

# Project in het kort

## Tool om norovirusuitbraken gerelateerd aan voedsel te selecteren

L. Verhoef, I. Boxman, E. Duizer, R. ter Schegget, J. Chardon, M. Koopmans

Norovirus is een van de meest voorkomende veroorzakers van uitbraken van gastro-enteritis in Nederland. (1) Hoewel persoon-op-persoontransmissie het meest voorkomt, wordt norovirus vaker dan gedacht overgedragen via voedsel. Na introductie van het virus door voedsel kan persoon-op-persoontransmissie zorgen voor verdere verspreiding. Omdat de uitbraken van voedselinfecties meldingsplichtig zijn volgens de Wpg is het belangrijk deze te herkennen. Binnen het RIVM is een Excel tool ontwikkeld waarmee uitbraken gerelateerd aan voedsel geselecteerd kunnen worden uit de grote hoeveelheid aan van norovirus verdachte uitbraken die de GGD jaarlijks behandelt. (2) Het aantal uitbraken waarbij na gebruik van de selectietool nog serieus gekeken moet worden naar de rol van voedsel (bronopsporing) kan hiermee in principe worden teruggebracht tot eenderde. De bruikbaarheid van deze tool voor de GGD wordt in samenwerking met de nVWA in dit stuk beschreven.

### Huidige werkwijze bij norovirus-uitbraken

#### GGD

De GGD ontvangt meldingen van gastro-enteritis vanuit het publiek, instellingen, artsen, maar soms ook via de nVWA. De meeste uitbraken worden gezien in zorginstellingen en gerapporteerd als 'persoon-op-persoontransmissie'. Instellingen waarin voor infectieziekten kwetsbare populaties verblijven, dienen meerdere gevallen van gastro-enteritis te melden bij de GGD (art. 26 Wpg) (LCI-protocol Calicivirusinfecties). Deze meldingen worden echter niet landelijk verzameld.

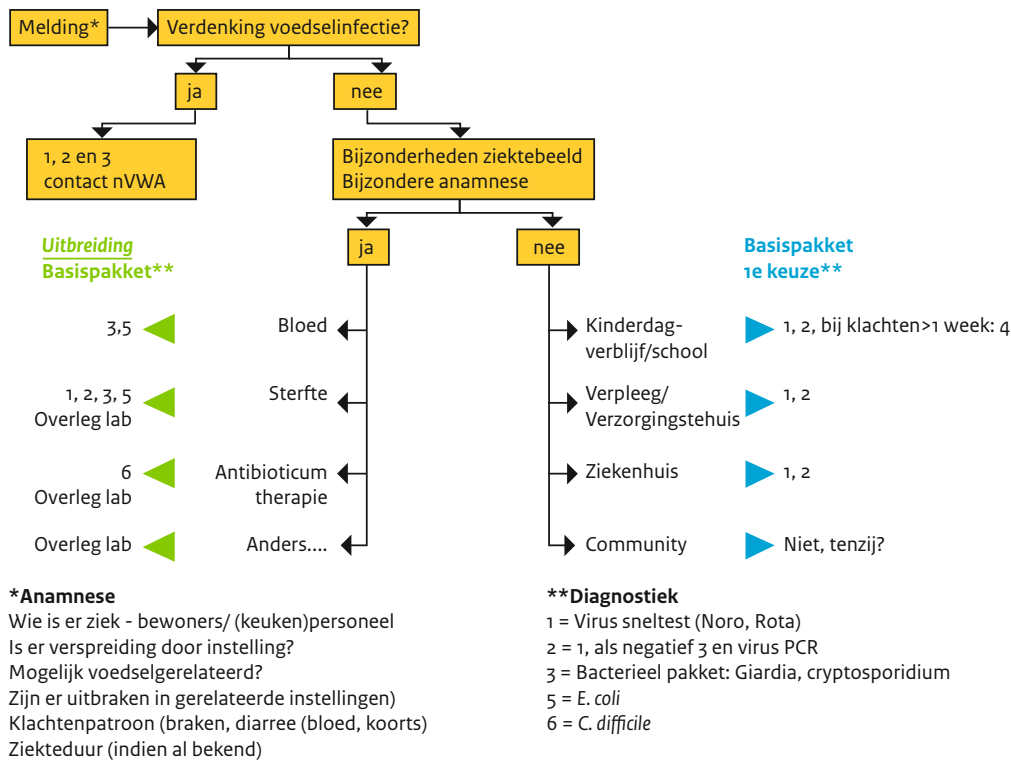
Idealiter wordt bij iedere melding overgegaan tot het verzamelen van beschrijvende epidemiologische gegevens, het aantonen van een verwekker, en het nemen van maatregelen die verdere verspreiding beperken. Indien het pathogeen nog niet bekend is of wanneer men deze wil vaststellen, kan op basis van het *diagnostisch algoritme gastro-enteritis* (3) een gerichte aanvraag voor onderzoek gedaan worden. (Figuur 1) Om een uitbraak toe te kunnen schrijven aan norovirus kan in principe volstaan worden met 1 PCR-positief monster van 2-4 ingestuurde monsters afkomstig van patiënten die een epidemiologische relatie hebben (, een anamnestic verband in tijd en plaats) (4), hoewel 2 PCR-positieve monsters van 5 ingestuurde monsters de voorkeur

verdienen Het LCI-protocol is op dit punt verouderd en zal worden herzien.

In het diagnostisch algoritme gastro-enteritis is de vraag opgenomen of voedsel een rol heeft gespeeld en dus of de nVWA ingeschakeld moet worden. Volgens de Wpg zijn voedselinfecties meldingsplichtig indien voorkomend bij 2 of meer personen waarbij anamnestic verband bestaat met het gebruik van verdacht voedsel of drinken. Bij goede epidemiologische aanwijzingen van betrokkenheid van besmet voedsel werd en wordt overgegaan tot bronopsporing in samenwerking met de nVWA of het RIVM.

#### nVWA

Meldingen van gastro-enteritis komen bij de nVWA binnen via de nVWA-meldkamer (telefoonnummer: 0800-0488). Deze meldingen zijn meestal naar aanleiding van consumptie van voedsel. De overweging om over te gaan tot het instellen van een onderzoek gericht op het aantonen van norovirus is gebaseerd op een beslisboom. (Figuur 2) In deze beslisboom, die uit eerdere ervaringen tot stand is gekomen, wordt gekeken naar de symptomen, het gezamenlijk consumeren van een maaltijd, tijd tussen eerste ziekteverschijnselen en consumptie van verdachte maaltijd (i.e. incubatietijd met patroon van 'puntbron'), en het type voedsel dat geconsumeerd is. Op basis van inspecties op naleving van HACCP in bedrijven en voedsel en/of omgevingsonderzoek geeft



**Figuur 1** Diagnostisch algoritme voor uitbraken van gastro-enteritis (3) (Bron: Nederlands Tijdschrift Medische Microbiologie)

de nVWA voorlichting aan voedselbereiders, kan ervoor gekozen worden boeterapporten op te maken of zelfs voedsel uit de handel te nemen.

## RIVM

Diagnostiek van norovirussen wordt inmiddels bij voldoende microbiologische laboratoria gedaan, en het RIVM doet dan ook alleen nog referentiediagnostiek bij gastro-enteritisuitbraken. Dat wil zeggen dat uitbraken waarbij geen verwekker kan worden aangetoond maar met verdenking van een virale etiologie kunnen worden doorgestuurd. Op verzoek van de GGD kunnen monsters ingestuurd worden naar RIVM voor diagnostiek met financiering uit het OGZ-diagnostiekbudget. Daarnaast kunnen noroviruspositieve monsters gratis ingestuurd worden voor typering. Het typeren van norovirus in humane monsters is onder andere nuttig voor de bronopsporing. Typering kan ook inzicht geven in transmissieketens en eventuele herintroductie van norovirus. Dit laatste kan bijvoorbeeld voor de GGD nuttig zijn bij het evalueren van genomen maatregelen. Bij langdurige uitbraken blijkt soms dat de maatregelen afdoende zijn geweest, maar dat re-introductie van het virus in feite een nieuwe uitbraak heeft veroorzaakt.

## De ontwikkeling van de tool

Naast het verrichten van diagnostiek is het RIVM sinds 1999 trekker van het FoodBorne Viruses in Europe (FBVE)-netwerk. Dit is een surveillancenetwerk waarin 13 Europese landen uitbraken door norovirus registreren. Op basis van deze database is gevonden dat ongeveer 10 tot 20% van alle norovirusuitbraken wordt veroorzaakt door besmet voedsel, al dan niet besmet door voedselbereiders.

In de FBVE-database zijn tussen 2002 en 2006 meer dan 1000 uitbraken gerapporteerd met epidemiologische en virologische gegevens door de 9 deelnemende landen die deze gegevens gecombineerd aan kunnen leveren. Deze dataset is gebruikt om van te leren welke kenmerken voedselgerelateerde uitbraken onderscheiden van persoon-op-persoonuitbraken. De volledige analyse en het tot stand komen van de gevalideerde tool staat elders beschreven. (2) De hier gepresenteerde versie is aangepast aan de Nederlandse situatie voor toepasbaarheid bij GGD'en (figuur 3), waarbij de volgende kenmerken kunnen helpen voedselgerelateerde uitbraken te onderscheiden van persoon-op-persoonuitbraken: genotype, setting en het aantal personen dat ongeveer gelijktijdig ziek geworden is. Bij retrospectieve toepassing van de tool op de data van 5 jaar uitbraaksurveillancedata blijkt dat 33% van de totaal gerapporteerde uitbraken waarschijnlijk voedselgerelateerd was en dus bronopsporing op zijn plaats was geweest. Met de tool kan dus meer energie in de 'echte' voedselgerelateerde uitbraak gestopt worden wat stimulerend kan werken voor zowel GGD als nVWA.

## Werking van de selectietool

Op het moment dat een melding binnenkomt bij de GGD, waarbij verdenking is op norovirus als verwekker, kan de tool gebruikt worden. Er hoeven slechts 2 of 3 kenmerken ingevoerd te worden zoals de setting en het aantal cases die op het moment van melding al bekend zijn. Het genotype, een ander kenmerk, is in een vroeg stadium misschien nog niet bekend, maar de tool is ook zonder genotype bruikbaar. Er wordt dan intrinsiek vanuit gegaan dat het om genotype II.4 gaat, wat in de meeste uitbraken het geval is. Indien het later toch om een non-II.4 blijkt te gaan, wordt de kans op voedsel als bron iets hoger. Wanneer de rode punt in de figuur in het groene gedeelte

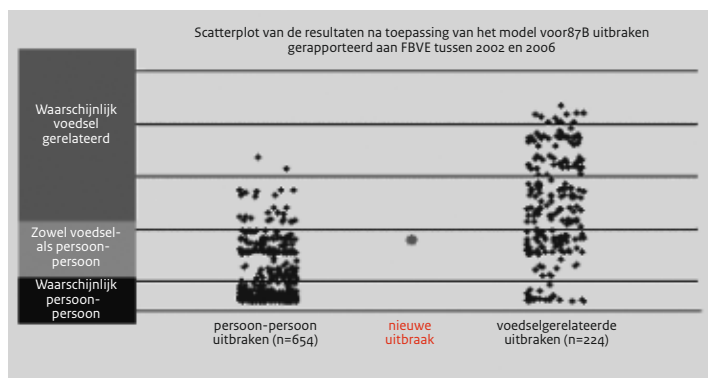


**Figuur 2** Beslisboom die gebruikt wordt bij de nVWA om te beslissen wel of geen norovirusonderzoek te starten naar de mogelijkheid van voedsel of een voedselbereider als mogelijke bron na een melding van gastro-enteritis. (5)

terecht komt, is het waarschijnlijk dat het hier om een voedselgerelateerde uitbraak gaat. (Zie toelichting onder figuur 3). Voor deze uitbraken zou gerichte navraag bij cases nuttig kunnen zijn. Wanneer blijkt dat voedsel inderdaad verdacht is, moet de nVWA ingeschakeld worden, en is het aan te bevelen om typering in te zetten. Dit moet dan snel gebeuren omdat de kans op restanten in de tijd steeds kleiner wordt. Voor uitbraken waarvan de tool een stip in de oranje en rode gebieden geeft, geldt dat voedsel minder

waarschijnlijk is als bron, hoewel dit niet kan worden uitgesloten. Bij nagenoeg alle meldingen van gastro-enteritis bij de nVWA wordt al een relatie vermoed met voedsel, veelal bereid in horecagelegenheden. Het gebruik van de tool door GGD'en kan wel leiden tot een verhoogde meldingsgraad van voedselgerelateerde norovirusuitbraken bij de nVWA, omdat de tool aangeeft dat er mogelijk voedsel bij de uitbraak betrokken is.

**Uitbraakgegevens**  
 Aantal cases op het moment van melding  
 Locatie waar de uitbraak plaatsvindt  
 Genotype



**Figuur 3** Excel tool waarmee voedselgerelateerde norovirusuitbraken in de grote bulk van norovirus verdachte uitbraken geïdentificeerd kunnen worden, hier aangepast aan de Nederlandse situatie voor toepasbaarheid bij GGD'en.

**Doel van deze tool**

Deze tool is bedoeld voor mensen werkzaam bij GGD'en en betrokken bij de beslissing voor follow-up van norovirusuitbraken en de implementatie van interventie maatregelen. Deze tool kan uitbraken selecteren waarbij voedsel verdacht is als bron van de uitbraak en dus follow-up voor bronopsporing nodig maakt. Het aantal uitbraken voor follow-up is hiermee te reduceren tot 33% van alle gemelde uitbraken aangezien de bulk van persoon op persoon wordt overgedragen en geen bronopsporing vraagt maar andere maatregelen. De formule achter deze tool komt voort uit een gevalideerd voorspellend statistisch model dat gebaseerd was op gecombineerde epidemiologische en virologische surveillance data gerapporteerd door 9 Europese landen aan het Food-borne Viruses in Europe netwerk in 2002-2006. De opbouw en validatie van het model is beschreven in Verhoef et al. EID 2009. Selection tool for foodborne norovirus outbreaks.

**Hoe is de tool te gebruiken?**

Als een uitbraak gerapporteerd wordt bij de GGD, kunnen volgende gegevens ingevoerd worden: het aantal cases op moment van melding, de locatie van de uitbraak en het genotype. Als de gevraagde gegevens (nog) niet bekend zijn, kan deze cel leeg blijven.

**Hoe is de uitkomst te gebruiken?**

De rode stip in het midden van de figuur laat zien in hoeverre de uitbraak karakteristieken vertoont van een voedselgerelateerde uitbraak, in vergelijking tot een persoon-persoon transmissie uitbraak.

**Rode gebied** Persoon-persoon transmissie is aannemelijk, maar voedsel kan niet worden uitgesloten als oorzaak van de uitbraak.

**Oranje gebied** De uitbraak kan zowel door voedsel als door persoon-persoon transmissie zijn veroorzaakt.

**Groene gebied** Voedsel als oorzaak van deze uitbraak is aannemelijk, maar persoon-persoon transmissie kan niet worden uitgesloten als oorzaak van de uitbraak.

## Discussie

In het piekseizoen van norovirus is het voor de GGD onmogelijk iedere gemelde uitbraak even grondig te onderzoeken om de transmissieroute te identificeren. Met de hier gepresenteerde tool en schema's kan op systematische wijze een selectie gemaakt worden van uitbraken waarbij bronopsporing nuttig kan zijn met een verhoogde slagingskans, waarmee gelijktijdig voldaan wordt aan de wettelijke verplichting voedselgerelateerde uitbraken op te sporen en te melden. Wij denken dat deze tool kan bijdragen aan een verbeterde surveillance van voedselgerelateerde norovirusuitbraken. Dit zou getest kunnen worden door retrospectief te kijken wat het discriminerend vermogen is op basis van feitelijke meldingen aan de GGD. Tevens zou een prospectief onderzoek het nut van de tool voor de GGD in de praktijk kunnen aantonen. De data bij GGD'en zou tevens een basis kunnen zijn voor het up-to-date houden van de tool. Indien één of meer GGD'en bereid is de tool in de praktijk (retrospectief en/of prospectief) te testen, zouden wij graag meewerken aan een opzet hiervoor. GGD'en kunnen zich melden bij [Linda.Verhoef@rivm.nl](mailto:Linda.Verhoef@rivm.nl). De tool is te downloaden via deze [link](#).

## Auteurs

L.P.B. Verhoef<sup>1</sup>, I. Boxman<sup>2</sup>, E. Duizer<sup>1</sup>, R.M. ter Schegget<sup>1,3</sup>, J.E. Chardon<sup>1</sup>, M.P.G.Koopmans<sup>1,4</sup>

1. Clb, RIVM, Bilthoven
2. Nieuwe Voedsel en Warenautoriteit, Zutphen
3. GGD Brabant Zuidoost
4. Erasmus Universiteit, Rotterdam

Correspondentie

L.P.B. Verhoef | [Linda.Verhoef@rivm.nl](mailto:Linda.Verhoef@rivm.nl)

## Literatuur

1. Van Duynhoven, Y.T., et al., *A one-year intensified study of outbreaks of gastroenteritis in The Netherlands*. *Epidemiol Infect*, 2005. **133**(1): p. 9-21.
2. Verhoef, L., et al., *Selection tool for foodborne norovirus outbreaks*. *Emerg Infect Dis*, 2009. **15**(1): p. 31-8.
3. Bijlmer, H., H. Gotz, and M. Koopmans, *Een algoritme ter ondersteuning van de openbare gezondheidszorg bij uitbraken van gastro-enteritis*. *Ned Tijdschr Med Microbiol*, 2008. **16**(2): p. 5.
4. Duizer, E., et al., *Probabilities in norovirus outbreak diagnosis*. *J Clin Virol*, 2007. **40**(1): p. 38-42.
5. Boxman, I.L., et al., *Environmental swabs as a tool in norovirus outbreak investigation*,