

Exanthemen diagnostiek & surveillance

Jeroen Kerkhof
Onderzoeksmedewerker IDS/VIR

Mazelen (MV)
Rodehond/rubella (RV)
Vijfde ziekte (B19V)



Disclosure belangen spreker

(Potentiële) belangenverstremgeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• nvt• nvt• nvt• nvt



- Doelstellingen
- Exantheem surveillance
- Exantheem algoritme
- Laboratorium diagnostiek RIVM
- Proteïn micro-array
- Resultaten exantheem surveillance
- Aandachtspunten
- Vragen



Doelstellingen

- Eliminatie van mazelen & rodehond in Europa en Nederland (2015)
 - Vaccinatiegraad \geq 94-95%
 - Betrouwbare diagnostische surveillance
- Differentiatie vijfde ziekte en rodehond
- Ontwikkelen minder invasieve diagnostiek methodes
 - Identificatie van een exantheem cluster verbeteren
 - Frequentere diagnostiek bij exantheem clusters d.m.v. laagdrempelige monster afnames

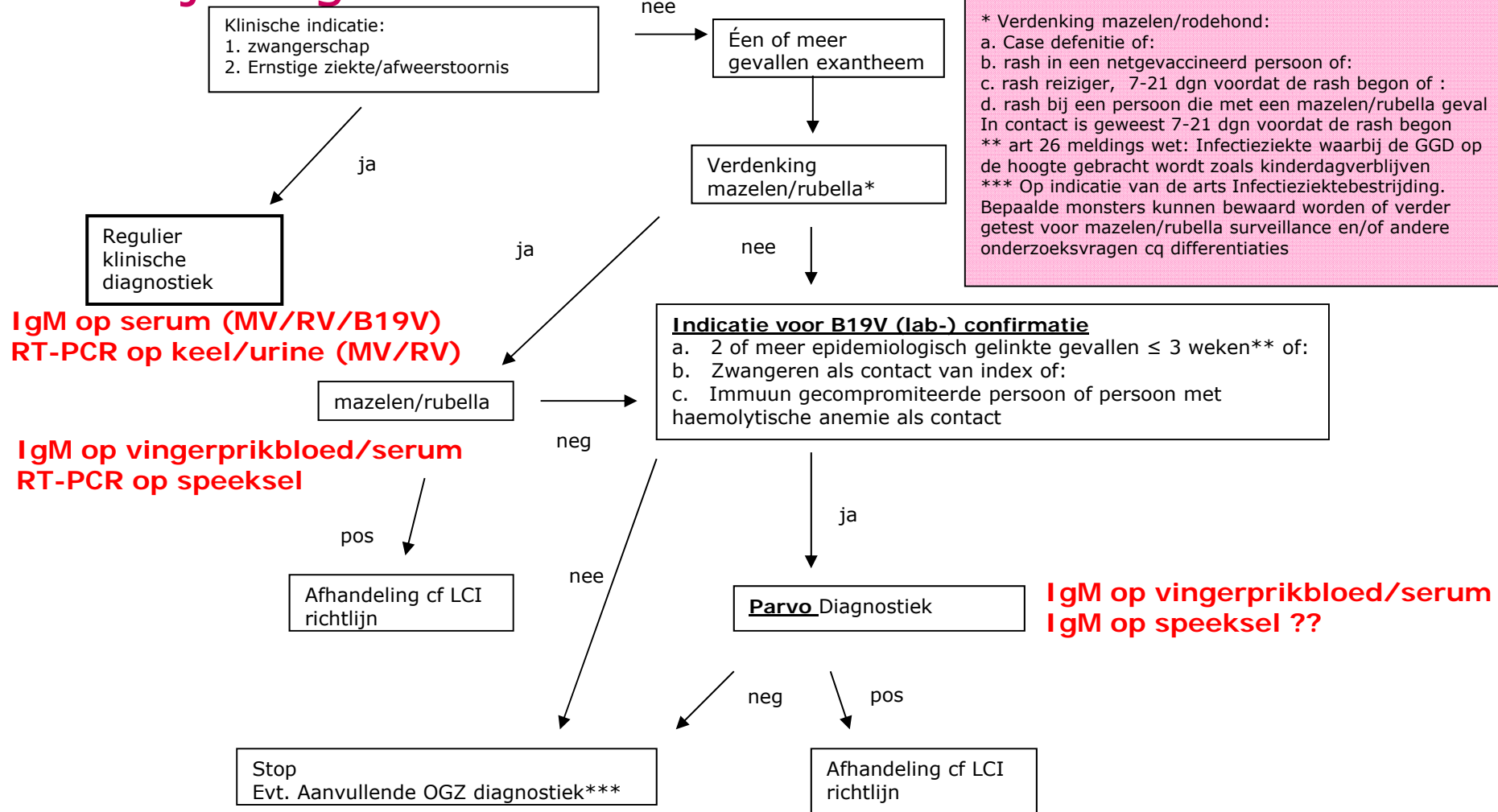


Exantheem surveillance

- Voor de helft gefinancierd vanuit het OGZ diagnostiek budget
- Diagnostiek op 3 verwekkers van exantheem
 - Mazelenvirus (mazelen)
 - > Voor deze ziekte is een eliminatiedoel, zeer besmettelijk, kan bij niet gevaccineerden en immuun gecompromiteerde personen ernstig ziekteverloop veroorzaken.
 - > Alle leeftijden vooral ongevaccineerden, eventueel vaccinfalen
 - Rubellavirus (Rodehond)
 - > Voor deze ziekte is een eliminatiedoel, gevaar bij zwangeren voor de ongeboren vrucht
 - > Alle leeftijden vooral ongevaccineerden
 - B19V (Vijfde ziekte)
 - > Gevaar bij zwangeren voor de ongeboren vrucht
 - > Met name in de leeftijds categorie 2-10 jaar



Vlekjesalgoritme





Laboratorium surveillance diagnostiek RIVM

- Niet bedoeld voor klinische indicaties van exantheem bij zwangeren en immuun gecompromiteerde personen
- Wel bedoeld voor solitaire of clustermeldingen die bij de GGD gemeld worden, vaak van kindercentra en scholen in het kader van art. 26 meldingen Wet publieke gezondheid.
 - > Aantal
 - > Snelle verspreiding
 - > Contact met zwangeren of immuun gecompromiteerde personen
- Als er bij exantheem besloten wordt om diagnostiek uit te voeren dan kan worden volstaan met afname van materiaal bij minimaal 2, bij voorkeur 3, personen dmv het exantheem pakket van het RIVM



Laboratorium surveillance diagnostiek

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Aanvraagformulier Exanthemen diagnostiek (versie 4 / 27 februari 2014)

Invullen en insturen met de klinische materialen in de onderzoeksvelop

GGD:
Aanvrager (arts/vpk):
Adres:
Postcode / plaatsnaam:

RIVM nummer:

Datum afname monsters:

Patiënt
Naam:
Adres:
Postcode en plaatsnaam:
Geslacht: M / V
Geboortedatum:

Naam school
Plaats school
Klas

Klinische diagnose (aankruisen)
 mazelen
 rubella
 vijfde ziekte (parvo)
 onbekend
 anders, nl:

Eerste ziektedag (datum)

Eerste dag vlekjes (datum)

Symptomen (omcirkelen)
Ja / nee exanthemateuze vlekjes
Ja / nee koorts,°C
Ja / nee conjunctivitis
Ja / nee neusverkouden
Ja / nee gezwollen hals- en/of nekklieren
Ja / nee hoesten
Ja / nee gewrichtspijn / artritis

Complicaties
Ja / nee pneumonie
Ja / nee otitis media
Ja / nee andere, nl:

Ziektenhuisopname:
Ja / nee

RIVM gevaccineerd? (aankruisen)
 ja, → aantal doses
→ datum laatste vacc.
 nee, reden:
 onbekend

Hoe werd de vaccinatiestatus geverifieerd?
 via vaccinatieboekje
 via RIVM-RCP Praeventis (antidministratie)
 anamnestic

Epidemiologie (aankruisen)
Wat is de mogelijke bron of plaats van besmetting? (meerdere antwoorden mogelijk)
 gezin
 school, (naam, plaats school)
 overig,

Zijn er gerelateerde ziektegevallen? Zo ja, hoeveel?
 Ja → hoeveel nee onbekend

Zijn er zwangers in de omgeving?
 Ja nee onbekend

Behoort de patiënt of ouders/verzorgers tot één van de volgende groepen? (meerdere antwoorden mogelijk)
 bevindelijk gereformeerden
 antroposofische levenshouding
 kritische houding t.o.v. vaccineren
 onbekend
 nee

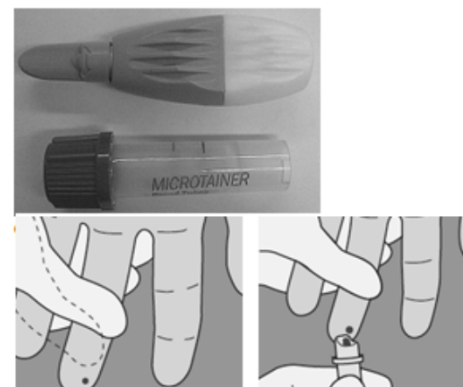
Is de patiënt in het buitenland geweest in de maand voorafgaand aan de eerste ziektedag?
 ja nee onbekend
→ zo ja, welk land?

→ zo ja, terugkomst in NL (datum):

Wordt elders laboratorium-onderzoek verricht?
ja / nee → zo ja, welke test:
→ zo ja, waar:

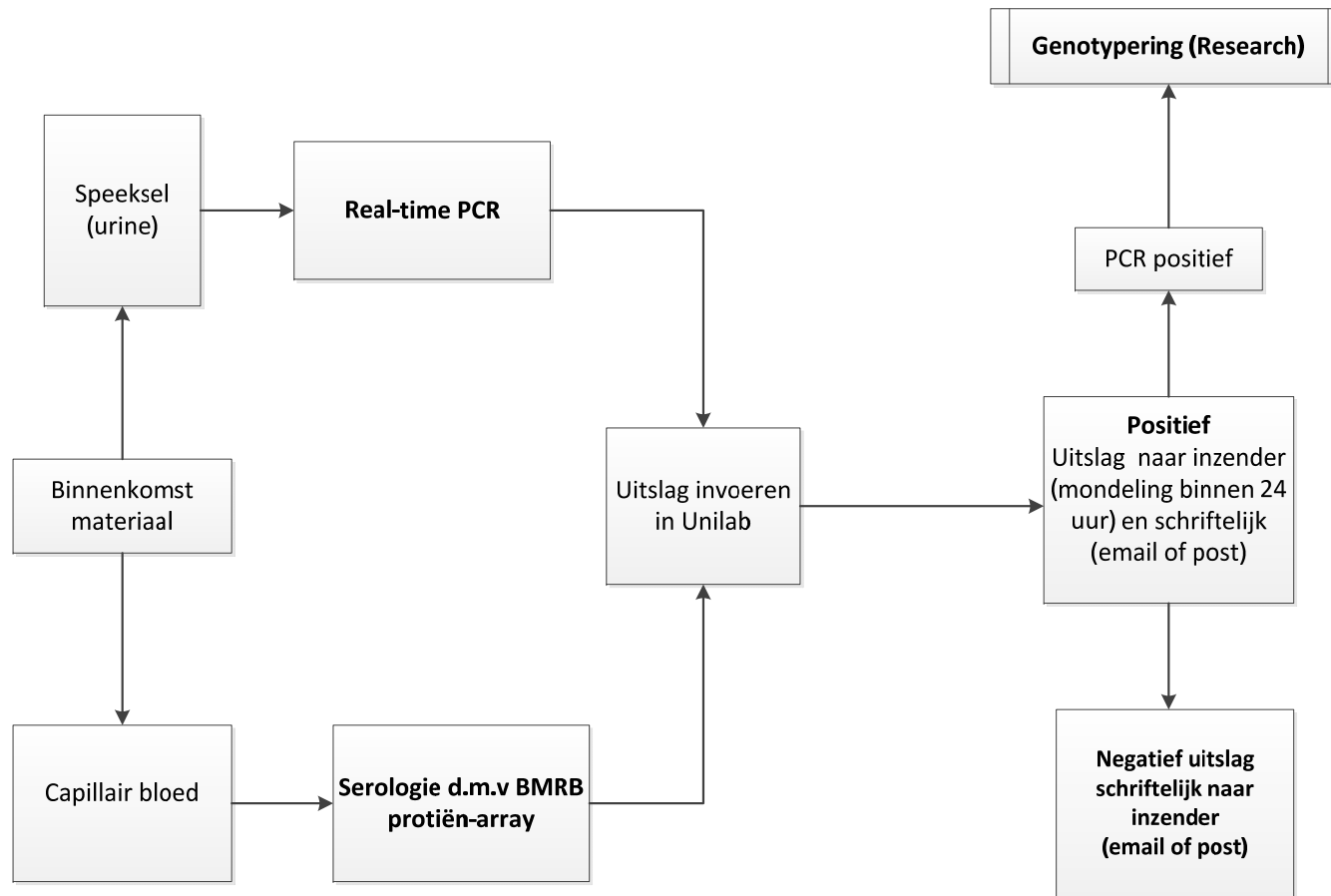
Inzending (aankruisen)
 Bloed: microtainer
 Speeksel Overig:

VIR-F305: Kruisen van het meerkostenkaartje kunnen anderszins worden gebruikt voor de behandeling van exanthematoos of voor evaluatie van nieuwe methoden. Indien de patiënt hiervoor maakt tegen die "oudere gebruik", dient u dit kenbaar te maken op dit formulier. Patiënt maakt bezwaar: ja





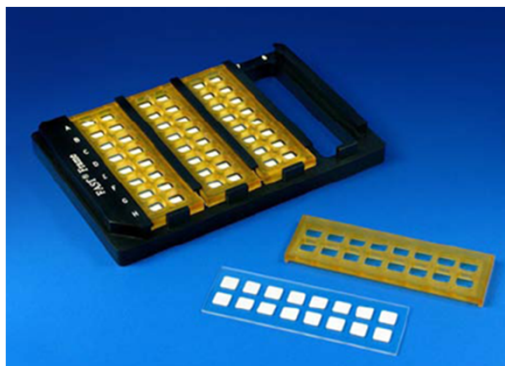
Routing diagnostiek



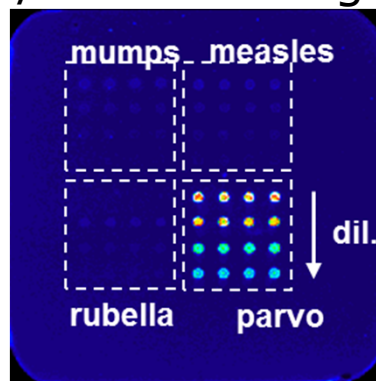
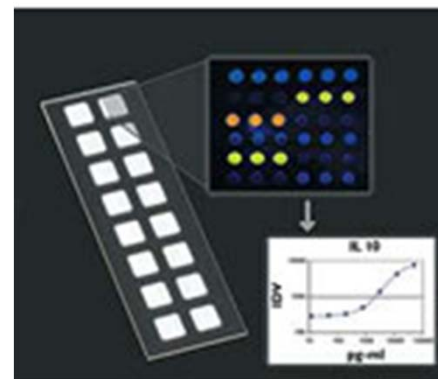
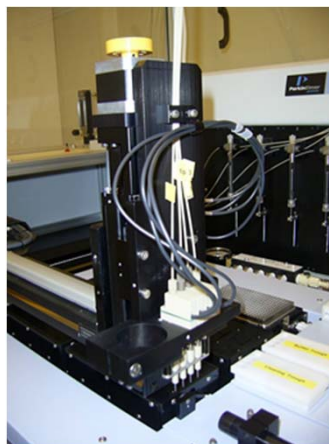


Bof, Mazelen, Rubella, B19V(BMRB)proteïn array(PA)

- Op het RIVM ontwikkelde IgM serologie tool
- Multiplex serologie bedoeld voor exantheem surveillance
- Weinig patiënten materiaal nodig, 1µl serum



- Nitrocellulose gecoate slides
- Lage input van antigeen
- Flexibel, kunnen nieuwe antigenen/virussen toegevoegd worden aan het bestaande format





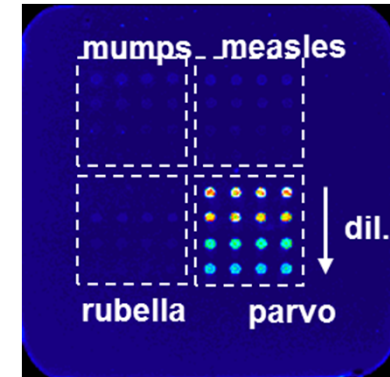
Gespotte eiwitten

- Bof -> Gezuiverd bof virus, Jerry Lynn strain, in house
- Mazelen -> Gezuiverd mazelen virus, Edmonston strain, in house
- Rubella -> Gezuiverd rubella virus, HPV-77 strain, GenWay
- B19V -> Recombinant VP2 B19 virus verkregen van Klaus Hedman Professor of Clinical Virology, Dept. Virology, University of Helsinki



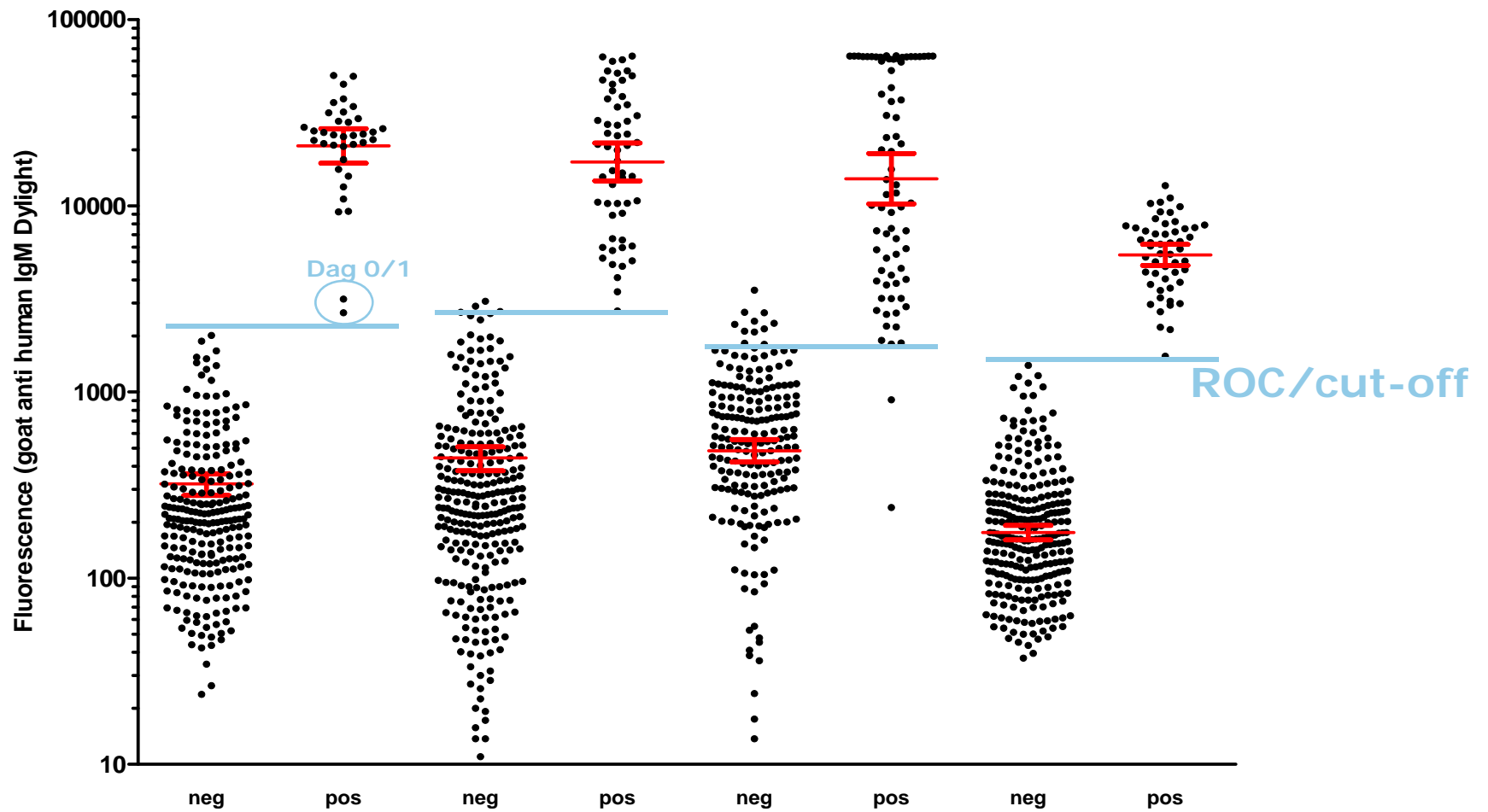
Validatie plan

- Positief/negatief IgM screening
- Verschillende antigeen concentraties
- ROC analyse om de sensitiviteit en specificiteit te berekenen
- Cut off criteria ontwikkelen dmv een "laag" positief standaard serum
- Klinische validatie; testen van serum samples van vlekjes casussen





ROC analyse





Validatie proteïn array (PA): afwijkingen

- 210 exantheem bloed monsters getest
 - Mazelen
 - > 5 monsters met grenswaarde: 3 RV+, 2 B19V+
 - Rubella
 - > 9 monsters negatief of grenswaarde: afname <3 dgn of > 26 dgn na rash
 - B19V
 - > 9 monsters kwamen niet overeen met een andere IgM test



Validatie BMRB PA

#	history	PA			
		MV	RV	MuV	B19V
1	Klinisch, 43 dagen na BMR1	+	+	-	-
2	Klinisch, 26 dagen na BMR1	+	+	+	-
3	2xMMR, Klinisch, PCR+	+	-	-	-
4	2xMMR, Klinisch, PCR+	+	-	-	-

- Sera is getest in 2 commerciële EIA's (Serion/Enzygnost):
 - Patiënt 1-> 2 keer IgM negatief
 - Patiënt 2-> 2 keer IgM equivocal
- *Van den Hoek et al. 2011, Eurosurveillance*



Conclusie validatie BMRB PA

- Mazelen
 - Goede sensitiviteit en specificiteit
 - Goede sensitiviteit voor IgM detectie bij gevaccineerde personen t.o.v. de EIA
- Rubella
 - Goede sensitiviteit en specificiteit
 - Mindere sensitiviteit met vroege en late monster afname, <3 dagen en >26 dagen na ontstaan van de rash, t.o.v. de EIA/PCR
- B19V
 - Voldoende sensitiviteit en specificiteit voor surveillance doeleinden



Voordelen van de BMRB PA

- Er is maar 1 μl serum nodig
- Het is een multiplex serologie tool
- Kruisreactiviteit kan makkelijk gezien worden zodat er geen vals positieve uitslagen gegenereerd worden
- Het meten van een vaccinatie gerelateerde IgM response
- Het sensitiever meten van een IgM response in gevaccineerde personen met een mazelen infectie



Door ontwikkelen van de BMRB PA

- IgM testen op speeksel
 - Pilot geeft nog geen goede resultaten
 - > Sensitiviteit van ongeveer 50%
 - > Maakt niet uit of het een vroege of late speeksel afname is
- Uitbreiden met meer antigenen



Resultaten exantheem surveillance

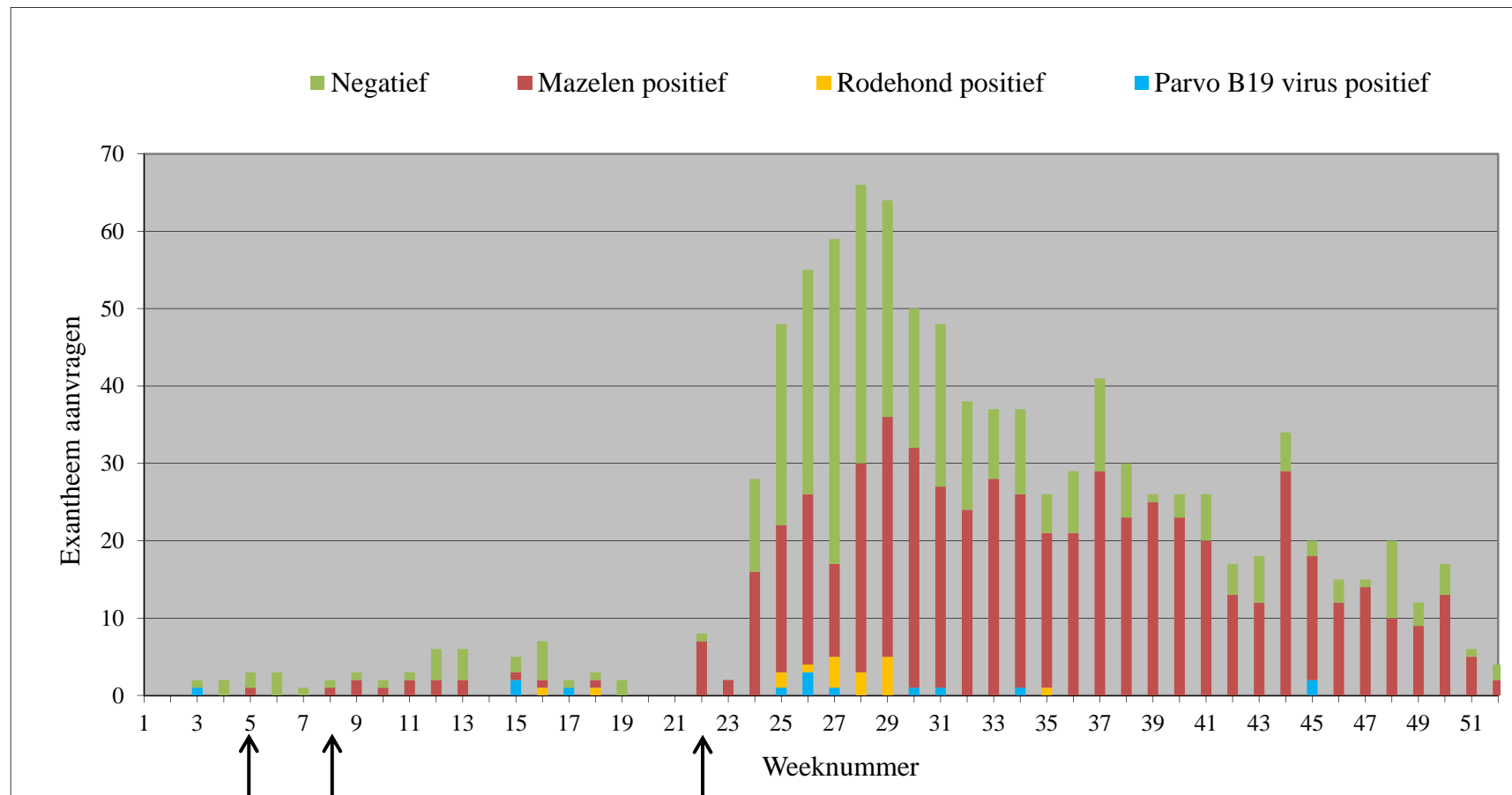
- 1019 diagnostiek aanvragen ingestuurd door de verschillende GGD'en (=74% van totale aanvragen GGD+lab)
 - 124 samples (68 inz.) in 2011 en 83 samples (31 inz.) in 2012
 - 604 samples (59%) waren positief voor mazelen, rubella of B19V

Monstertype	Test	GGD inzendingen	
		Aantal Monsters	Positief %
serum/vingerprikbloed	mazelen IgM	202	73 (36%)
	rodehond IgM		1 (0,5%)
	B19V IgM		14 (7%)
Speeksel	mazelen PCR	682	411 (60%)
	rodehond PCR		13 (2%)
KNM uitstrijk	mazelen PCR	4	1 (25%)
	rodehond PCR		0 (0%)
Urine	mazelen PCR	131	89 (68%)
	rodehond PCR		2 (1,5%)
Totaal		1019(74%)	604(59%)

- Sera parallel getest met speeksel/urine
 - 9 sera negatief, vroege afname < dag 3 na de rash
 - 3 sera negatief
- 2 speeksels negatief en sera positief, waarschijnlijk de vaccinatie respons

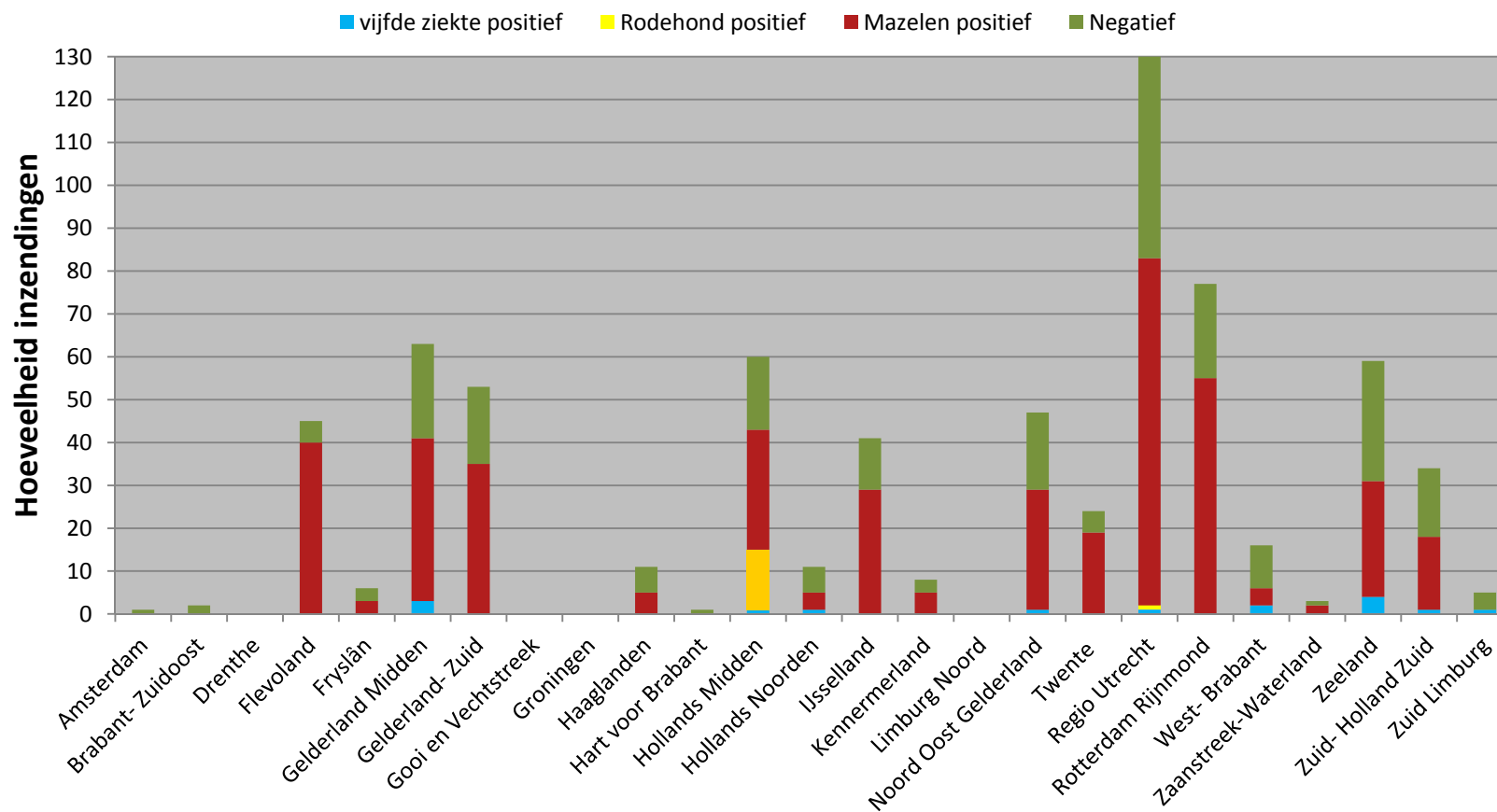


Overzicht Exantheem aanvragen 2013





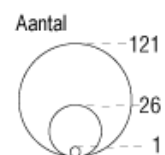
Inzendingen 2013 per GGD





Mazelen 1 mei 2013 tot 20 november 2013

per gemeente, N = 2.367*



Periode

● 13 november 2013 tot 20 november 2013

● 1 mei 2013 tot 13 november 2013

BMR vaccinatiegraad

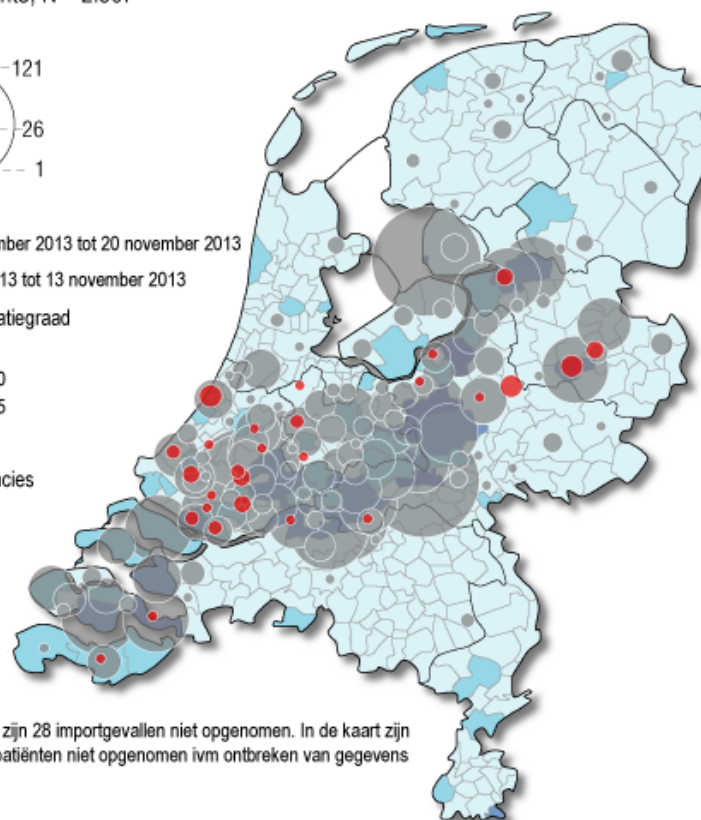
< 80

80 - 90

90 - 95

≥ 95

— provincies



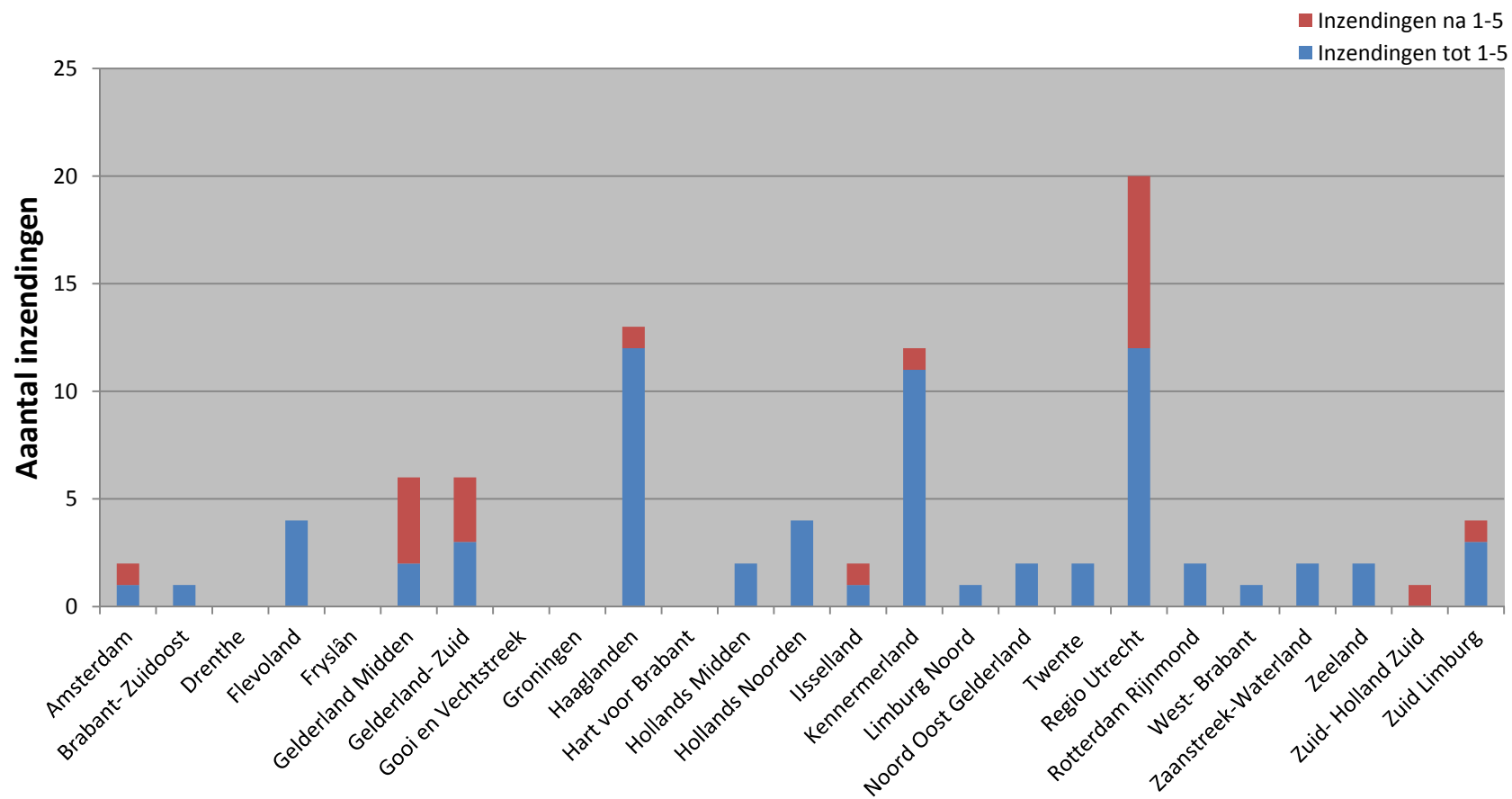
* In dit aantal zijn 28 importgevallen niet opgenomen. In de kaart zijn daarnaast 7 patiënten niet opgenomen ivm ontbreken van gegevens

Bron: RIVM

www.zorgatlas.nl



Overzicht Exantheem aanvragen 2014





Meerwaarde van de exantheem surveillance

- RIVM
 - De exantheem surveillance geeft voor ons een goed beeld van de aanwezigheid van mazelen- en rubella virus
- GGD
 - Uitsluiten van rodehond en vijfde ziekte
- Hebben 200-400 exantheem aanvragen nodig voor een goede surveillance
 - 2011 > 68 exantheem aanvragen
 - 2012 > 31 exantheem aanvragen
 - 2014 > 88 exantheem aanvragen
 - Na 1-5-2014 21 inzendingen



Aandachtspunten

- Voor diagnostiek voor vijfde ziekte is een capillair bloedmonster gewenst
- Capillair bloedmonster kan ook van belang zijn bij mazelen diagnostiek bij gevaccineerde patiënten
- 1e ziektedag/dag van rash en dag van afname invullen op het formulier
- Vaccinatiestatus
- Streven naar tenminste 2x per week testen



Dank aan

RIVM

- Rob van Binnendijk
- Daphne Gijselaar
- Gert-Jan Godeke
- Marion Koopmans

- Ann Vossen, LUMC

- GGD'en

- Prof. Hedman, Dept. of Virology, University of Helsinki



Vragen

