



> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Ministerie van EL&I t.a.v. de heer dr.mr. J.P.
Hoogeveen
Ministerie van VWS t.a.v. de heer drs. P.H.A.M.
Huijts

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

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11

F 030 274 29 71

info@rivm.nl

Ons kenmerk

33/2012 CIB LCI RC/AT II

Bijlagen

2

Datum 21 februari 2012

Onderwerp Advies n.a.v. het deskundigenberaad Schmallenbergvirus

Geachte heer Huijts en geachte heer Hoogeveen,

Op 15 februari heb ik een deskundigenberaad belegd over het Schmallenbergvirus. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat dit virus overgedragen kan worden van dier naar mens, kan dat op dit moment niet volledig worden uitgesloten. Conform de zoönosestructuur waren bij het deskundigenberaad zowel experts uit het veterinaire als het humane veld vertegenwoordigd. Aan hen is een aantal vragen voorgelegd. In deze brief geef ik de uitkomsten van dit deskundigenberaad weer.

Situatie in het kort

In december 2011 is een nieuw virus gevonden dat runderen, geiten en schapen kan infecteren, het Schmallenbergvirus. Infectie met dit virus gedurende de dracht leidt tot geboortefwijkingen bij deze dieren. Verondersteld wordt dat besmetting van de drachtige dieren waarschijnlijk een aantal maanden geleden (augustus-september 2011) via knutten heeft plaatsgevonden. Het is niet uitgesloten dat muggen ook een rol spelen in de overdracht van het virus. Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen dat direct contact tussen dieren ook leidt tot overdracht van dier naar dier. Tot op heden is het virus op 103 schapen-, geiten- en runderbedrijven aangetoond (peildatum 15-2, NVWA). Daarnaast is er een groter aantal bedrijven waarbij vergelijkbare symptomen voorkomen, maar het virus niet kon worden aangetoond in afwijkende dieren. Op basis van een risk assessment (zie bijlage) opgesteld in december 2011 door het CIB, is de inschatting dat de kans op overdracht naar de mens hetzij via vectoren hetzij via contact met geïnfecteerde dieren, onwaarschijnlijk is maar niet volledig kan worden uitgesloten.

Risicoprofiel

Vraag: Onderschrijven de aanwezigen van het deskundigenberaad, met de inzichten die er op dit moment zijn ten aanzien van het Schmallenbergvirus, de conclusies van de risk assessment van december 2011? De conclusie van het risk assessment luidt: "... zoonotic transmission cannot be excluded but is considered unlikely".

Antwoord: Alle deelnemers aan het beraad onderschrijven de risk assessment. Er zijn geen nieuwe aanwijzingen voor humane infecties veroorzaakt door dit virus. Om hier zekerheid over te krijgen is serologisch onderzoek op korte termijn

Datum

21 februari 2012

Ons kenmerk

33/2012 CIB LCI RC/AT li

noodzakelijk. Het ECDC is het eens met de risk assessment, die overeenkomt met de inschatting die in andere aangedane EU landen is gemaakt. ECDC sprak haar waardering uit voor de leidende rol die Nederland inneemt met betrekking tot het uitsluiten van het risico voor de volksgezondheid én de snelle en zorgvuldige risico inschatting die voor ECDC zeer waardevol was.

Monitoring

Vraag: Vinden de deskundigen dat het huidige, passieve, monitoringsysteem afdoende is om infecties bij mensen op te sporen?

Antwoord: Het huidige, passieve, monitoringsysteem bestaat eruit dat personen die klachten krijgen gepaard gaande met koorts (>38 graden) binnen 14 dagen nadat zij contact hebben gehad met besmet vee (of geboortemateriaal daarvan), geadviseerd wordt om contact op te nemen met de lokale GGD. Dit betreft voornamelijk veehouders en dierenartsen. Er zijn enkele meldingen geweest maar bij geen van deze gevallen is een relatie met het Schmallenbergvirus waarschijnlijk of vastgesteld. Omdat er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat het Schmallenbergvirus humane infecties kan veroorzaken, beschouwen de deskundigen het huidige, passieve, monitoringsysteem als afdoende. De deskundigen zijn van mening dat het niet noodzakelijk is om het huidige passieve monitoringsysteem uit te breiden. In andere EU landen waar het Schmallenbergvirus is aangetoond, wordt in het geheel niet op gezondheidsklachten gemonitord; het Verenigd Koninkrijk heeft een vergelijkbaar systeem met het Nederlandse opgezet.

Zwangere vrouwen

Vraag: Zijn er aanvullende preventieve maatregelen nodig ten aanzien van zwangere vrouwen of zijn de huidige maatregelen afdoende?

Antwoord: Op dit moment wordt zwangere vrouwen geadviseerd om geen verloskundige handelingen te verrichten op bedrijven met verdenking van de aanwezigheid van het Schmallenbergvirus. Zoals eerder benoemd zijn er geen aanwijzingen die veronderstellen dat het Schmallenbergvirus leidt tot humane infecties, laat staan tot complicaties bij zwangeren. Ook zijn er vanuit kennis van gerelateerde virussen en vanuit de lopende monitoring geen aanwijzingen dat direct contact met geboortemateriaal of geïnfecteerde lammeren of kalveren een risico vormt voor overdracht naar de mens. Het huidige preventieve beleid voor zwangeren is dan ook opgesteld vanuit het voorzorgprincipe. De deskundigen beschouwen deze maatregelen als afdoende en zij merken op dat bestaande adviezen in verband met het risico op het oplopen van andere zoönosen eigenlijk voorheen ook al van kracht waren. Wel wijzen de deskundigen op het belang van goede communicatie over de te nemen preventieve maatregelen richting de doelgroep.

Vraag: Is aanvullende monitoring noodzakelijk om congenitale afwijkingen bij foetussen op te sporen?

Antwoord: Er bestaat geen actuele landelijk dekkende registratie van congenitale afwijkingen. Bestaande registraties hebben te maken met een forse vertraging met betrekking tot hun meldingen. Er bestaat geen centrale registratie van afwijkingen geconstateerd op de 20-weeken echo's, dit naast het feit dat de interpretatie van zowel afwijkingen als causaliteit complex is. De deskundigen benadrukken dat er geen enkele aanwijzing is dat humane infecties optreden en leiden tot complicaties bij de foetus. Congenitale afwijkingen worden ook niet

Datum

21 februari 2012

Ons kenmerk

33/2012 CIb LCI RC/AT li

beschreven voor nauw verwante virussen die wel humane infecties geven. Mochten er toch serologische aanwijzingen zijn dat humane infecties kunnen optreden, dan zal hierover opnieuw overleg plaatsvinden.

Beheersmaatregelen ten aanzien van de vector

Vraag: Zijn er aanvullende maatregelen nodig met betrekking tot de beheersing en bestrijding van de vector (de knut of de mug)?

Antwoord: De mogelijkheden tot het treffen van preventieve maatregelen ten aanzien van knutten zijn zeer beperkt. De verschillende soorten knutten hebben zeer diverse habitats en ecologische niches. Gezien deze diversiteit zijn effectieve bestrijdingsmaatregelen niet uitvoerbaar. Alleen persoonlijke beschermingsmaatregelen kunnen gedeeltelijk effectief zijn (stal afsluiten, zeer fijn gaas voor de ramen, insectenspray en -repellants gebruiken) echter het effect wordt als zeer beperkt ingeschat.

Maatregelen ten aanzien van de mug zijn naar inschatting van de deskundigen iets realistischer in hun uitvoerbaarheid en effectiviteit (persoonlijke bescherming, muggen bestrijding). Echter, de deskundigen zijn van mening dat aanvullende maatregelen met betrekking tot de bestrijding van de vector (knutten en mogelijk muggen) onvoldoende zal bijdragen tot het inperken van de uitbraak. Bovendien is de mogelijke rol van de mug als vector voor dit virus niet opgehelderd. Dit jaar zal er onderzoek worden verricht naar het mogelijk voorkomen van Schmallenbergvirus bij verschillende soorten knutten en muggen in Nederland.

Onderzoek

Vraag: Staan de deskundigen achter het onderzoeksvoorstel, of ontbreekt er nog essentieel onderzoek?

In het onderzoeksvoorstel van 15 februari wordt voorgesteld om diagnostiek te verrichten bij personen met koorts en eventuele andere symptomen ontstaan binnen 2 weken na blootstelling aan geboortemateriaal bij dieren met sterke verdenking voor infectie met het Schmallenbergvirus. Dit onderzoek loopt momenteel al. Daarnaast wordt in het onderzoeksvoorstel voorgesteld om een seroprevalentieonderzoek te doen bij personen met een hoge à priori kans op blootstelling en een controle groep (sera van personen waarbij blootstelling uitgesloten/zeer onwaarschijnlijk is) te starten. Dit betekent dat op korte termijn, bij ongeveer 200 personen (veehouders, dierenartsen) nader onderzoek zal worden gedaan.

Antwoord: De deskundigen kunnen zich vinden in het huidige onderzoeksvoorstel. Zij benadrukken dat het van belang is om zo spoedig mogelijk uit te sluiten dat het Schmallenbergvirus overgedragen kan worden naar de mens. Indien het voorgestelde onderzoek daartoe aanleiding geeft zal het deskundigenberaad direct weer bij elkaar worden geroepen, om de interpretatie van deze bevindingen te bespreken. Bedacht moet worden dat de interpretatie van de niet optimaal gevalideerde serologische testen complex kan zijn. De verwachting is dat de resultaten van het seroprevalentieonderzoek begin april beschikbaar zullen zijn. De deskundigen onderschrijven het belang van zorgvuldige communicatie rondom dit onderzoek.

Conclusie

De deskundigen komen tot de conclusie dat het huidige beleid, gebaseerd op de risico-inschatting van december 2011, op dit moment afdoende is. Aanvullend

Datum

21 februari 2012

Ons kenmerk

33/2012 CIB LCI RC/AT li

serologisch onderzoek zal zo spoedig mogelijk starten om overdracht van het Schmallenbergvirus naar de mens met zo groot mogelijke waarschijnlijkheid te kunnen uitsluiten. Mocht er op basis van dit onderzoek daarvoor redenen zijn, dan zal het deskundigenberaad opnieuw bij elkaar worden geroepen.

Tot een nadere toelichting van deze brief ben ik gaarne bereid.

Hoogachtend,
Prof.dr. R.A. Coutinho
Directeur Centrum Infectieziektebestrijding

Bijlage 1: Deelnemerslijst
Bijlage 2: Risk assessment



**Bijlage 1. Deelnemers deskundigenberaad Schmallenbergvirus
15 februari 2012**

1. Dhr. R. Coutinho, Directeur Cib, RIVM (voorzitter)
2. Mw. K.C. Leitmeyer, senior expert Preparedness en Respons, ECDC
3. Mw. C. Gossner, senior expert Preparedness en Respons, ECDC
4. Dhr. J.W.M. van der Meer, specialist interne geneeskunde, UMCN
5. Dhr. A. de Rooij, arbeidshygiënist, Stigas
6. Mw. C.J. Wijmans, arts infectieziektebestrijding, voorzitter LOI, GGD Hart voor Brabant
7. Dhr. W. van der Poel, onderzoekshoofd, viroloog, CVI
8. Dhr. P. Vellema, hoofd afdeling Small Ruminant Health, GD
9. Dhr. E.J. Scholte, entomoloog, Centrum voor Monitoring Vectoren, NVWA
10. Mw. M. Nielen, veterinaire epidemioloog, Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde
11. Dhr. R.A.A. van Oosterom, veterinaire officer, NVWA-BuRO
12. Dhr. P.F. de Klerk, Chief Veterinary Inspector, NVWA
13. Dhr. J.G. Aarnoudse, gynaecoloog, UMCG
14. Dhr. M.D. de Jong, viroloog, AMC Amsterdam
15. Mw. M.P.G. Koopmans, viroloog, hoofd afdeling virologie, RIVM
16. Mw. C. Reusken, viroloog, RIVM
17. Dhr. J.H.T.C. van den Kerkhof, arts infectieziektebestrijding, RIVM
18. Mw. M.A.B. van der Sande, epidemioloog, hoofd afdeling epidemiologie, RIVM
19. Dhr. Van Pelt, epidemioloog, RIVM
20. Mw. K. Maassen, senior onderzoeker, RIVM
21. Mw. A. Timen hoofd Preparedness en Respons Unit, RIVM (secretaris)
22. Mw. L.D. Isken Beleidsmedewerker Respons, RIVM (notulist)

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

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11

F 030 274 29 71

info@rivm.nl



nota

Risk Profile Humaan Schmollenbergvirus

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

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11

F 030 274 29 71

info@rivm.nl

Datum

21 december 2011

Ons kenmerk

Prepared by Chantal Reusken and Marion Koopmans
National institute of public health and the environment, Bilthoven, The
Netherlands.

Input from

Marieta Braks, Kitty Maassen, Hans van den Kerkhof and Roel Coutinho (RIVM).
Petra Kock, (GD)
Wim van der Poel, Johan Bongers (CVI)
Rudy Meiswinkel, (Culicoides expert)
Ab Osterhaus (Erasmus MC)
Menno de Jong (UVA, AMC)
Martin Beer (FLI, Germany)
Toos Waegemaekers (RIVM/GGD)

Situation assessment

On November 18th, 2011 scientists from the Friedrich Loeffler institute in Germany identified the presence of viral sequences in serum from cattle affected by a specific febrile syndrome. The sequences show homology to the L, M, and S gene segments of viruses from the family *Bunyaviridae*, genus *Orthobunyavirus*. Full details of the virus characterization are needed before definitive conclusions can be drawn about the taxonomic assignment. However, based on the preliminary data, the virus - named Schmollenberg virus- is most related to genomic sequences of Shamonda-, Aino-, and Akabane-virus, all grouped within the Simbu serogroup and known as viruses that may cause illness in ruminants(1).

Based on the findings sofar, the infection is considered to be the likely cause of a clinical syndrome that occurred in late summer in cattle (fever, decreased milk-production, diarrhea) in Germany and the Netherlands, and more recently in sheep in The Netherlands (intra-uterine malformations). Evidence for association of the virus with the illness in cattle and sheep in The Netherlands comes from the detection of viral gene sequences by RT-PCR in a significant proportion of sera from cattle with the syndrome while 150 sera from healthy cattle were negative. Furthermore, the virus was detected in brain material from lambs with congenital abnormalities (Communicated by Beer, Freidrich Loeffler institute, Van der Poel, CVI, Vellema, Kock, Mars GD)

Sofar, Schmollenberg virus has been identified in the North Rhine-Westphalia (Germany) and the Netherlands. Based on an initial assessment of the clinical syndrome in The Netherlands, the infection appears to be dispersed across the country with no apparent geographic clustering.

As the family *Bunyaviridae* contains several medically important viruses, a risk assessment was made to identify potential human health risks.

Taxonomy

Family: Bunyaviridae

Genus: Orthobunyaviruses

Putative serogroup: Simbu serogroup (classification solely based on sequence data!).

Virus: Schmallerberg virus.

Viruses in the family *Bunyaviridae* are classified into five genera: *Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* and *Tospovirus*. The *Bunyaviridae* are enveloped, negative sense RNA viruses whose genome comprises three segments: small (S), medium (M) and large (L). The S segment encodes for the nucleocapsid and a nonstructural protein, NSs. The M segment encodes for the surface glycoproteins Gn and Gc, whereas the L segment encodes the viral polymerase (2). The surface proteins mediate attachment, cell fusion and haemagglutination, and therefore are thought to contain important virulence determinants. Neutralizing antibodies are reportedly directed against epitopes on the G1 surface glycoprotein.

Medically important viruses within the family are amongst others Oropouche virus (genus *Orthobunyavirus*), Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (genus *Nairovirus*), Sandfly fever virus and Rift-Valley fever virus ((both genus *Phlebovirus*), Sin Nombre virus and Puumalavirus (genus *Hantavirus*). At least 30 orthobunyaviruses have been associated with human disease, causing self-limiting, although sometimes severe, febrile illness (e.g. Oropouche virus).(3, 4).

For the purpose of this risk assessment, we focus on information on viruses belonging to the *Orthobunyavirus* genus. This contains some 170 virus isolates, assigned to 48 distinct species, covering 18 serogroups, including the Simbu serogroup (5). Serogroups within the genus are based on cross-hemagglutination inhibition and antibody neutralization relationships, and are further clustered into 5 serocomplexes. The Simbu serogroup comprises 25 viruses of which Akabane virus, Aino virus, Shamonda virus, Shuni virus, Jatobal virus, Oropouche virus and Iquitos virus are examples. Phylogenetic analysis has distinguished Simbu viruses that affect ruminants (Akabane, Aino, Shamonda) from the medically relevant viruses Oropouche and Iquitos virus, suggesting that they are epidemiologically distinct.

Transmission cycle.

Orthobunyaviruses are mainly transmitted by mosquitoes (*Culicidae*) or midges (*Culicoides*) and the natural life-cycles of the viruses involve a limited number of warm-blooded vertebrates, which can act as amplifying hosts and may aid in dissemination of virus through migration. Infection of these hosts is usually inapparent, although the animals develop sufficient viremia for biting arthropods to acquire infection. Humans are usually considered dead-end hosts. Exceptions are found in the Simbu serogroup, to which the Schmallerberg virus putitatively belongs: humans infected with Oropouche virus and Iquitos virus develop significant viremia such that uninfected midges can acquire the virus (3). As a consequence of this, epidemic spread of these viruses resulting in dengue-like outbreaks has been observed, particularly in South America (Iquitos virus: Amazon region of Peru; Oropouche virus: Brazil, Panama, Peru, and Trinidad.). The Shamonda-, Aino-, and Akabane-viruses to which the Schmallerberg virus is closely related at the nucleotide level (1) are all mainly transmitted by *Culicoides* spp.

Reservoirs.

Orthobunyaviruses, Simbu serogroup are found in a wide variety of reservoirs including wildlife (sloths, marmosets) and livestock (cattle, pigs, goats). Akabane virus has been found in cattle, buffalo, sheep, camels, deer goats, horses and dogs. Zoonotic and human-to-human transmission has been described for Oropouche virus and is suggested for Iquitos virus.

Vectors.

The Shamonda-, Aino-, and Akabane-viruses, all closely related to Schmallenberg virus at the nucleotide level, are transmitted mainly by *Culicoides* spp. (1). Mosquitoes have been implicated also, but their role is expected to be minor compared to that of midges.

The national checklist states 26 species of *Culicoides* to occur in the Netherlands, which is about half the number found in neighbouring Germany. During the recent bluetongue outbreak, *Culicoides* spp. were captured in the near vicinity of cattle throughout the Netherlands. The survey showed that *C. imicola*, the principal vector for bluetongue virus in Africa and Southern Europe, is not present in the Netherlands. Subsequently, it was demonstrated that local *Culicoides* involving multiple species were responsible for the transmission of bluetongue in the Netherlands (6, 7). Elsewhere in the world, Akabane virus, Shamonda virus and bluetongue virus are transmitted by *Culicoides* belonging to at least three subgenera, including the subgenus *Avaritia*. In Australia Akabane virus is transmitted by the same *Culicoides* species that transmits bluetongue virus, namely the cattle dung inhabiting *C. brevitarsis* (8). In Southern Europe bluetongue virus is transmitted by *C. imicola*, the known vector for Shamonda virus in Nigeria (9) and which, like *C. brevitarsis*, belongs also to the subgenus *Avaritia*. Other virus vectors belonging to this subgenus are *C. dewulfi*, *C. obsoletus*, *C. scoticus* and *C. chiopterus*, all implicated in the transmission of bluetongue in Northern Europe, including the Netherlands. Other *Culicoides* found quite frequently in association with cattle in the Netherlands are various species of the subgenus *Culicoides*, better known as the Pulicaris Complex, and includes *C. pulicaris*, which has been implicated also in the transmission of bluetongue (6, 10).

The bluetongue outbreak in the Netherlands demonstrated clearly that endemic *Culicoides* not previously implicated in the transmission of the virus, are in fact efficient vectors

Little is known about the host preferences of midges in Europe. Two recent studies (11, 12) conducted in northern Europe deal with the feeding habits of midges belonging to two subgenera, i.e. *Avaritia* and *Culicoides*:

The first study involved some of the most common and abundant species of biting midges found in Denmark, i.e. *Culicoides obsoletus*, *C. scoticus*, *C. pulicaris* and *C. punctatus*. The blood meals of 115 freshly engorged midges were identified and revealed that a variety of mammal and avian hosts had been attacked; these included cattle, roe deer, horse, mallard and wood pigeon. Cattle were the preferred host and constituted 73.9% of the total bloodmeals identified; unexpectedly, the common wood pigeon was the next most commonly attacked host, with a frequency of 18.3% (11).

In the second study, conducted in Germany, a total of 177 *Culicoides* blood meals were analysed; 115 (65%) tested positive for vertebrate blood. Of these 63.5% were assigned to a species; cattle again proved to be the most attractive host (79.5%, n = 58) even in the immediate presence of other large vertebrates. Pigs and/or horses maintained on the same farm, were attacked also by biting midges, but at a distinctly lower rate (pigs 13.7%, horses 2.7%). Game animals appeared to be less attractive as only a few engorged midges had taken a blood meal from

red deer (4.1%). None of the 177 blood meals analysed tested positive for sheep (12).

Datum
21 december 2011

Ons kenmerk

These results show that biting midges of the *C. pulicaris* and *C. obsoletus* species groups feed on a wide range of vertebrate hosts, but with a distinct preference for cattle even in the near presence of other types of livestock.

Clinical manifestation of orthobunyaviruses in human.

Currently, Schmallenberg virus has not been related to human disease. Shamonda-, Aino-, and Akabane-virus which are genetically most related to the Schmallenberg virus are only found in livestock. However, zoonotic potential of this virus cannot be excluded as

- 1) Viruses within the Simbu serogroup (Oropouche virus and Iquitos virus) are known to be zoonotic and cause human outbreaks (13).
- 2) Genetic reassortment among members of the same serogroup within the Orthobunyavirus genus occurs in nature and has led to the emergence of new viruses, occasionally with increased pathogenicity. This may increase the zoonotic potential of these viruses as reassortment might lead to change of host reservoirs (14-17).
- 3) Viruses within other serogroups of the genus orthobunya are zoonotic. Examples: California encephalitis virus, La Crosse encephalitis virus, Tahyna virus, Bataivirus, Inkoovirus, Snowshoe hare virus.

Oropouche virus, that like Schmallenberg virus is a member of the Simbu serogroup, causes a febrile disease often associated with headache, dizziness, photophobia, skin rash, myalgias, arthralgias and malaise, which may be long lasting and sometimes relapsing 2-3 weeks after initial onset of symptoms (18). Patients with Oropouche fever usually recover after 2-3 weeks of disease without known sequelae or recorded mortality (19). The very limited information available indicates that Oropouche virus infection is associated with viremia that declines quickly until the fifth or sixth days of illness (18), and that the virus has been recovered from the cerebral spinal fluid (CSF) in association with clinical meningitis (20).

Iquitos virus, a member of the Simbu serogroup to which Schmallenberg virus belongs, causes illness that includes symptoms of fever, general malaise, headache, retro-orbital pain, myalgia, arthralgias and chills. Respiratory manifestations were observed in 38% of the cases. Gastrointestinal manifestations in 75% of the cases, including diarrhea, vomiting, nausea (13).

There have been no reports of unusual human illness from the regions where Schmallenberg virus has been identified. The veterinary health service indicates that farmers from affected farms have been specifically asked for symptoms of illness, and have reported none (Kock, pers. comm..)

Human diagnostics.

In Europe Oropouche virus diagnostics are available in Hamburg (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, dr. Schmidt-Chanasit). This includes IFA, reverse-transcriptase (rt) PCR, VI. However, based on the findings so far, it is unlikely that these methods would be suitable to detect exposure to Schmallenberg virus in humans.

For Oropouchovirus, real-time- (RT-) PCR showed high titers of Oropouchovirus in acute-phase serum samples from febrile patients. A study in South America

showed serological evidence for infection in 113 of 119 acutely febrile patients with paired serum samples. Oropouche virus infections were confirmed by seroconversion (n=76) or high antibody titers (n=37), determined both by HI assay and IgM-ELISA (21)

Datum
21 december 2011
Ons kenmerk

Currently there is no serology available for Schmallerberg virus. A commercially available test for detection of antibodies to Akabane virus did fail to detect antibodies in serum from Schmallerberg virus infected cattle (Beer, pers. comm.). This indicates that serological tests that are currently available for Simbu serogroup viruses might not be applicable for Schmallerbergvirus. Therefore, diagnostics currently rely on detection of viral infection by RT-PCR. For this purpose, the Friedrich Loeffler institute has shared information with the CVI and RIVM in The Netherlands. Validation of the use of RT-PCR for diagnosis of infection requires more data on infection kinetics.

Scientists from the FLI have isolated the virus and are able to culture it in hamster cells (Beer pers. comm.) This will enable the development of IFA-based tests and neutralization assays that can be used for antibody detection.

Risk factors for human exposure.

In general, infection risk for humans of arboviruses is closely related to high densities of infected arthropods. High population densities of the midge vector of Oropouche virus coincide with human epidemics (22). Given the viremic phase, blood-borne transmission of these viruses is possible.

There is no evidence for direct zoonotic transmission of Simbu serogroup viruses from ruminants to humans. If there would be a potential for direct zoonotic transmission, presence at or in the direct surroundings of affected farms would be expected to be a risk factor. The birth defects in lambs have resulted in an increased need for assistance from veterinarians during parturition (Vellema, pers. comm.). There is no information about possible presence of virus in amniotic fluid. From the California serogroup of orthobunyaviruses it is known that these viruses are susceptible to common disinfectants (1% sodium hypochlorite, 2% glutaraldehyde, 70% ethanol, formaldehyde) like all lipid enveloped viruses. They are sensitive to heat; infectivity lost at 50-60°C for at least 30 min) and do not survive outside the host for long periods (23).

Conclusion/recommendations.

- 1) Based on the considerations mentioned above, zoonotic transmission of Schmallerbergvirus can not be excluded but is considered unlikely.
- 2). The clinical syndrome associated with Schmallerberg virus in cattle peaked during the months August and September. Currently the circulation/transmission of Schmallerberg virus in cattle seems to have faded out. The recent increase in delivery of malformed lambs – if proven to be related to the infection- is likely resulting from intra-uterine exposure during prior months.
- 3). If one would assume that Schmallerberg virus has zoonotic potential, there is no acute risk for human population at present (December 2011) when considering the vectorial transmission route (most likely midges). However, exposure risk during abortion or delivery of affected ruminants due to Schmallerberg virus is unknown.
- 4). There have been no reports of unusual illness in humans in the months when the cattle syndrome peaked.

5) The outbreak in cattle in Germany and the Netherlands could reoccur in the vector season in 2012 (based on epidemiology other orthobunyaviruses and bluetongue virus: survival in midges during winter). In this case these outbreaks should be monitored closely from a public health perspective: an increased awareness for putative zoonotic events is indicated, for instance by implementation of a surveillance system.

6) We advice to initiate a monitoring system for diseases among professionals (farmers, veterinarians) that have been in close contact with abortion products or who conducted deliveries of affected calves/lambs. They will be advised to contact the local municipal health services. The national center for control of infectious diseases (LCI) will coordinate this system.

7) Currently, diagnostic methods for this virus are limited to RT-PCR, and have not been validated. Improved diagnostic methods will be developed in the near future. The CIb is in contact with the FLI and CVI to prepare for laboratory response, in case such is needed.

Datum
21 december 2011

Ons kenmerk

References.

1. Beer M. Undiagnosed illness, bovine- germany, Netherlands (02): new virus susp. ProMED-mail 2011;Archive nr. 20111119.3404.
2. Walter CT, Barr JN. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J Gen Virol.* 2011 Nov;92(Pt 11):2467-84.
3. Hart TJ, Kohl A, Elliott RM. Role of the NSs protein in the zoonotic capacity of Orthobunyaviruses. *Zoonoses Public Health.* 2009 Aug;56(6-7):285-96.
4. Elliott RM. Emerging viruses: the Bunyaviridae. *Mol Med.* 1997 Sep;3(9):572-7.
5. Calisher CH, editor. History, classification and taxonomy of viruses in the family Bunyaviridae. New York: Plenum Press; 1996.
6. Meiswinkel R, Baldet T, de Deken R, Takken W, Delecolle JC, Mellor PS. The 2006 outbreak of bluetongue in northern Europe--the entomological perspective. *Prev Vet Med.* 2008 Oct 15;87(1-2):55-63.
7. Meiswinkel R, Goffredo M, Leijts P, Conte A. The Culicoides 'snapshot': a novel approach used to assess vector densities widely and rapidly during the 2006 outbreak of bluetongue (BT) in The Netherlands. *Prev Vet Med.* 2008 Oct 15;87(1-2):98-118.
8. Bishop AL, Barchia IM, Spohr LJ. Models for the dispersal in Australia of the arbovirus vector, *Culicoides brevitarsis* Kieffer (Diptera: Ceratopogonidae). *Prev Vet Med.* 2000 Dec 8;47(4):243-54.
9. Lee VH. Isolation of viruses from field populations of culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) in Nigeria. *J Med Entomol.* 1979 Sep 12;16(1):76-9.
10. Baldet T, Delecolle JC, Cetre-Sossah C, Mathieu B, Meiswinkel R, Gerbier G. Indoor activity of *Culicoides* associated with livestock in the bluetongue virus (BTV) affected region of northern France during autumn 2006. *Prev Vet Med.* 2008 Oct 15;87(1-2):84-97.
11. Lassen SB, Nielsen SA, Skovgard H, Kristensen M. Molecular identification of bloodmeals from biting midges (Diptera: Ceratopogonidae: *Culicoides* Latreille) in Denmark. *Parasitol Res.* 2011 Apr;108(4):823-9.
12. Bartsch S, Bauer B, Wiemann A, Clausen PH, Steuber S. Feeding patterns of biting midges of the *Culicoides obsoletus* and *Culicoides pulicaris* groups on selected farms in Brandenburg, Germany. *Parasitol Res.* 2009 Aug;105(2):373-80.
13. Aguilar PV, Barrett AD, Saeed MF, Watts DM, Russell K, Guevara C, et al. Iquitos virus: a novel reassortant Orthobunyavirus associated with human illness in Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Sep;5(9):e1315.
14. Bowen MD, Trappier SG, Sanchez AJ, Meyer RF, Goldsmith CS, Zaki SR, et al. A reassortant bunyavirus isolated from acute hemorrhagic fever cases in Kenya and Somalia. *Virology.* 2001 Dec 20;291(2):185-90.
15. Gerrard SR, Li L, Barrett AD, Nichol ST. Ngari virus is a Bunyamwera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa. *J Virol.* 2004 Aug;78(16):8922-6.
16. Saeed MF, Wang H, Suderman M, Beasley DW, Travassos da Rosa A, Li L, et al. Jatobal virus is a reassortant containing the small RNA of Oropouche virus. *Virus Res.* 2001 Sep;77(1):25-30.
17. Briese T, Bird B, Kapoor V, Nichol ST, Lipkin WI. Batai and Ngari viruses: M segment reassortment and association with severe febrile disease outbreaks in East Africa. *J Virol.* 2006 Jun;80(11):5627-30.
18. Pinheiro FP, Travassos da Rosa AP, Travassos da Rosa JF, Ishak R, Freitas RB, Gomes ML, et al. Oropouche virus. I. A review of clinical, epidemiological, and ecological findings. *Am J Trop Med Hyg.* 1981 Jan;30(1):149-60.
19. LeDuc JW, Pinheiro FP, editors. Oropouche fever. Boca Raton: CRC Press; 1989.

Datum
21 december 2011
Ons kenmerk

20. Pinheiro FP, Rocha AG, Freitas RB, Ohana BA, Travassos da Rosa AP, Rogerio JS, et al. [Meningitis associated with Oropouche virus infections]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1982 Jul-Aug;24(4):246-51.
21. Vasconcelos HB, Azevedo RS, Casseb SM, Nunes-Neto JP, Chiang JO, Cantuaria PC, et al. Oropouche fever epidemic in Northern Brazil: epidemiology and molecular characterization of isolates. J Clin Virol. 2009 Feb;44(2):129-33.
22. LeDuc JW, Hoch AL, Pinheiro FP, da Rosa AP. Epidemic Oropouche virus disease in northern Brazil. Bull Pan Am Health Organ. 1981;15(2):97-103.
23. PHACA. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds27e-eng.php>. Public Health agency of Canada; 1999 [cited 2011 december 17].

Datum

21 december 2011

Ons kenmerk