlagen en ook de algemene bevolking tegen de gevolgen van *Toxoplasma* infectie te beschermen is het nodig de voorlichting te verbeteren en/of aanvullende maatregelen te nemen.

Voor preventie is kennis van de wijze waarop mensen besmet raken met *Toxoplasma* van wezenlijk belang. De mogelijke bronnen zijn duidelijk uit de levenscyclus van de parasiet (zie kader p. 15): opname van weefselcysten via vlees van besmette dieren of opname van parasieten uit het milieu na besmetting van het milieu door geïnfecteerde katten. Maar over het relatieve belang van deze bronnen was in Nederland tot dusverre weinig informatie voorhanden.

Van 2007 tot 2010 heeft het RIVM onderzoek gedaan naar het relatieve belang van de verschillende bronnen van infectie. In dit onderzoek zijn verschillende bronnen c.q. dieren (onder andere schapen, koeien en katten) onderzocht en is een methode ontwikkeld om de relatieve bijdrage van deze bronnen aan

² De zeven criteria voor de Emzoo-lijst zijn: 1. kans op introductie in Nederland, 2. transmissie in dierreservoirs, 3. economische schade ten gevolge van voorkomen bij reservoirdieren, 4. transmissie van dier op mens, 5. transmissie van mens op mens, 6. morbiditeit (gewogen voor ernst van de afwijking), 7. mortaliteit (case-fatality ratio).

Toxoplasma infecties via de consumptie van vlees kwantitatief te schatten (kwantitatief risicoschattingsmodel).

Nu deze gegevens beschikbaar zijn werd het RIVM door VWS gevraagd om de volgende onderwerpen te beschrijven:

1. het onderzoek naar de relatieve bijdrage van de bronnen uit 2007-2010
2. de mogelijke bestrijdingsopties voor toxoplasmose
3. de beschikbare en in ontwikkeling zijnde vaccins voor *Toxoplasma* bij dieren

In de bijlage van dit beleidsadvies wordt, zoals gevraagd in 1, een samenvatting van de onderzoeksresultaten uit de periode 2007-2010 gegeven. In dit beleidsadvies worden de resultaten van dat onderzoek gebruikt bij beschrijving van bovenstaande onderwerpen en de beantwoording van de vraag:

Welke maatregelen kunnen we nemen om de ziektelast door *Toxoplasma* infecties in Nederland te verminderen?

Dit rapport geeft een overzicht van de mogelijke maatregelen (2). Er wordt, zoals gevraagd in 3, ook aandacht besteed aan de mogelijkheid dieren te vaccineren ter preventie van infecties bij de mens.

1.4 Leeswijzer

De mogelijke bestrijdingsopties worden in hoofdstuk 2 beschreven, waarbij ook een overzicht van de verschillende vaccins wordt gegeven. In hoofdstuk 3 worden de voor- en nadelen van deze bestrijdingsopties nog eens samengevat (Tabel 3.1 op p. 28-30) en in dit hoofdstuk worden de maatregelen die genomen kunnen worden om de blootstelling van mensen aan besmet vlees te verminderen, doorgerekend in het kwantitatief risicoschattingsmodel, dat in 2010/2011 werd ontwikkeld (Tabel 3.2 op p. 31-32). De conclusies en aanbevelingen volgen in hoofdstuk 4.

***Toxoplasma gondii* cyclus**

Toxoplasma gondii is een eencellige parasiet en heeft de kat als eindgastheer. Dit betekent dat seksuele vermeerdering van de parasiet plaats vindt bij katten. Daardoor gaat een kat na een eerste infectie in een periode van maximaal 3 weken miljoenen oöcysten uitscheidt met de ontlasting. Deze oöcysten komen op die manier in de kattenbak of het milieu terecht en worden na 1 tot 3 dagen infectieus. De oöcysten zijn infectieus voor alle warmbloedige dieren inclusief de mens. Deze zogenaamde tussengastheren gaan geen *Toxoplasma* uitscheiden maar er vormen zich wel weefselcysten, vooral in spier- en zenuwweefsel. Deze weefselcysten zijn vervolgens weer infectieus voor de kat (als een kat een geïnfecteerde muis of vogel eet is de cyclus rond), maar ook voor andere tussengastheren. De mens kan dus geïnfecteerd raken door opname van weefselcysten in onvoldoende verhit vlees dat niet ingevroren is geweest, of door opname van oöcysten bij het schoonmaken van de kattenbak meer dan 1 dag (i.v.m. infectieus worden) na gebruik, bij consumptie van ongewassen groenten of fruit, door contact met grond en door het drinken van ongezuiverd water. Een zwangere vrouw kan als zij gedurende de zwangerschap een infectie oploopt deze overdragen op het ongeboren kind. (Zie figuur in de samenvatting, p. 8)

2 Bestrijdingsopties toxoplasmose

De maatregelen om de ziektelast door *Toxoplasma* infectie te verminderen zijn grofweg te verdelen in twee categorieën.

1. Secundaire preventie: infecties vroegtijdig opsporen en door behandeling de ziektelast verlagen

Hierbij gaat het vooral om screening van zwangere vrouwen of pasgeborenen.

2. Primaire preventie: preventie van infectie

Blootstelling aan infectieuze *Toxoplasma* stadia kan worden verminderd door voorlichting (waarbij gestreefd wordt om het gedrag van de mens aan te passen) of door het vóórkomen van *Toxoplasma* bij de bronnen te verlagen.

Alle theoretisch mogelijke bestrijdingsopties worden aan de hand van deze categorieën besproken.

Een van de bestrijdingsopties van de tweede categorie is vaccinatie. We beperken ons daarbij tot vaccins voor dieren: veel experimenten vinden plaats in muizen als model voor de mens, maar een vaccin dat beschikbaar is voor gebruik bij de mens is gezien het stadium van de vaccinontwikkeling voorlopig niet te verwachten. De mogelijkheid de infectiedruk voor de mens te verlagen door dieren—consumptiedieren of de kat—te vaccineren lijkt dichterbij.

2.1 Secundaire preventie

Op dit moment valt *Toxoplasma* niet in het nationale screeningsprogramma. Officieus wordt er wel gescreend: door een aanzienlijk aantal verloskundigen wordt *Toxoplasma* serologie aangevraagd bij zwangeren (prenatale screening). De hierbij verkregen gegevens worden echter niet centraal verzameld en geanalyseerd. Door het gebruik van zeer diverse technieken door verschillende soorten laboratoria is het niet mogelijk om deze gegevens uit bestaande registratiesystemen (PALGA, LINH etc.) te gebruiken (Hofhuis and Kortbeek, 2006; Hofhuis et al., 2007).

Als screening nationaal ingezet zou worden zijn er twee opties:

1. **Zwangeren screening:** bij het eerste consult met huisarts c.q. verloskundige wordt een bloedonderzoek aangevraagd. Seronegatieve vrouwen worden gedurende de zwangerschap vaker getest om seroconversie vast te kunnen stellen en direct te behandelen. Er zijn een aantal Europese landen waar zwangeren worden gescreend (Benard et al., 2008) met verschillende protocollen. Het verschil zit vooral in de frequentie van bloedafname: dit verschilt van 1x per maand (o.a. in Frankrijk) tot 1x per 3 maanden (oa in Oostenrijk). In NL zou dit betekenen dat 60-80 % van de zwangeren 3-6 bloedonderzoeken moet ondergaan. De effectiviteit van therapie is afhankelijk van de snelheid waarmee deze wordt gestart na seroconversie. De bevestigingstesten moeten zo snel mogelijk worden uitgevoerd en eventueel moet aanvullende diagnostiek worden verricht (vruchtwater onderzoek, PCR). Als zwangeren gescreend zouden worden op toxoplasmose, kunnen de vrouwen met een seroconversie en een bevestiging van infectie (detectie in vruchtwater) vroeg behandeld worden met antiparasitaire middelen. Echter, **de effectiviteit van therapie is een onderwerp van grote controverse**. In een Europese studie bleek er geen bewijs voor

effectiviteit van behandeling op de transmissie van moeder naar kind (Thiebaut et al., 2007). Er zou wel een effect zijn op ernstige neurologische gevolgen (Cortina-Borja et al., 2010). In een grote cohort studie met langdurige follow-up in Lyon werden echter ondanks therapie elk jaar nieuwe kinderen gezien met ooglesies (Tan et al., 2007). Bovendien kan screening zowel door persisterende IgM als door seroconversie zonder transmissie naar het kind aanleiding zijn voor onnodige ongerustheid bij zwangeren.

2. **Neonatale screening:** vlak na de geboorte wordt in het hielprikbloed onderzoek gedaan naar anti-*Toxoplasma* IgM antistoffen. Bij een positief resultaat wordt een confirmatietest uitgevoerd. Als deze ook positief is wordt er opnieuw bloed afgenomen bij het kind en het kind wordt onderzocht. Deze werkwijze is een aantal jaren in Denemarken toegepast maar sinds 2007 is het Deense programma gestaakt vanwege gebrek aan bewijs van de effectiviteit van therapie (Roser et al., 2010). De sensitiviteit van de methode is ca. 75%, waardoor een aantal geïnfecteerde kinderen niet zal worden opgemerkt.

Op 23 juni 2011 werd door de programmacommissie voor Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) een advies ("signalement") besproken over ontwikkelingen die van belang zijn voor het programma voor PSIE, waarbij ook toxoplasmose werd besproken vanwege een mogelijke adviesaanvraag van VWS bij de Gezondheidsraad (GR). De conclusie van dit signalement: *"Zwangerenscreening voor toxoplasmose lijkt niet haalbaar omdat daarvoor bij seronegatieve vrouwen (60-80%) meerdere bloedafnames tijdens de zwangerschap nodig zijn om sero-conversie aan te tonen. Bovendien is er geen effectieve behandeling van de zwangere mogelijk die intra-uteriene infectie voorkomt. [...] Daarnaast zou neonatale screening op toxoplasmose overwogen kunnen worden, maar pas na nader onderzoek naar het effect van neonatale therapie. Pas als er een effectievere behandeling en een praktischere diagnostische methode zijn, kan het zinvol zijn om opnieuw de situatie m.b.t. screening op Toxoplasmose te beoordelen."*

Wij onderschrijven deze denkwijze. Bovendien biedt secundaire preventie geen mogelijkheden bij de bescherming van de algemene bevolking.

2.2 Primaire preventie

2.2.1 Verbetering voorlichting

De preventie van toxoplasmose is nu vooral gebaseerd op voorlichting aan zwangeren. Voorlichting aan zwangeren wordt sinds jaar en dag gedaan, toch is de ziektelast hoog en lijkt de voorlichting slechts beperkt effectief:

Internationaal zijn een aantal studies gedaan naar de effectiviteit van voorlichting en er zijn twee reviews geschreven waarin deze studies werden samengevat (Di Mario et al., 2009; Gollub et al., 2008). De conclusie van deze studies is dat goed bewijs voor de effectiviteit van voorlichting ontbreekt. Wat betreft de Nederlandse situatie is het mogelijk positief dat de incidentie van congenitale toxoplasmose in de TIP studie (*Toxoplasma* Interventie-Preventie studie in de regio Rotterdam 1987-1989, met uitgebreide informatievoorziening aan zwangeren en verloskundigen) veel lager lag dan in een latere studie waarbij er geen sprake was van specifieke voorlichting (0,4 per 1000 in TIP versus 2 per 1000 in 2006 (Gilbert et al., 2001; Kortbeek et al., 2009)).

Omdat zwangeren een specifieke risicogroep zijn en congenitale toxoplasmose de belangrijkste bijdrage levert aan de totale ziektelast, is het van belang de

voorlichting aan zwangeren te verbeteren. De huidige voorlichting van zwangeren kent een aantal beperkingen:

- Het betreft vaak een groter pakket, met daarin informatie over veel verschillende zaken (zie folder Zwanger³).
- Het basis kennis niveau met betrekking tot parasieten is laag. In Nederland blijkt dit voor *Toxocara* zelfs bij professionals laag te zijn (Overgaauw, 1996), in de VS bleken verloskundigen en gynaecologen zwangeren niet over alle *Toxoplasma* infectieroutes te informeren (Jones et al., 2010). Voorlichting van professionals is een eerste vereiste om de voorlichting aan zwangeren te verbeteren.
- Het voorlichtingsmateriaal wordt voornamelijk in het Nederlands aangeboden en vaak in de vorm van geschreven tekst. Er zijn geen folders in andere talen (Turks, Marokkaans).
- Er wordt weinig gebruik gemaakt van de modernere communicatiemiddelen. Bijvoorbeeld youtube filmpjes, beeldmateriaal, sms, tv soaps.
- Er is geen onderzoek gedaan naar het bereik van de voorlichtingsmaterialen bij autochtone en allochtone vrouwen.

Het inzetten van andere soorten communicatiemiddelen, het gericht inzetten op het bereiken van allochtone vrouwen en het in kaart brengen van specifieke risico's voor die groep vrouwen zou de effectiviteit van de voorlichting kunnen verbeteren.

Daar voorzien wordt dat het veranderen van vleesconsumptie en hygiënegedrag van de gehele bevolking waarschijnlijk moeilijker is dan het veranderen van het gedrag van zwangeren, wordt voor bescherming van de algehele bevolking de voorkeur gegeven aan maatregelen anders dan voorlichting.

2.2.2 Bestrijding van transmissie via vlees

Het belang van via vlees overgedragen infecties ten opzichte van via oöcysten overgedragen infecties is in Nederland niet duidelijk. Wel is uit een Europese risicofactor studie in verschillende landen gebleken dat het percentage via vlees overgedragen infecties uiteenloopt van 30 tot 63% terwijl het percentage dat via direct contact met grond wordt opgelopen uiteenloopt van 6 tot 17% (Cook et al., 2000). Hoewel Nederland geen deel uitmaakte van deze studie, geeft dit toch wel enig inzicht in het belang van vlees als transmissieroute ten opzichte van milieu.

Bij de bestrijding via vlees richten we ons voornamelijk op varkensvlees, rundvlees, en schapen- en lamsvlees. Aangezien alle warmbloedigen geïnfecteerd kunnen raken met *Toxoplasma* vormt ook vlees van andere diersoorten een risico, maar eerder genoemde diersoorten zijn de diersoorten die naast pluimvee het meest geconsumeerd worden in Nederland.

Pluimvee wordt buiten beschouwing gelaten omdat *Toxoplasma* infectie bij conventioneel gehouden vleeskuikens niet of nauwelijks voorkomt (van Knapen et al., 1982). Bovendien wordt kip weinig onvoldoende verhit gegeten. Als in de toekomst de relatieve bijdrage van biologisch geproduceerd (buitenuitloop) pluimveevlees toeneemt en als kip vaker onvoldoende verhit wordt gegeten kan kip wel een belangrijke bron van infectie worden. Kippen lopen de infectie gemakkelijk op en dragen dan ook infectieuze weefselcysten bij zich.

³ te downloaden via <http://www.rivm.nl/zwangerschapsscreening/bloedonderzoek/folder/>

Voor paard en geit is de consumptie zo beperkt dat het op het niveau van de gehele bevolking nauwelijks een belangrijke rol kan spelen, maar voor specifieke groepen kan het wel belangrijk zijn.

Voor wild zijn geen naar diersoort-gespecificeerde consumptiedata beschikbaar. Voor consumenten van wild is het risico op infectie vanuit onvoldoende verhit wild waarschijnlijk wel groot: de seroprevalentie bij wilde zwijnen is namelijk hoog (24,4% (Opsteegh et al., 2011b)) en voor ander wild, dat aan een vergelijkbare infectiedruk vanuit het milieu wordt blootgesteld, zijn vergelijkbare cijfers te verwachten.

Uit de analyse van de seroprevalentie data uit Pienter 2 kwam, wat betreft vlees, alleen het consumeren van rauw of slecht verhit varkensvlees als risicofactor naar voren (OR 1,4 (95 % CI 1,1-1,6)) (Hofhuis et al., 2011).

2.2.2.1 Preventie van infectie bij consumptiedieren

Consumptiedieren raken voornamelijk geïnfecteerd door opname van oöcysten uit het milieu. Omnivoren zoals varkens kunnen eventueel ook geïnfecteerd raken door het eten van geïnfecteerde muizen, ratten of vogels.

Preventie van infectie bij consumptiedieren door het verminderen van de blootstelling aan *Toxoplasma* is mogelijk door

(a.) de dieren binnen te houden (de prevalentie bij conventioneel gehouden varkens ligt veel lager (<0,5%) dan bij biologische of scharrelvarkens (2,7-5,6%) (Kijlstra et al., 2004; van der Giessen et al., 2007)).

Een andere mogelijkheid is het reduceren van het aantal oöcysten in het milieu door

(b.) katten weg te houden van veehouderijbedrijven of in de toekomst eventueel door de katten op de bedrijven te vaccineren (zie 2.4.2).

Verder is het van belang om

(c.) schoon drinkwater aan het vee te verstrekken (niet uit de sloot drinken)

(d.) ongedierte te bestrijden en weg te houden van het voer en

(e.) varkens geen rauwe geitenwei te voeren (Meerburg et al., 2006).

Deels vallen deze maatregelen samen met de IKB Varkens en de hygiëncodes voor de rundveehouderij en schapenhouderij (schoon drinkwater, ongediertebestrijding, voeropslag zodanig dat vogels, ongedierte, huisdieren en hun uitwerpselen niet met het voer in contact komen). Echter, maatregelen gericht op katten op het bedrijf ontbreken, en de kat wordt zelfs genoemd als biologische ongediertebestrijding in de IKB-regeling Varkens⁴. Weidegang is vaak gewenst en daarom kan de blootstelling aan oöcysten in het milieu beter beperkt worden door het aantal katten in de omgeving te verminderen (zie ook sectie 2.4.1) of door vaccinatie van katten.

Het is mogelijk de bovenstaande algemene maatregelen te beperken tot *Toxoplasma* besmette veehouderijbedrijven, waarbij voor de positieve bedrijven ook eerst naar een bedrijfsspecifieke oorzaak kan worden gezocht. Om positieve bedrijven op te sporen kan per bedrijf een aantal vleesvarkens of schapen aan de slachtlijn worden getest met behulp van een serologische test (serologische screening). Voor runderen is serologische screening niet geschikt (zie bijlage B.2.3 en (Opsteegh et al., 2011c)). Daardoor is het opsporen van positieve runderbedrijven moeilijk en is het gericht inzetten van de maatregelen kostbaar.

⁴ te downloaden via: <http://www.dgbenergie.nl/pagina/35/regeling-ikb-nederland-varkens>

Wat betreft schapen en varkens, is het opsporen van positieve bedrijven vooral in de varkenssector effectief, omdat slechts bij een deel van de varkensbedrijven positieve dieren worden gevonden (0-4% van de conventionele bedrijven, 33-59% van de scharrelbedrijven en 18-25% van de biologische bedrijven (Kijlstra et al., 2004; van der Giessen et al., 2007)). Op schapenbedrijven komt *Toxoplasma* waarschijnlijk veel algemener voor, en kunnen door het opsporen van positieve bedrijven maar weinig bedrijven van de maatregelen worden ontzien.

Vaccinatie van consumptiedieren met het doel vorming van weefselcysten tegen te gaan zou een goede bestrijdingsoptie zijn, maar Toxovax® (zie kader) is het enige vaccin op de markt. Dit vaccin is bedoeld om abortus bij schapen door *Toxoplasma* infectie te voorkomen en niet ter bescherming van de volksgezondheid. Het is ook maar de vraag of het wat dat betreft werkzaam is: de vaccinstam zelf vormt geen weefselcysten, maar het is onbekend of vaccinatie ook vorming van weefselcysten door een natuurlijke infectie volgend op de vaccinatie voorkomt. Vanwege de nadelen aan het beschikbare schapenvaccin wat betreft productie, opslag en veiligheid (zie kader) worden nieuwe mogelijkheden door verschillende onderzoeksgroepen bestudeerd. Er wordt nu ook bij varkens vaccinonderzoek gedaan (bijv. (Innes et al., 2009; Jongert et al., 2008)).

Toxovax®

Voor schapen is sinds 1988 in Nieuw-Zeeland en 1992 in Ierland en het Verenigd Koninkrijk een vaccin (Toxovax®) beschikbaar ter preventie van abortus door *Toxoplasma* infectie. De vaccinstam (S48) werd in Nieuw-Zeeland geïsoleerd uit de vruchtvlies van een geaborteerd lam (stam 56/48 (Hartley and Marshall, 1957)) en na meer dan 3000 passages in muizen is de stam niet meer in staat weefselcysten te vormen (het is een zogenaamde incomplete stam geworden). Het vaccin is effectief (van 17,8% levende lammeren naar 80,8% levende lammeren na challenge infectie (Buxton et al., 1991)) en wordt in het Verenigd Koninkrijk en Nieuw-Zeeland veel toegepast. In Nederland wordt niet of nauwelijks gevaccineerd (beschikbaar onder Reg NL 9827), ondanks het belang van *Toxoplasma* als oorzaak van abortus bij schapen (30% van de geaborteerde lammeren die in 2004 en 2005 bij de GD werden onderzocht was positief voor *Toxoplasma*, pers. comm. 2010 Piet Vellema, GD). Het is de vraag of het voor de Nederlandse schapenhouders een bewuste keuze is het vaccin niet te gebruiken, of dat dit slechts een gevolg is van onbekendheid. Wel kleven er een aantal nadelen aan het vaccin. In de UK zijn er regelmatig problemen met de beschikbaarheid. Dit kan zijn ten gevolge van productieproblemen (het vaccin moet steeds opnieuw worden gekweekt op cellen) of transport- en houdbaarheidsproblemen (transport en opslag vindt plaats bij -140°C, dan is het vaccin 21 maanden houdbaar, na ontdooien is de houdbaarheid slechts 10 dagen in de koelkast en na oplossen is de houdbaarheid zelfs maar 2 uur bij 2-8°C). Een ander nadeel is dat de levende *Toxoplasma* parasieten in het vaccin potentieel gevaarlijk zijn voor de mens. Dit is vooral een risico bij het toedienen en het wordt zwangere vrouwen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mensen met immuunsuppressie dan ook ontraden dit te doen.

2.2.2.2 Decontaminatie van vlees

Naast het voorkómen van infectie bij de consumptiedieren, is de andere optie om transmissie via vlees aan te pakken, het besmette vlees weer veilig te maken door de *Toxoplasma* weefselcysten in het vlees te doden. Dat kan door **invriezen** (gedurende minimaal 2 dagen bij -12°C (Kijlstra and Jongert, 2008)),

doorstraling (effectieve doses variërend van 0,3 tot 0,7 kGy zijn gerapporteerd (bijv. Dubey and Thayer, 1994; Song et al., 1993)), en **behandeling van vlees onder druk** van minimaal 300MPa (Lindsay et al., 2006). Acceptatie door de consument kan voor alle drie de behandelingen een probleem zijn vanwege eventuele effecten op kleur, structuur en smaak. Bovendien vergen doorstraling en hoge drukbehandeling aparte toestemmingen volgens de EU-wetgeving. Gamma doorstraling is alleen toegestaan voor producten op de positieve lijst (Richtlijn 1999/2/EC en 1999/3/EC) of producten met een specifieke nationale toestemming. Onder hoge druk gepasteuriseerde producten moeten worden geautoriseerd als nieuw voedselproduct volgens richtlijn EC 258/97. Invriezen lijkt dus de makkelijkst toepasbare optie. Wat dat betreft is op dit moment een tegengestelde ontwikkeling gaande: import van vlees, met name rundvlees, uit bijvoorbeeld Zuid-Amerika gebeurt niet meer ingevroren, maar vacuümverpakt of onder gas bij temperaturen rond het nulpunt. Hierdoor worden eventueel aanwezige *Toxoplasma* parasieten in het vlees niet geïnactiveerd. Op deze manier zou de blootstelling aan *Toxoplasma* kunnen toenemen. Bovendien zijn in deze landen meer-virulente *Toxoplasma* typen in omloop (Gilbert et al., 2008; Ferreira et al., 2011).

Het is mogelijk de maatregelen te beperken tot gerichte decontaminatie van hoog risicovlees, zoals

- a. vlees bestemd voor rauwe/onvoldoende verhitte consumptie,
- b. vlees van *Toxoplasma* positieve dieren,
- c. vlees van dieren van *Toxoplasma* positieve bedrijven, of,
- d. in het geval van varkens (eventueel ook pluimvee), vlees van dieren met buitenuitloop.

Decontaminatiemaatregelen zijn ook makkelijk toe te passen op wild of bijvoorbeeld paardenvlees voor rauwe consumptie.

Opsporen van positieve bedrijven (c) kan zoals beschreven in de voorgaande paragraaf (Preventie van infectie consumptiedieren). Om individuele infectieuze dieren (b) op te sporen kan voor varkens en schapen een serologische test gebruikt worden. Voor deze diersoorten is een goede correlatie tussen de aanwezigheid van antilichamen en weefselcysten aangetoond (Dubey et al., 2008; Gamble et al., 2005; Opsteegh et al., 2010). Voor rund is die correlatie er niet: serologisch negatieve dieren blijken juist vaker positief in de PCR (waarmee het DNA van de parasiet aangetoond wordt) (Opsteegh et al., 2011c). Runderen zouden dus met PCR getest moeten worden, maar dat is bewerkelijk en kostbaar. Wat betreft rundvlees is het waarschijnlijk effectiever om al het rundvlees of alleen vlees bedoeld voor rauwe of onvoldoende verhitte consumptie (a) te decontamineren.

2.2.3 *Bestrijding van Toxoplasma oöcysten besmetting van het milieu*

Uitscheiding van oöcysten door katten staat aan het begin van alle transmissie naar de mens: oöcysten zijn direct infectieus, maar kunnen ook na opname door onze consumptiedieren leiden tot via vlees overgedragen infecties. Ondanks dat transmissie van kat naar mens vaak indirect gebeurt kwam uit de Pienter studies het hebben van katten gedurende de 5 jaar voorafgaande aan de bloedafname als risicofactor naar voren bij volwassenen (Pienter 1: OR 1,2 (95 % CI 1,1-1,4) (Kortbeek et al., 2004) en Pienter 2 OR 1,4 (95 % CI 1,2-1,6) (Hofhuis et al., 2011)).

De hoeveelheid oöcysten in het milieu is afhankelijk van:

- a. de grootte van de kattenpopulatie,

- b. de incidentie van *Toxoplasma* infecties bij de kat,
- c. het aantal uitgescheiden oöcysten per geïnfecteerde kat,
- d. de fractie infectieuze oöcysten die in de omgeving terecht komt op een manier dat mensen of consumptiedieren eraan blootgesteld worden, en
- e. de overleving van de oöcysten.

De mogelijkheden ter preventie volgen hieruit, maar het aantal oöcysten dat een geïnfecteerde kat uitscheidt en de overleving van oöcysten in het milieu zijn niet direct te beïnvloeden en worden daarom verder niet behandeld. Mogelijk kan in de toekomst het aantal uitgescheiden oöcysten wel verlaagd worden door vaccinatie. Wat betreft de overleving van oöcysten in het milieu is het van belang te beseffen dat klimaatsveranderingen (toename in blootstelling aan vorst of UV geeft afdoding en toename van vocht en warmte geeft meer overleving) hierop van invloed kunnen zijn.

2.2.3.1 Verkleinen van de kattenpopulatie

In 2006 werden er naar schatting 3.3 miljoen katten als huisdier gehouden in Nederland (Raad voor Dierenaangelegenheden, 2006). Er zijn geen gegevens over zwervkatten beschikbaar. Dat er ook ongewenste gehouden katten zijn is duidelijk uit de cijfers van de dierenasiels: jaarlijks worden naar schatting 50.000 katten opgevangen.

Beperking van de kattenpopulatie kan door **katteneigenaren te overtuigen niet te fokken en hun kat voor de eerste krolsheid te laten castreren**. Ook is het mogelijk de **bestaande zwervkattenpopulaties aan te pakken**. De toegepaste methoden zijn jacht op katten en het vangen van zwervkatten die na castratie (ook vroegcastratie op 6-8 weken leeftijd) weer worden vrijgelaten (Trap-Neuter-Return). De effectiviteit van deze maatregelen is moeilijk in te schatten.

2.2.3.2 Preventie van infectie bij de kat

Uit het onderzoek in 2010 (Opsteegh et al., 2012) blijkt dat **jagen en het voeren van rauw vlees** de enige risicofactoren voor infectie bij de kat zijn waarop de eigenaar invloed heeft. De seroprevalentie van *Toxoplasma* bij de geteste katten was 18,2%. Dit percentage zou naar 11,8% dalen wanneer jagen totaal zou worden voorkomen, en naar 16,7% wanneer het voeren van rauw vlees totaal zou worden voorkomen. Wat deze dalingen betekenen voor het aantal humane infecties is niet direct af te leiden. Ook katten met een zwervverleden hadden meer kans positief te zijn voor *Toxoplasma*.

Aangezien er beïnvloedbare risicofactoren zijn biedt **voorlichting van katteneigenaren** mogelijkheden, maar dit heeft als nadeel dat het moeilijk zal zijn alle katteneigenaren te bereiken, en dat het vervolgens voor de katteneigenaren moeilijk is het jaaggedrag van hun kat te beïnvloeden. Uiteraard kan jagen wel voorkómen worden door de kat binnen te houden, maar waarschijnlijk is dit voor veel eigenaren niet gewenst. Omdat toegang tot buiten zelf geen risicofactor is voor *Toxoplasma* infectie, zouden andere maatregelen die jagen voorkomen mogelijk even effectief zijn in het verminderen van de kans op een *Toxoplasma* infectie voor de kat. Mogelijke maatregelen zijn:

- het aanbinden van een bel (Nelson et al., 2005; Ruxton et al., 2002; Woods et al., 2003),
- de kat 's nachts binnenhouden (Robertson, 1998; Woods et al., 2003)
- rauw vlees voeren (N.B. in verband met het risico op *Toxoplasma* infectie alleen na invriezen!) (Robertson, 1998).
- halsbandjes met een pieptoon (Nelson et al., 2005) en

- de nieuwste uitvinding is de CatBib®; een slabbetje dat het jagen bemoeilijkt (Calver et al., 2007).

Voor geen van deze maatregelen is onderzocht of ze een effect hebben op de prevalentie van *Toxoplasma* infecties bij katten.

Vaccineren van de kat zou voor de eigenaar makkelijker zijn dan proberen het gedrag te beïnvloeden. Er is op dit moment geen vaccin beschikbaar. Het eerste succesvolle experiment werd al beschreven in 1991: Door kittens te vaccineren met een gemuteerde stam van *Toxoplasma* (T-263; een stam die zelf geen oöcystenuitscheiding veroorzaakt) werd oöcysten uitscheiding na challenge infectie bij 31 van de 37 kittens voorkomen (Frenkel et al., 1991). Later werd aangetoond dat het vaccineren met T-263 van de katten op een varkensbedrijf de *Toxoplasma* prevalentie bij de vleesvarkens verlaagt, maar bij muizen en zeugen was de daling niet statistisch significant (Mateus-Pinilla et al., 1999). Toch is het (nog) niet op de markt gebracht. Aan dit vaccin kleven nadelen vergelijkbaar met die voor Toxovax®: Ook hier gaat het om een levend zoönotisch agens en is bewaring in vloeibare stikstof noodzakelijk. Bovendien is de productie van dit vaccin nog lastiger omdat het wordt vermeerderd in muizen.

Ook als een goed vaccin beschikbaar is zou het lastig kunnen zijn een hoge vaccinatiegraad te bereiken. Hoewel 74% van de katteneigenaren in de studie van 2010 bereid was 2 euro of meer te betalen voor vaccinatie van hun kat (Opsteegh et al., 2012) is de vaccinatiegraad (tegen de diverse kattenziekten) op dit moment laag: in Nederland wordt naar schatting 20-35% van de katten gevaccineerd (pers. comm. 2010 Jacqueline Poot, Intervet en Herman Egberink, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht).

2.2.3.3 Mogelijkheden oöcysten uit het milieu te houden

Oöcysten zijn zeer resistent tegen allerlei omgevingsfactoren en blijven lang infectieus aanwezig (experimenteel tot wel 18 maanden (Frenkel et al., 1975)). Daarom is het van belang te voorkomen dat oöcysten in het milieu terecht komen. Dit kan **door het gebruik van de kattenbak te stimuleren of door specifieke risicoground vrij te houden van katten**, bijvoorbeeld door zandbakken af te dekken en katten te weren uit moestuinen.

Meer gebruik van de kattenbak betekent mogelijk meer kans dat de eigenaar geïnfecteerd raakt bij het schoonmaken, maar dit risico is tot een minimum te beperken door dit dagelijks te doen, handschoenen te dragen en de handen goed te wassen. Vervolgens kan **de inhoud van de kattenbak het beste worden weggegooid bij het huisvuil** omdat dit afval zeker voldoende wordt verhit om de oöcysten te doden. Voor de verwerking van GFT-afval zijn verschillende methoden in gebruik en, ook al is de kerntemperatuur in alle gevallen hoog genoeg, het is denkbaar dat niet alle oöcysten hieraan worden blootgesteld. Weggooien op de eigen composthoop is niet wenselijk in verband met besmetting van de (moes)tuin. Door kattenfeces door het toilet te spoelen kunnen oöcysten in het oppervlaktewater terecht komen.

Van de katteneigenaren die deelnamen aan het onderzoek in 2010 had 90% een kattenbak beschikbaar, maar slechts 40% van de katten gebruikte de bak regelmatig (Opsteegh et al., 2012). Toename van het gebruik van de kattenbak lijkt dus vooral te moeten komen uit het stimuleren van de kat, maar mogelijkheden hiertoe zijn onduidelijk en verschillen mogelijk per kat. Het ligt voor de hand dat het vaker binnen houden van de kat en het zorgen voor een schone bak een bijdrage zouden moeten kunnen leveren aan het gebruik van de

kattenbak. Omdat de eigenaren die deelnamen aan het onderzoek in 2010 geen willekeurige steekproef uit de Nederlandse bevolking vormen is het mogelijk toch de moeite waard **eigenaren aan te sporen tot aanschaf van een kattenbak en ze bewust te maken van het feit dat kattenontlasting in de tuin ook een gezondheidsrisico met zich meebrengt.**

3 Beoordeling van de bestrijdingsopties

3.1 Effectiviteit en termijn

De in het voorgaande hoofdstuk genoemde bestrijdingsopties staan samengevat in Tabel 3.1. Voor de verschillende opties staan de transmissieroute waarop de maatregelen zijn gericht, de verwachte effectiviteit, de zekerheid van deze effectiviteitsschatting, de termijn waarop de maatregel is in te zetten, de termijn waarop een effect van invoering van de maatregel te merken zal zijn als daling in de ziektelast door *Toxoplasma*, en de specifieke knelpunten opgesomd. Er zijn twee belangrijke aanpassingen in de bestrijdingsopties ten opzichte van de opsomming in het voorgaande hoofdstuk:

1. In het geval van de kat zijn een aantal opties uit het voorgaande hoofdstuk samengevoegd, omdat deze allemaal via voorlichting van de katteneigenaar bewerkstelligd worden. De voorlichting aan de eigenaar omvat het advies de kat tijdig te laten castreren ter beperking van de kattenpopulatie, jagen te bemoeilijken en geen rauw vlees te voeren om de kans op infectie voor de kat te beperken, en gebruik van de kattenbak te stimuleren om de uitscheiding van oöcysten in het milieu te verminderen.

2. Waar invriezen genoemd wordt in Tabel 3.1 en in de hierna in het kwantitatief risicoschattingsmodel doorgerekende opties (Tabel 3.2) kan dit vervangen worden door doorstraling of hogedruk pasteurisatie. Zolang deze methoden worden uitgevoerd op een manier die 100% effectief *Toxoplasma* inactieveert is de keuze tussen deze methoden afhankelijk van afwegingen die buiten het bestek van dit advies vallen (bijv. acceptatie door de consument).

Uit Tabel 3.1 wordt duidelijk dat het invriezen van vlees en het vaccineren van katten het meest effectief lijken. Daarbij heeft het invriezen van vlees het voordeel dat het snel inzetbaar is, terwijl katten vaccinatie het voordeel heeft dat alle transmissie wordt aangepakt en dus op lange termijn de cyclus zal doorbreken, waarbij ook besmetting van consumptiedieren en dus overdracht via vlees wordt voorkomen. Hoe effectief de maatregelen gericht op transmissie via vlees zijn, wordt aan de hand van het kwantitatief risicoschattingsmodel verder gekwantificeerd.

3.2 Doorrekenen van enkele bestrijdingsopties

In 2010/2011 is een kwantitatief risicoschattingsmodel voor *Toxoplasma* infecties via vlees opgezet (Opsteegh et al., 2011a). Met dit model kan een schatting worden gemaakt van het aantal infecties uit verschillende vleesproducten en het relatieve belang van de verschillende rund-, schaa- en varkensvleesproducten. In dit model is de milieuroute niet opgenomen, omdat hiervoor de data ontbreken. Het is dus niet mogelijk de effecten van maatregelen gericht op de oöcystenuitscheiding door katten door te rekenen.

Met het basismodel wordt voorspeld dat er jaarlijks 2,8 miljoen mensen waaronder 26.359 zwangere vrouwen geïnfecteerd raken. Dit is een minimaal twintigvoudige overschatting ten opzichte van de schatting op basis van serologische screening op IgM antilichamen bij pasgeborenen (Kortbeek et al., 2009). De oorzaak hiervoor is een gebrek aan goede data en daardoor de noodzaak aannamen te doen voor de berekeningen in het model. Dit geeft onzekerheid over de resultaten. Uit het huidige model komt bijvoorbeeld

rundvlees als een van de meest belangrijke bronnen van infectie naar voren (volgens het basismodel verantwoordelijk voor 67,6% van de infecties), maar de berekeningen zijn gebaseerd op prevalentiegegevens uit één studie op basis van DNA detectie (Opsteegh et al., 2011c). Om te voorkomen dat op basis van de resultaten uit het model de verkeerde maatregelen in gang worden gezet is het van groot belang om meer inzicht te krijgen in de waarde van gebruikte data door uitgebreider onderzoek (zie ook sectie 4.2).

In dit advies gebruiken we hetzelfde model voor het doorrekenen van de effectiviteit van verschillende maatregelen die transmissie via vlees moeten voorkomen, omdat dit model beter dan ooit de mogelijkheid geeft het relatieve belang van de verschillende bronnen te beoordelen, maar het kent wel een aantal beperkingen:

1. Dezelfde aannamen en beperkingen in de data spelen ook nu een rol en de berekende percentages daling van aantal infecties zijn dus gebaseerd op een model waarvan bekend is dat het een **overschatting** van het totaal aantal infecties geeft.
2. Ook dient gerealiseerd te worden dat bijv. invriezen van al het vlees alle transmissie via vlees stopt en dus een daling van 100% geeft in dit model, maar dat er in dit geval nog steeds infecties via oöcysten mogelijk zijn. Dat geldt natuurlijk ook voor alle andere hier aangegeven opties, de percentages geven dus **alleen de daling van de via vlees overgedragen infecties** weer. Het belang van via vlees overgedragen infecties ten opzichte van via oöcysten overgedragen infecties is in Nederland niet duidelijk, maar loopt in andere Europese landen uiteen van 30 tot 63% (Cook et al., 2000).

We hebben ervoor gekozen het effect van de volgende bestrijdingsopties door te rekenen in het model:

- Risicobeheersing op schapen- en varkenshouderijen of vaccinatie van deze diersoorten
 - waarbij de prevalentie van infectie bij beide diersoorten naar 0% daalt
 - en, omdat complete eliminatie van *Toxoplasma* infecties bij schape en varken waarschijnlijk niet mogelijk is, een scenario waarbij de prevalentie van infectie bij beide diersoorten met 50% daalt (dus: prevalentie schape 26,6%, lam 8,9% en het gewogen gemiddelde voor conventionele en biologische varkens 0,24%).
- Invriezen van vlees
 - van alle rauw te consumeren vleesproducten (in het model zijn dit: cervelaat, salami, filet américain, runderrookvlees, Suçuk droge Turkse worst, bacon, ontbijtspek, rauwe ham, theeworst)
 - van al het vlees van besmette dieren (dus ook rund) met een test sensitiviteit (of kans op detectie voor een positief dier) van 80%
 - van al het rundvlees
 - van al het varkensvlees van biologische of scharrelbedrijven

Het doorrekenen van risicobeheersing op het bedrijf is beperkt tot schapen- en varkenshouderijen. Runderbedrijven worden niet meegenomen in de berekeningen, ondanks het feit dat rundvlees uit de QMRA als belangrijkste bron naar voren kwam. Deze keuze berust op het feit dat de prevalentie van infectie bij het rund laag is (2%) en mogelijk alleen uit recent-geïnfecteerde dieren bestaat (Opsteegh et al. 2011c). Het verlagen van de infectiedruk betekent dat dieren gemiddeld later in hun leven de infectie oplopen. Voor schapen en varkens (die geïnfecteerd blijven) betekent dit dat er op slachtleefijd minder

geïnfekteerde dieren zijn, maar voor runderen betekent het verhogen van de leeftijd bij eerste infectie mogelijk dat het aantal recent-geïnfekteerde dieren op slachtrijpe leeftijd toeneemt. Bovendien is de prevalentie bij het rund al laag (2%), is binnenhouden vaak niet gewenst, en zelfs wanneer de dieren worden binnen gehouden, is infectie vanuit het ruwvoer niet uit te sluiten.

De resultaten staan weergegeven in Tabel 3.2. Het invriezen van al het vlees van positieve dieren (detectie 80%) geeft een reductie van het voorspelde aantal humane infecties van 80%, invriezen van al het rundvlees geeft een reductie van 68%, en invriezen van alle rauw te consumeren vleesproducten geeft een reductie van 41%. Van de verschillende scenario's zijn dit de drie die het grootste effect geven. Daarbij dient opgemerkt te worden dat het effect van het invriezen van vlees van positieve dieren duidelijk afhangt van de kans dat een positief dier gedetecteerd wordt, en het is maar de vraag of een detectiekans van 80% haalbaar is. Het effect van risicobeheersing op schapen- en varkenshouderijen is niet erg groot, omdat de meeste voorspelde infecties aan rundvlees zijn toe te schrijven en deze door deze maatregel niet beïnvloed worden.

3.3 Effect van de bestrijdingsopties op andere ziekteverwekkers

De aangegeven interventieopties kunnen ook effect hebben op de transmissie van andere ziekteverwekkers. Het heeft de voorkeur deze effecten mee te nemen bij de keuze voor een bepaalde optie. Een gedetailleerde bespreking van de effecten van de verschillende opties op andere ziekteverwekkers valt buiten het bestek van dit advies, maar in het algemeen kan gezegd worden dat voorlichting wat betreft verhitten van vlees ook de incidentie van bijv. *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* STEC, *Hepatitis E* virus en *Trichinella spiralis* zal verlagen. Maar infecties die door kruiscontaminatie of contaminatie van vlees door de bereider ontstaan, zullen niet helemaal worden voorkomen. Het invriezen van vlees zal een effect hebben op de andere via vlees overgedragen parasieten (*Trichinella spiralis*, *Taenia saginata*), maar niet of nauwelijks op de bacteriën en virussen. Reductie van de prevalentie van *Toxoplasma* bij onze consumptiedieren door het verlagen van de blootstelling, en in het bijzonder het binnenhouden van dieren, zal ook de kans op infectie met *Trichinella spiralis*, en mogelijk *Salmonella* en *Campylobacter* doen dalen. Het aanpakken van *Toxoplasma* uitscheiding door katten heeft uiteraard geen effect op een van de andere via vlees overgedragen ziekteverwekkers, maar zou, wanneer de preventie gebeurt door voorlichting, samen kunnen gaan met voorlichting ter preventie van *Toxocara* omgevingsbesmetting door katten.

Tabel 3.1 *Overzicht van de bestrijdingsopties wat betreft de transmissieroute naar de mens, de effectiviteit wat betreft verlaging van de ziektelast, de zekerheid van dit effect, de (on)mogelijkheid deze maatregel op korte termijn in te voeren, de termijn waarop een effect is te verwachten, en specifieke overige knelpunten.*

	Optie	Gericht op transmissieroute	Gezondheidswinst	Snel inzetbaar	Termijn effect	Knelpunt
1	Prenatale screening en therapie	Congenitaal	Beperkt tot reductie van afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel	Nee, middellange termijn want vergt veel organisatie	Direct	Er is geen gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep naar de effectiviteit van therapie uitgevoerd Hoge kosten door meerdere monsterafnames; ongerustheid zwangeren
2	Neonatale screening en therapie	Congenitaal	Afhankelijk van het effect van therapie	Nee, middellange termijn want vergt veel organisatie	Direct	Geen RCT effectiviteit neonatale therapie en duur therapie
3	Voorlichting zwangeren	Congenitaal	Afhankelijk van inspanning en het opvolgen van de adviezen	Ja	Direct	Bereik doelgroep; taal en cultuur verschillen. Beschikbaar voorlichtingsmateriaal. Training nodig van professionals
4	Voorlichting algemeen	Alle	Waarschijnlijk beperkt en afhankelijk van inspanning en navolging	Ja	Direct	Zie 3.
5	Risicobeheersing schapen- en varkenshouderijen	Vlees	Beperkt	Ja	Direct	Schaap en varken mogelijk niet de belangrijkste bronnen van humane infectie. Afhankelijk van de kosten weerstand bij de veehouders

6	Vaccinatie schapen en varkens	Vlees	Beperkt	Nee, afhankelijk van werkzaamheid Toxovax® middellange of lange termijn	Direct	Zie 5.
7	Invriezen al het vlees	Vlees	Groot binnen de vleesroute	Ja	Direct	Acceptatie door de consument, bereidheid tot uitvoering bij industrie; concurrentiepositie
8	Invriezen rauw te consumeren vlees	Vlees	Groot binnen de vleesroute	Ja	Direct	Zie 7, maar in mindere mate.
9	Invriezen vlees positieve dieren	Vlees	Groot binnen de vleesroute	Nee, middellange termijn want vergt opzetten van detectie	Direct	Sensitiviteit detectie methode; (hoge) kosten detectie
10	Beperken zwerfkatten populatie	Alle	Beperkt	Nee, middellange termijn, vergt organisatie en jacht vergt provinciale aanwijzing art 67 Flora- en Faunawet	Vertraagd, oöcysten blijven lang in het milieu aanwezig	Afhankelijk van gekozen methode, bij jacht waarschijnlijk weerstand dierenbeschermingsorganisaties; Zwerfkatten populatie is slechts van relatief belang op totale kattenpopulatie.
11	Voorlichting katteneigenaar	Alle	Beperkt	Ja	Vertraagd; Zie 10	Het gedrag van de kat moeilijk is te beïnvloeden door de eigenaar

12	Kattenvaccinatie	Alle	Groot	Nee, lange termijn want er is geen vaccin op de markt	Vertraagd, zie 10	Hoge vaccinatiegraad nodig, Katteneigenaar mogelijk niet bereid hiervoor te betalen.
----	------------------	------	-------	---	-------------------	--

Tabel 3.2 Overzicht van het aantal voorspelde humane infecties en de relatieve bijdrage van de verschillende vleessoorten met het basis kwantitatief risicoschattingmodel ((Opsteegh et al. 2011a) en bijlage B2.5) en na invoering van de verschillende bestrijdingsopties gericht op het reduceren van de transmissie via vlees. Voor de verschillende bestrijdingsopties staat ook de procentuele afname van het aantal voorspelde infecties weergegeven

	Rundvlees	Rund/varken	Varkensvlees	Schaap/Lamsvlees	Totaal
Basismodel					
# infecties	1.904.204	199.944	316.469	395.070	2.815.686
Relatieve belang	67,6%	7,1%	11,2%	14,0%	100,0%
Prevalentie schaap en varken 0%					
# infecties	1.888.661	170.560	0	0	2.059.221
Relatieve belang	91,7%	8,3%	0,0%	0,0%	100,0%
% reductie	0,8%	14,7%	100,0%	100,0%	26,9%
Prevalentie schaap en varken 50% gereduceerd					
# infecties	1.871.770	176.015	158.870	197.911	2.404.565
Relatieve belang	77,8%	7,3%	6,6%	8,2%	100,0%
% reductie	1,7%	12,0%	49,8%	49,9%	14,6%
Invriezen van alle rauw te consumeren producten⁵					
# infecties	829.528	205.062	240.411	385.696	1.660.697
Relatieve belang	50,0%	12,3%	14,5%	23,2%	100,0%
% reductie	56,4%	-2,6%	24,0%	2,4%	41,0%
Invriezen van al het vlees van positieve dieren (detectie 80%)					
# infecties	386.706	39.737	63.383	78.763	568.589
Relatieve belang	68,0%	7,0%	11,1%	13,9%	100,0%
% reductie	79,7%	80,1%	80,0%	80,1%	79,8%

⁵ In het model gaat het om cervelaat, salami, filet américain, runderrookvlees, Suçuk droge Turkse worst, bacon, ontbijtspek, rauwe ham, theeworst

Invriezen van al het rundvlees

<i># infecties</i>	0	205.871	313.799	390.573	910.243
<i>Relatieve belang</i>	0,0%	22,6%	34,5%	42,9%	100,0%
<i>% reductie</i>	100,0%	-3,0%	0,8%	1,1%	67,7%

Invriezen al het biologisch en scharrelvarkensvlees

<i># infecties</i>	1.865.141	186.596	251.976	401.807	2.705.521
<i>Relatieve belang</i>	68,9%	6,9%	9,3%	14,9%	100,0%
<i>% reductie</i>	2,1%	6,7%	20,4%	-1,7%	3,9%

4 Conclusies en aanbevelingen

Het doel van dit beleidsadvies was het beantwoorden van de centrale vraag:

Welke maatregelen kunnen we nemen om de ziektelast door *Toxoplasma* infecties in Nederland te verminderen?

De verschillende mogelijkheden (screening en therapie zwangeren of pasgeborenen, en vermindering van transmissie via voorlichting of door reductie van het voorkomen van *Toxoplasma* in vlees of de omgeving) werden in dit advies beschreven en toegelicht. Uiteindelijk zal er een keuze gemaakt moeten worden tussen de verschillende mogelijkheden. Dergelijke keuzes worden bij voorkeur gebaseerd op uitgebreide kosten-effectiviteitsanalyses. Echter, de kosten van de verschillende opties vallen buiten het bestek van dit advies. Wat betreft effectiviteit kunnen er wel conclusies worden getrokken. Naast het berekenen van de kosten voor de meest effectieve opties, is aanvullend onderzoek aan te bevelen om de conclusies uit dit advies beter te onderbouwen.

4.1 Conclusies en advies

Uit Tabel 3.1 blijkt dat de effectiviteit van veel van de maatregelen onduidelijk of waarschijnlijk onvoldoende is. Uitzondering hierop vormen het invriezen van vlees en vaccinatie van katten. Omdat het testen van individuele dieren in het slachthuis veel organisatie vergt, en voor rund erg kostbaar is (vanwege de noodzaak van PCR) kan geconcludeerd worden dat het invriezen van vlees zonder de dieren vooraf te testen, maar eventueel wel beperkt tot de rauw te consumeren producten, op de korte termijn het meest effectief is. Volgens de berekeningen met het model is het invriezen van alle rundvlees effectiever (67,7%) dan het invriezen van alle rauw te consumeren producten (41,0%), maar omdat er onzekerheid bestaat over het belang van rundvlees (vooral omdat onduidelijk is of de gevonden prevalentie van 2% bij het rund een goede indicatie geeft van de prevalentie van infectieuze dieren), heeft wat ons betreft het **invriezen van alle rauw te consumeren producten** toch de voorkeur. Het importeren van (rund)vlees zonder effectieve koudebehandeling zou moeten worden vermeden als het om vlees uit Zuid-Amerika gaat.

Het nadeel van invriezen is dat op deze manier alleen de transmissie via vlees wordt aangepakt. Daarom is op de lange termijn meer te verwachten van **kattenvaccinatie** mits een hoge vaccinatiegraad bereikt wordt. Op die manier wordt zowel transmissie via vlees, als transmissie van de omgeving aangepakt. Technisch lijkt de ontwikkeling van een dergelijk vaccin mogelijk, experimenteel zijn tenslotte al goede resultaten verkregen. Het bereiken van een hoge vaccinstatus zal echter wel goede voorlichting en misschien (mede)financiering vanuit de overheid vergen.

Naast deze adviezen willen wij nogmaals benadrukken dat de **voorlichting aan zwangere vrouwen**, omdat zij een specifieke risicogroep vormen die al gebruik maakt van de gezondheidszorg, belangrijk blijft en om verbetering vraagt. Verbetering door de gebruikte communicatiemiddelen beter te laten aansluiten bij de doelgroep, door de voorlichting specifiek te richten op speciale doelgroepen (zoals allochtone zwangeren), en door het verbeteren van het kennisniveau van professionals.

4.2 Onzekerheden en suggesties voor vervolgonderzoek

Het is belangrijk dat gerealiseerd wordt, dat de berekeningen in het kwantitatief risicoschattingsmodel en het advies gebaseerd zijn op de huidige inzichten. Indien geen of onvoldoende data beschikbaar waren voor het risicoschattingsmodel, zijn data gebaseerd op een enkel onderzoek, of aannames gebruikt. Het is daarom ook van belang zich te realiseren dat de uitkomsten van de berekening kunnen veranderen, wanneer de ontbrekende data beschikbaar komen. De belangrijkste onzekerheden zijn:

1. Er is nog onzekerheid wat betreft de incidentie van congenitale toxoplasmose en de verschillende ziektebeelden. De studie uit 2006 betrof geanonimiseerde hielpriksetjes, en bevestiging van de resultaten door nader onderzoek bij de kinderen was niet mogelijk. Omdat de ziektelast ten gevolge van congenitale toxoplasmose de belangrijkste bijdrage levert aan de totale ziektelast ten gevolge van *Toxoplasma* infecties, en daarmee voor een belangrijk deel het inzetten van preventiemaatregelen rechtvaardigt, is het nodig om meer zekerheid te krijgen over deze cijfers. Daarbij dient rekening gehouden met een mogelijk effect van blootstelling aan meer virulente stammen door de import van vlees uit Zuid-Amerika zonder effectieve koudebehandeling. Onderzoeksvoorstel: Een prospectieve studie bij (een deel van) de kinderen die in één jaar geboren worden (onderzoek van anti-*Toxoplasma* IgM in hielpriksetjes van neonaten in één regio bijv. Zuid-Holland; positieve kinderen bevestigen door klinische onderzoeken)

2. De keuze voor uitbreiding van voorlichting aan zwangeren naar maatregelen gericht op preventie van infectie voor de gehele bevolking, is gebaseerd op berekeningen waarbij de **ziektelast voor verkregen toxoplasmose** hoog blijkt te zijn (1350 DALYs (Havelaar et al., 2012)). Voor de incidentie van oculaire toxoplasmose na een verkregen infectie werden data gebruikt uit internationale literatuur. Het is onbekend of deze van toepassing zijn op de Nederlandse situatie. Ook dient rekening gehouden te worden met potentiële blootstelling aan virulente stammen (die een hogere incidentie van oculaire toxoplasmose geven) via vleesimport, indien deze niet effectief wordt ingevroren. Wanneer verkregen toxoplasmose minder belangrijk is dan nu wordt geschat, is het mogelijk toch effectiever de preventiemaatregelen alleen op zwangere vrouwen te richten. Bovendien is een goede schatting van de totale ziektelast noodzakelijk voor een kosten-effectiviteitsanalyse ter bepaling van de meest effectieve optie en ter vergelijking met investering in andere strategieën ter verbetering van de volksgezondheid. Onderzoeksvoorstel: Een longitudinaal onderzoek naar oculaire laesies na een verkregen *Toxoplasma* infectie in Nederland. Dit in samenwerking met oogartsen.

3. Er vanuitgaande dat verkregen toxoplasmose inderdaad belangrijk is, en preventie dus voor de gehele bevolking van belang is, stellen wij voor de infectiedruk bij de bronnen van infectie (vlees en omgeving) aan te pakken. De mogelijkheden voor het aanpakken van overdracht via vlees (invriezen) zijn eenvoudiger en sneller toepasbaar, dan aanpak van de uitscheiding door de kat (vaccinatie). Of maatregelen gericht op de kat kosten-effectief zijn hangt dus vooral af van het **relatieve belang van de milieuroote ten opzichte van de overdracht via vlees**: Als verreweg de meeste infecties via vlees worden opgelopen is het waarschijnlijk niet erg kosten-effectief ook omgevingscontaminatie door de kat aan te pakken. Om meer inzicht te krijgen in het relatieve belang van de milieuroote zijn 3 verschillende onderzoeksvoorstellen mogelijk:

a. In 2011 is een serologische test gepubliceerd waarmee bij recent-geïnfecteerde mensen is te bepalen of de infectie werd opgelopen door opname van weefselcysten (vlees) of oöcysten (milieu) (Hill et al., 2011). Er dient onderzocht te worden of hiermee voor een steekproef van de Nederlandse bevolking bepaald kan worden hoe zij de infectie hebben opgelopen.

b. Een andere mogelijkheid is het uitbreiden van kwantitatief risicoschattingsmodel met de omgevingsroute. In dat geval zijn gegevens over de grootte van de kattenpopulatie, de fractie in de omgeving uitgescheiden oöcysten, de overleving van oöcysten, en een kwantitatieve inschatting van het contact van mensen met de omgeving noodzakelijk.

c. In de risico-factor analyses op basis van Pienter 1 en 2 werden sterke regionale verschillen in seroprevalentie gevonden, met de hoogste prevalentie in het noordwesten (in Pienter 1 en 2). Deze verschillen zijn nog niet verklaard. Onderzoeksvoorstel: risicofactor onderzoek in een hoog en laagendemische regio waarbij meer in detail eetgedrag en blootstelling aan milieu onderzocht wordt; dit zou bijdragen aan het inzicht in het belang van de verschillende bronnen van infectie.

Afhankelijk van de gekozen optie is het vervolgens belangrijk het effect van die maatregel op kleinere schaal vooraf te controleren.

4. Dit betekent dat in het geval van **decontaminatie de minimaal benodigde dosis** (vriestemperatuur en tijd, stralingsdosis en tijd, of druk en tijd) bepaald zou moeten worden (effectieve decontaminatie is mogelijk, maar er is onduidelijkheid over de minimale effectieve dosis in de internationale literatuur). Indien voor het specifiek invriezen van rundvlees wordt gekozen omdat dit als effectieve optie uit het risicoschattingsmodel komt, dient bedacht te worden dat het model is gebaseerd op de **aanname dat de 2% PCR positieve runderen infectieus zijn**. Dit is echter onzeker, het zou kunnen gaan om dode parasieten of tachyzoiten (een stadium van de parasiet dat oraal niet erg infectieus is). Uit de risico-factor analyse op basis van de Pienter 2 studie kwam de consumptie van rauw rundvlees niet als risico-factor naar voren. Voordat maatregelen gericht op rundvlees doorgevoerd worden is dus meer zekerheid nodig over het belang van rundvlees bij humane infecties. Onderzoeksvoorstel: 1. Voor een betrouwbare prevalentieschatting 500 tot 1000 runderen met PCR testen. 2. Bepalen of een positief PCR resultaat bij het rund indicatief is voor infectiviteit door vergelijking met muisproef (of nieuw te ontwikkelen test ter vervanging van de muisproef). Bovenstaand onderzoek kan ook in samenwerking met Europese partners worden uitgevoerd.

5. Als gekozen wordt voor kattenvaccinatie is vervolgonderzoek nodig naar **een goed vaccin voor katten**. Deze optie is alleen effectief wanneer veel katten op jonge leeftijd gevaccineerd worden. Onderzoeksvoorstel: a. De minimale benodigde effectiviteit (wat betreft reductie van oöcystenuitscheiding) bij een bepaalde vaccinatiegraad en de relatie tot infecties bij de mens bepalen door modellering. b. Door middel van marktonderzoek nagaan of een dergelijke vaccinatiegraad haalbaar is. c. Ontwikkeling van vaccin in samenwerking met farmaceutische industrie.

6. Voor het **verbeteren van de voorlichting aan zwangeren** is het nodig inzicht te verkrijgen in de effectiviteit van voorlichting door samenwerkig met sociale wetenschappers; verbeteren van communicatiemiddelen; verbeteren van de kennis met betrekking tot *Toxoplasma* gezondheidszorg professionals. Onderzoeksvoorstel: inventariseren welke voorlichtingsmiddelen er beschikbaar zijn en hoe deze de doelgroep bereikt (aparte aandacht voor allochtoon en autochtoon). Ontwikkeling van nieuw voorlichtingsmateriaal in samenwerking

met media. Ontwikkeling van programma voor professionals (bijvoorbeeld door e-learning modules).

4.3 Aanbevelingen

Voor de beantwoording van de vraag welke maatregelen genomen moeten worden om de ziektelast ten aanzien van *Toxoplasma* te reduceren stellen we gebaseerd op de huidige inzichten de volgende maatregelen voor:

1. Voorlichting aan zwangere vrouwen te verbeteren en de effectiviteit van de voorlichting te evalueren.
2. Invriezen van alle rauw te consumeren vleesproducten.
3. Vaccineren van katten als hier een vaccin voor beschikbaar komt.

Om de onzekerheden in de huidige kennis gebruikt voor dit advies te reduceren, dienen de volgende onderzoeksvragen te worden beantwoord:

Klopt de geschatte incidentie van congenitale toxoplasmose (2 per 1000) en wat zijn de klinische gevolgen van de bij geboorte asymptomatische infectie?

Wat is de incidentie van oogafwijkingen door verkregen toxoplasmose in Nederland, wat is het effect op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en hoe beïnvloeden deze gegevens de berekende ziektelast?

Wat is het relatieve belang van vleesgerelateerde infecties ten opzichte van milieugerelateerde infecties? Hoe zijn de regionale verschillen in seroprevalentie te verklaren?

Welke dosis (vriestemperatuur en tijd, stralingsdosis en tijd, of druk en tijd) is nodig om alle weefselcysten in vlees te doden?

Wat is de prevalentie van infectieuze *Toxoplasma* bij het rund?

Is het haalbaar met vaccinatie oöcystenuitscheiding door katten te voorkomen?

Is voorlichting effectief en op welke manier is voorlichting het meest effectief?

Wat is de omvang van de import van (rund)vlees uit Zuid-Amerika dat oningevroren wordt vervoerd en wat is het risico op een infectie met hoog virulente Zuid-Amerikaanse *Toxoplasma* stammen?

5 Bijlage: Onderzoeksresultaten 2007-2010

5.1 In het kort

Het onderzoek concentreerde zich op het relatieve belang van de verschillende bronnen van *Toxoplasma* infectie in Nederland. Eerst werd een nieuwe test om de aanwezigheid van *Toxoplasma* in vlees aan te tonen ontwikkeld (een test die ook nog eens dierproeven kan vervangen). Van de schapen bleek 27,8% positief voor *Toxoplasma*, terwijl de parasiet slechts bij 2 van de 100 koeien kon worden aangetoond. Voor varkens was al bekend dat het aantal *Toxoplasma*-infecties samenhangt met het type huisvesting: worden de varkens altijd binnen gehouden dan raken de dieren zelden geïnfecteerd (0,4%), maar met buitenuitloop kan dit oplopen tot 5,6%. In hoeverre de verschillende consumptiedieren een rol spelen als bron van infectie voor de mens hangt echter ook af van de geconsumeerde hoeveelheden en de bereiding (invriezen en goed verhitten doden de parasiet). Om die reden werden consumptie- en bereidingsgegevens geïntegreerd met de nieuwe (schaap en rund) en beschikbare (varkens) gegevens over *Toxoplasma* bij dieren in een kwantitatief risicoschattingmodel. Daaruit blijkt dat rundvlees mogelijk de belangrijkste bron van infectie is voor de Nederlandse bevolking. Bovendien was 40% van de voorspelde infecties toe te schrijven aan rauwe vleesproducten (bijv. filet américain).

Omdat alleen katten *Toxoplasma* in het milieu kunnen uitscheiden werden ook de risicofactoren voor infectie bij deze dieren bestudeerd. Infectie bij katten kan worden voorkomen door ze geen rauw vlees te voeren en de mogelijkheden tot jagen te beperken.

5.2 Samenvatting

Het onderzoek in 2007-2010 was gericht op het beantwoorden van de vraag: **“Wat zijn de belangrijkste bronnen van *T. gondii* infectie voor de Nederlandse bevolking?”** Om deze vraag te beantwoorden werd het voorkomen van *T. gondii* infectie bij verschillende diersoorten bestudeerd.

5.2.1 MC-PCR

Eerst werd een **nieuwe kwantitatieve techniek voor het aantonen van weefselcysten** ontwikkeld. De methode:

- is gebaseerd op het aantonen van het DNA van de parasiet met behulp van kwantitatieve PCR.
- is geschikt voor het testen van monsters van 100 gram zodat, bij een positief dier, de kans dat er zich een weefselcyste in het monster bevindt groot is. (Bij PCR-methoden is het gangbaar dat een klein monster (ca. 0,1 gram) wordt getest terwijl er vaak slechts 1 of 2 weefselcysten per 100 gram aanwezig zijn.)
- isoleert het DNA van *T. gondii* selectief op basis van de unieke nucleotiden-volgorde met magnetische bolletjes. Dit is nodig omdat DNA extractie van een monster van 100 gram resulteert in een DNA isolaat wat voornamelijk DNA van de gastheer en weinig DNA van *T. gondii* bevat. Gastheer DNA verstoort de PCR-reactie die bedoeld is om *T. gondii* aan te tonen.
- kan *T. gondii* aantonen wanneer minimaal 230 parasieten per 100 gram vlees aanwezig zijn. Aangezien oudere weefselcysten vaak honderden tot duizenden parasieten bevatten is de aanwezigheid van één weefselcyste meestal voldoende.

- heeft een gevoeligheid vergelijkbaar met die van de muizenproef. Dit bleek in een vergelijkingsonderzoek met vlees van 4 experimenteel geïnfecteerde varkens.
- kan *Toxoplasma* aantonen in op natuurlijke wijze geïnfecteerde schapen (wat werd onderzocht door ze te testen op de aanwezigheid van antilichamen tegen *T. gondii*).

Het is dus een methode die gevoelig genoeg is om muizenproeven te vervangen, en heeft als voordeel dat het ook inzicht geeft in de concentratie van *T. gondii* in het vlees.

5.2.2 Seroprevalentie schapen

Omdat de detectie van *T. gondii* met de nieuwe PCR methode goed overeenkwam met het aantonen van antilichamen tegen *T. gondii* bij schapen, werd vervolgens het voorkomen van *T. gondii* bij schapen onderzocht met behulp van een serologische test, in dit geval een ELISA.

Resultaten:

- De seroprevalentie was hoog (27,8%) en significant hoger bij schapen ouder dan 1 jaar dus vormt de consumptie van onvoldoende verhit lams- en met name schapenvlees mogelijk een belangrijke bron van infectie voor de mens.
- De seroprevalentie was significant hoger in de provincies Utrecht en Gelderland. Dit suggereert dat er regionale verschillen zijn in besmetting van de omgeving, maar regionale verschillen in bedrijfsmanagement (waardoor de schapen in deze provincies bijvoorbeeld meer buiten komen) konden niet worden uitgesloten.

Omdat er slechts enkele sera beschikbaar waren van bekend positieve en negatieve schapen kon de beste afkapwaarde voor de ELISA niet op de gangbare manier worden vastgesteld. In plaats daarvan werden de met ELISA verkregen OD-waarden log-getransformeerd en uitgezet in een frequentieverdeling. Vervolgens werd mathematisch het best passende mengsel van twee normaal verdelingen (één voor de *T. gondii* positieve en één voor de *T. gondii* negatieve schapen) gezocht. De prevalentie werd vervolgens direct geschat uit de verhouding tussen de twee verdelingen. Daarnaast kan op basis van de verkregen verdelingen, voor iedere mogelijke afkapwaarde worden bepaald welk de deel van de positieve dieren ook positief uit de test zou komen (de sensitiviteit van de test) en welk deel van de negatieve dieren ook als negatief uit de test zou komen (de specificiteit van de test). De op deze manier verkregen sensitiviteit en specificiteit werden vervolgens vergeleken met de sensitiviteit en specificiteit verkregen door de test met behulp van Bayesiaanse statistiek te vergelijken met drie commerciële testen. De geschatte testeigenschappen bleken goed overeen te komen en het binaire mengsel-model is dus geschikt voor dit gebruik.

5.2.3 Prevalentie runderen

Voor runderen was vooraf duidelijk dat de relatie tussen aanwezigheid van antilichamen en parasieten niet sterk is. Daarom werd in deze studie eerst veel aandacht besteedt aan het ontwikkelen van een betrouwbare ELISA voor het aantonen van antilichamen en vervolgens een vergelijking gemaakt tussen de resultaten verkregen met ELISA en de nieuwe gevoelige PCR methode.

Resultaten:

- Het verloop in de tijd liet zien dat 24 van 27 kalveren antilichamen tegen *T. gondii* ontwikkelden.

- De resultaten voor de steekproef van de Nederlandse runderpopulatie waren moeilijk te interpreteren want het mengsel-model paste niet goed op de frequentie-verdeling van de log-getransformeerde OD-waarden.
- In de ELISA werd kruisreactiviteit en aspecifieke binding waargenomen.
- De seroprevalenties verkregen met het mengsel-model en met een afkapwaarde gebaseerd op het verloop van de OD-waarden bij de kalveren kwamen niet met elkaar overeen.
- De ELISA resultaten waren slecht te vergelijken met die van een andere serologische test, de MAT (een agglutinatie test).
- Alleen twee seronegatieve runderen (zowel ELISA als MAT) testten positief in de PCR.

Mogelijk is alleen bij recent geïnfecteerde dieren (nog geen hoge antilichaamtiter) de concentratie parasieten hoog genoeg voor detectie met behulp van PCR. Er werd eerder door anderen gesuggereerd dat runderen hun infectie met *T. gondii* kunnen klaren en dit zou zowel de problemen met het ontwikkelen van een voldoende onderscheidende serologische test (antilichaamtiters nemen geleidelijk weer af) als het feit dat alleen seronegatieve dieren positief werden bevonden in de PCR (het klaren gebeurt waarschijnlijk tegelijkertijd of dankzij het ontwikkelen van de antilichaamrespons) kunnen verklaren. In ieder geval kan geconcludeerd worden dat de **seroprevalentie bij runderen geen goede indicatie geeft van het aantal dieren dat infectieuze parasieten** bij zich draagt. Of dit wel geldt voor de PCR prevalentie moet nog blijken, omdat mogelijk dode of niet-infectieuze parasieten werden aangetoond.

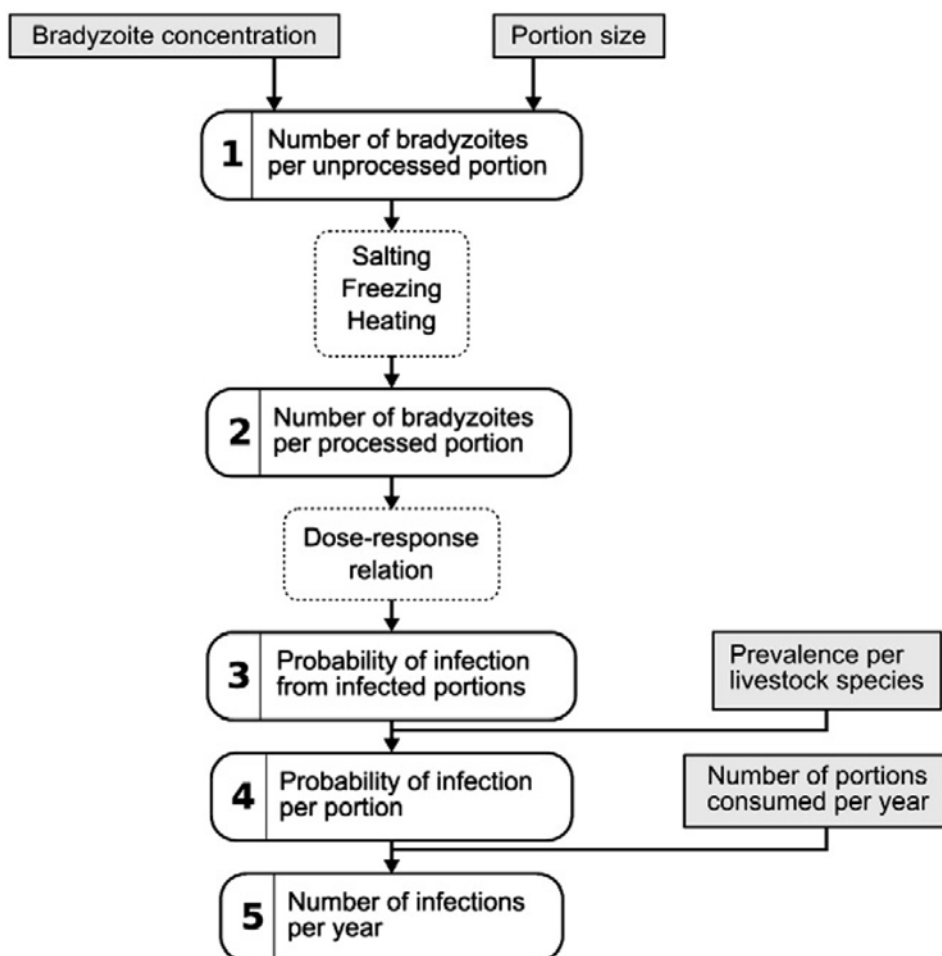
5.2.4 Seroprevalentie wilde zwijnen

De seroprevalentie bij **wilde zwijnen** in Nederland werd onderzocht omdat het een indicatie geeft van de omgevingscontaminatie met *T. gondii* en ook wild zwijn is een mogelijke bron van infectie voor de mens. De **seroprevalentie bleek hoog (24,4%) en gelijk voor de twee gebieden (de Roerstreek en de Veluwe) en de twee jaren (2002/2003 en 2007)** wat suggereert dat de omgevingsbesmetting homogeen en stabiel is. Verder werd een uitbreiding van het binaire mengsel-model beschreven, die het mogelijk maakt de seroprevalentie per leeftijdscategorie te schatten. Door de parameters (gemiddelde en standaard deviatie) behorende bij de twee verdelingen die passen aan de frequentie-distributie van de OD-waarden voor alle dieren vast te houden, en alleen de mengparameter (die de verhouding tussen de twee verdelingen aangeeft) per leeftijdsgroep opnieuw te schatten, wordt een directe schatting van de werkelijke seroprevalentie voor die groep verkregen (correctie voor de sensitiviteit en specificiteit van de test is op die manier overbodig). Voor de wilde zwijnen vertoonde de grafiek waarin deze seroprevalenties waren uitgezet tegen de gemiddelde leeftijden van de groepen **een zeer snelle stijging van de prevalentie tot ongeveer 10 maanden oud, waarna deze stabiliseerde op ongeveer 35%**. Aan dit verloop werden vervolgens verschillende compartimentele infectiemodellen (waarbij dieren bijvoorbeeld een transitie van gevoelig voor infectie, naar geïnfecteerd, naar resistent kunnen doormaken) gepast. Een model waarin een dier alleen van gevoelig voor infectie naar geïnfecteerd kan, en dus vervolgens levenslang geïnfecteerd blijft (zoals voor *T. gondii* infecties in veel dieren wordt aangenomen) paste niet goed aan dit verloop. Een model waarin een dier weer opnieuw gevoelig voor infectie kan worden (in het model betekent dit dat het dier weer seronegatief kan worden) paste veel beter. Als het stabiliseren van de prevalentie inderdaad komt doordat dieren weer seronegatief worden heeft dit belangrijke gevolgen. Het betekent dat een seronegatief testresultaat niet uitsluit dat het dier ooit geïnfecteerd is

geweest, en als het verlies van antilichamen gepaard gaat met verlies van de weefselcysten betekent het dat wilde zwijnen in staat zijn hun infectie te klaren. Aan de andere kant, als dieren seronegatief kunnen worden zonder dat de weefselcysten verdwijnen, betekent het dat ook seronegatieve zwijnen infectieus kunnen zijn. Vervolgstudies waarin wilde zwijnen op verschillende tijden na infectie worden getest met behulp van serologie en PCR moeten uitwijzen welk mechanisme daadwerkelijk aan het stabiliseren van de seroprevalentie ten grondslag ligt.

5.2.5 *Kwantitatieve risicoschatting*

De prevalentie bij rund, schaap en varken, de concentratiegegevens over *Toxoplasma* in vlees, vleesconsumptie- en bereidingsgegevens, en data uit overlevingsexperimenten met *T. gondii* werden gebruikt voor een kwantitatieve microbiële risicoschatting (QMRA) (Figuur 5.1). Het model wordt gebruikt om de relatieve bijdrage van de verschillende consumptiedieren aan *T. gondii* infecties bij de Nederlandse bevolking te schatten. Er waren onduidelijkheden in de data die werden gebruikt om het model op te zetten en het aantal voorspelde infecties bij mensen lag minimaal 20 keer hoger dan de schatting op basis van het aantal gevallen van congenitale toxoplasmose bij pasgeborenen. Desondanks benadrukken de resultaten het belang van het advies om vlees voldoende te verhitten: **40% van de voorspelde infecties was toe te schrijven aan onverhitte producten en de gevoeligheidsanalyse liet zien dat vooral de verhittingstemperatuur effect had op het aantal voorspelde infecties. Ook blijkt dat rundvlees, zelfs wanneer *T. gondii* slechts bij een beperkt deel van de runderen voorkomt, een belangrijke bron van infectie kan vormen.** Dit komt omdat rundvlees vaak onvoldoende of onverhit wordt gegeten. Om die reden is het extra belangrijk uit te zoeken of de met PCR-aangetoonde *T. gondii* bij runderen inderdaad infectieus is. Andere aanbevelingen om het model te verbeteren zijn: verzamel de gegevens over de overleving van *T. gondii* gedurende de bereiding door de bereiding door consumenten beter na te bootsen en verzamel product-specifieke verhittingsgegevens, onderzoek het effect van het mengen van vlees van verschillende dieren (voor bijvoorbeeld gehakt) aan de hand van gebruikte partijgroottes, en verzamel een schatting van het aandeel producten dat ingevroren was voordat het verkocht werd. Wanneer deze data beschikbaar komen en het model daarmee is aangepast, kan het model de beslissingen wat betreft *T. gondii* preventiestrategieën ondersteunen.



Figuur 5.1 Schematische weergave van het QMRA model

5.2.6 Seroprevalentie en risicofactoren katten

Tot slot zijn de seroprevalentie van en risicofactoren voor *T. gondii* infectie bij de eindgastheer, de kat, bestudeerd. Als eindgastheer spelen katten een belangrijke rol in de epidemiologie van *T. gondii* en daarom zouden maatregelen gericht op het voorkómen van infectie bij de kat erg effectief kunnen zijn in het verminderen van zowel het aantal oöcyste- als het aantal weefselcyste-gebonden infecties bij de mens.

Resultaten:

- Van 450 katten werd een serummonster getest en 18,2% bleek seropositief na analyse van de resultaten met behulp van het binaire mengsel-model.
- Jagen en het voeren van rauw vlees werden geïdentificeerd als risicofactoren die een mogelijk aangrijpingspunt zijn voor preventiemaatregelen.
- Toegang naar buiten was geen significante risicofactor wanneer het geobserveerde jaaggedrag al was opgenomen in het model. Dit betekent dat, als het mogelijk is het jaaggedrag te beperken zonder de kat binnen op te sluiten, dit mogelijk even effectief zou zijn ter voorkoming van *T. gondii* infectie bij de kat.

Voor het analyseren van deze gegevens is het binaire mengsel-model verder uitgebreid: De verdelingen worden gebruikt om voor iedere individuele kat een 'kans op positief' te berekenen. Deze testuitslag is informatiever dan positief of negatief op basis van een afkapwaarde, omdat rekening wordt gehouden met de sensitiviteit en specificiteit van de test. Risicofactor analyse op basis van deze resultaten geeft minder kans op misclassificatie van de testuitslag. In het geval van de kattenstudie zijn deze data gebruikt om de verschillen in de prevalentie per risicofactor te berekenen met behulp van een lineair regressie model zodat gecorrigeerd werd voor de andere risicofactoren.

Dankwoord

Met dank aan Arie Havelaar, Yvonne van Duynhoven, Arjen van de Giessen, Marleen Kraaij, Mirjam Kretschmar en Roel Coutinho voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

Literatuur

- Benard, A., Petersen, E., Salamon, R., Chene, G., Gilbert, R., Salmi, L.R., 2008, Survey of European Programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. *Eurosurveillance* 13, 18834.
- Buxton, D., Thomson, K., Maley, S., Wright, S., Bos, H.J., 1991, Vaccination of sheep with a live incomplete strain (S48) of *Toxoplasma gondii* and their immunity to challenge when pregnant. *Vet Rec* 129, 89-93.
- Calver, M., Thomas, S., Bradley, S., McCutcheon, H., 2007, Reducing the rate of predation on wildlife by pet cats: The efficacy and practicability of collar-mounted pounce protectors. *Biological Conservation* 137, 341-348.
- Commodaro, A.G., Belfort, R.N., Rizzo, L.V., Muccioli, C., Silveira, C., Burnier, M.N., Jr., Belfort, R., Jr., 2009, Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104, 345-350.
- Conyn-van Spaendonck, M.A.E., 1991. Prevention of congenital toxoplasmosis in The Netherlands. Erasmus Univeristy, Rotterdam,
- Cook, A.J., Gilbert, R.E., Buffolano, W., Zufferey, J., Petersen, E., Jenum, P.A., Foulon, W., Semprini, A.E., Dunn, D.T., 2000, Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *Bmj* 321, 142-147.
- Cortina-Borja, M., Tan, H.K., Wallon, M., Paul, M., Prusa, A., Buffolano, W., Malm, G., Salt, A., Freeman, K., Petersen, E., Gilbert, R.E., for The European Multicentre Study on Congenital, T., 2010, Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 7, e1000351.
- Derouin, F., Pelloux, H., 2008, Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 14, 1089-1101.
- Di Mario, S., Basevi, V., Gagliotti, C., Spettoli, D., Gori, G., D'Amico, R., Magrini, N., 2009, Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006171.
- Dubey, J.P., Sundar, N., Hill, D., Velmurugan, G.V., Bandini, L.A., Kwok, O.C., Majumdar, D., Su, C., 2008, High prevalence and abundant atypical genotypes of *Toxoplasma gondii* isolated from lambs destined for human consumption in the USA. *Int J Parasitol* 38, 999-1006.
- Dubey, J.P., Thayer, D.W., 1994, Killing of different strains of *Toxoplasma gondii* tissue cysts by irradiation under defined conditions. *J Parasitol* 80, 764-767.
- Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., Petersen, E., Peckham, C., Gilbert, R., 1999, Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 353, 1829-1833.
- Ferreira, I.M., Vidal, J.E., de Mattos, C. de C., de Mattos, L.C., Qu, D., Su, C., Pereira-Chiocola, V.L., 2011, *Toxoplasma gondii* isolates: multilocus RFLP-PCR genotyping from human patients in Sao Paulo State, Brazil identified distinct genotypes. *Exp Parasitol* 129, 190-5.
- Freeman, K., Tan, H.K., Prusa, A., Petersen, E., Buffolano, W., Malm, G., Cortina-Borja, M., Gilbert, R., 2008, Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics* 121, e1215-1222.
- Frenkel, J.K., Pfeifferkorn, E.R., Smith, D.D., Fishback, J.L., 1991, Prospective vaccine prepared from a new mutant of *Toxoplasma gondii* for use in cats. *Am J Vet Res* 52, 759-763.

- Frenkel, J.K., Ruiz, A., Chinchilla, M., 1975, Soil survival of toxoplasma oocysts in Kansas and Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg* 24, 439-443.
- Fricker-Hidalgo, H., Bulabois, C.E., Brenier-Pinchart, M.P., Hamidfar, R., Garban, F., Brion, J.P., Timsit, J.F., Cahn, J.Y., Pelloux, H., 2009, Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin Infect Dis* 48, e9-e15.
- Gamble, H.R., Dubey, J.P., Lambillotte, D.N., 2005, Comparison of a commercial ELISA with the modified agglutination test for detection of *Toxoplasma* infection in the domestic pig. *Vet Parasitol* 128, 177-181.
- Gilbert, R., Dunn, D., Wallon, M., Hayde, M., Prusa, A., Lebech, M., Kortbeek, T., Peyron, F., Pollak, A., Petersen, E., 2001, Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 127, 113-120.
- Gilbert, R.E., Freeman, K., Lago, E.G., Bahia-Oliveira, L.M., Tan, H.K., Wallon, M., Buffolano, W., Stanford, M.R., Petersen, E., 2008, Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2, e277.
- Gollub, E.L., Leroy, V., Gilbert, R., Chene, G., Wallon, M., 2008, Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136, 137-145.
- Hartley, W.J., Marshall, S.C., 1957, Toxoplasmosis as a cause of ovine perinatal mortality *N Z Vet J* 5, 119-124.
- Havelaar, A.H., Haagsma, J.A., Mangen, M.J., Kemmeren, J.M., Verhoef, L.P.B., Vijgen, S.M.C., Wilson, M., Friesema, I.H.M., Kortbeek, L.M., Van Duynhoven, Y.T.H.P., van Pelt, W., 2012, Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands, 2009. *Int J Food Microbiol* doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2012.03.029
- Havelaar, A.H., Kemmeren, J.M., Kortbeek, L.M., 2007, Disease burden of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 44, 1467-1474.
- Havelaar, A.H., van Rosse, F., Bucura, C., Toetenel, M.A., Haagsma, J.A., Kurowicka, D., Heesterbeek, J.A.P., Speybroeck, N., Langelaar, M.F.M., van der Giessen, J.W.B., Cooke, R.M., Braks, M.A.B., 2010, Prioritizing emerging zoonoses in the Netherlands. *PLoS ONE* 5, e13965
- Hill, D., Coss, C., Dubey, J.P., Wroblewski, K., Sautter, M., Hosten, T., Munoz-Zanzi, C., Mui, E., Withers, S., Boyer, K., Hermes, G., Coyne, J., Jagdis, F., Burnett, A., McLeod, P., Morton, H., Robinson, D., McLeod, R., ToxoplasmosisStudyGroup, 2011, Identification of a Sporozoite-Specific Antigen from *Toxoplasma Gondii*. *J Parasitol* 97, 328-337.
- Hofhuis, A., Kortbeek, L.M. 2006. *Toxoplasma* registratie in Nederland, RIVM, ed. (Bilthoven, RIVM).
- Hofhuis, A., Van Duynhoven, Y.T.P.H., Casparie, M.K., Kortbeek, L.M., 2007, Intra-uteriene vruchtdood en perinatale sterfte door congenitale toxoplasmose in Nederland *Infectieziekten Bulletin* 18, 344-347.
- Hofhuis, A., van Pelt, W., van Duynhoven, Y.T., Nijhuis, C.D., Mollema, L., van der Klis, F.R., Havelaar, A.H., Kortbeek, L.M., 2011, Decreased prevalence and age-specific risk factors for *Toxoplasma gondii* IgG antibodies in The Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007. *Epidemiol Infect* 139, 530-538.
- Innes, E.A., Bartley, P.M., Maley, S., Katzer, F., Buxton, D., 2009, Veterinary vaccines against *Toxoplasma gondii*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104, 246-251.

- Jongert, E., Melkebeek, V., De Craeye, S., Dewit, J., Verhelst, D., Cox, E., 2008, An enhanced GRA1-GRA7 cocktail DNA vaccine primes anti-Toxoplasma immune responses in pigs. *Vaccine* 26, 1025-1031.
- Kijlstra, A., Eissen, O.A., Cornelissen, J., Munniksmas, K., Eijck, I., Kortbeek, T., 2004, Toxoplasma gondii infection in animal-friendly pig production systems. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45, 3165-3169.
- Kijlstra, A., Jongert, E., 2008, Toxoplasma-safe meat: close to reality? *Trends Parasitol.*
- Kortbeek, L.M., De Melker, H.E., Veldhuijzen, I.K., Conyn-Van Spaendonck, M.A., 2004, Population-based Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 132, 839-845.
- Kortbeek, L.M., Hofhuis, A., Nijhuis, C.D.M., Havelaar, A.H., 2009, Congenital toxoplasmosis and DALYs in the Netherlands. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104, 370-373.
- Lindsay, D.S., Collins, M.V., Holliman, D., Flick, G.J., Dubey, J.P., 2006, Effects of high-pressure processing on Toxoplasma gondii tissue cysts in ground pork. *J Parasitol* 92, 195-196.
- Mateus-Pinilla, N.E., Dubey, J.P., Choromanski, L., Weigel, R.M., 1999, A field trial of the effectiveness of a feline Toxoplasma gondii vaccine in reducing T. gondii exposure for swine. *J Parasitol* 85, 855-860.
- Meerburg, B.G., Van Riel, J.W., Cornelissen, J.B., Kijlstra, A., Mul, M.F., 2006, Cats and goat whey associated with Toxoplasma gondii infection in pigs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 6, 266-274.
- Nelson, S.H., Evans, A.D., Bradbury, R.B., 2005, The efficacy of collar-mounted devices in reducing the rate of predation of wildlife by domestic cats. *Applied Animal Behaviour Science* 94, 273-285.
- Opsteegh, M., Haveman, R., Swart, A.N., Mensink-Beerepoot, M.E., Hofhuis, A., Langelaar, M.F.M., van der Giessen, J.W.B., 2012, Seroprevalence and risk factors for Toxoplasma gondii infection in domestic cats in The Netherlands. *Prev Vet Med.*
- Opsteegh, M., Prickaerts, S., Frankena, K., Evers, E.G., 2011a, A quantitative microbial risk assessment for meatborne Toxoplasma gondii infection in The Netherlands. *International Journal of Food Microbiology* 150, 103-114.
- Opsteegh, M., Swart, A., Fonville, M., Dekkers, L., van der Giessen, J., 2011b, Age-Related Toxoplasma gondii Seroprevalence in Dutch Wild Boar Inconsistent with Lifelong Persistence of Antibodies. *PLoS ONE* 6, e16240.
- Opsteegh, M., Teunis, P., Mensink, M., Zuchner, L., Titilincu, A., Langelaar, M., Van der Giessen, J., 2010, Evaluation of ELISA test characteristics and estimation of Toxoplasma gondii seroprevalence in Dutch sheep using mixture models. *Preventive Veterinary Medicine* 96, 232-240.
- Opsteegh, M., Teunis, P., Zuchner, L., Koets, A., Langelaar, M., van der Giessen, J., 2011c, Low predictive value of seroprevalence of Toxoplasma gondii in cattle for detection of parasite DNA. *International Journal for Parasitology* 41, 343-354.
- Overgaauw, P.A.M., 1996, Effect of a government educational campaign in the Netherlands on awareness of Toxocara and toxocarosis. *Preventive Veterinary Medicine* 28, 165-174.
- Raad voor Dierenaangelegenheden, F.W.G. 2006. Gedeelde zorg: Feiten & Cijfers, p. 46.
- Robertson, I.D., 1998, Survey of predation by domestic cats. *Aust Vet J* 76, 551-554.

- Roser, D., Nielsen, H.V., Petersen, E., Saugmann-Jensen, P., Norgaard-Pedersen, P.B., 2010, Congenital toxoplasmosis-a report on the Danish neonatal screening programme 1999-2007. *J Inher Metab Dis*.
- Ruxton, G.D., Thomas, S., Wright, J.W., 2002, Bells reduce predation of wildlife by domestic cats (*Felis catus*). *Journal of Zoology* 256, 81-83.
- Song, C.C., Yuan, X.Z., Shen, L.Y., Gan, X.X., Ding, J.Z., 1993, The effect of cobalt-60 irradiation on the infectivity of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* 23, 89-93.
- Tan, H.K., Schmidt, D., Stanford, M., Tear-Fahnehjelm, K., Ferret, N., Salt, A., Gilbert, R., 2007, Risk of visual impairment in children with congenital toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 144, 648-653.
- Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., Gilbert, R., 2007, Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 369, 115-122.
- van der Giessen, J., Fonville, M., Bouwknegt, M., Langelaar, M., Vollema, A., 2007, Seroprevalence of *Trichinella spiralis* and *Toxoplasma gondii* in pigs from different housing systems in The Netherlands. *Vet Parasitol* 148 371-374.
- van Knapen, F., Franchimont, J.H., van der Lugt, G., 1982, Prevalence of antibodies to toxoplasma in farm animals in the Netherlands and its implication for meat inspection. *Vet Q* 4, 101-105.
- Villena, I., Ancelle, T., Delmas, C., Garcia, P., Brézin, A.P., Thulliez, P., Wallon, M., King, L., Goulet, V., 2010, Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Eurosurveillance* 15.
- Woods, M., McDonald, R.A., Harris, S., 2003, Predation of wildlife by domestic cats *Felis catus* in Great Britain. *Mammal Review* 33, 174-188.
- Yolken, R.H., Dickerson, F.B., Fuller Torrey, E., 2009, *Toxoplasma* and schizophrenia. *Parasite Immunol* 31, 706-715.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl