

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de  
Volksgezondheid  
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
drs. A. Berg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG  
**2500EJ20350**

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 19 juli 2019  
Onderwerp Advies n.a.v. Deskundigenberaad Acute slappe verlamming  
door enterovirus D68 en enterovirus A71

**Ons kenmerk**  
00076/2019  
CIb/LCI/JvD/AT/MtW/SK/AM

**Behandeld door**  
LCI

T (030) 274 7000  
lci@rivm.nl

**Bijlage**  
Deelnemerslijst DB

Geachte mevrouw Berg,

Zoals aangekondigd heb ik op 7 juni 2019 een Deskundigenberaad belegd over Acute slappe verlamming door enterovirus D68 (EV-D68) en enterovirus A71 (EV-A71). Hieronder volgt een samenvatting van dit beraad, gevolgd door de conclusies en adviezen.

De aanleiding voor dit Deskundigenberaad was een toename in het optreden van acute slappe verlamming (*acute flaccid paralysis*, kortweg AFP) in het najaar van 2018 in het Verenigd Koninkrijk (Wales en Engeland). In 2018 waren er in Nederland twee gevallen van AFP door EV-D68 gemeld aan het Signaleringsoverleg van het RIVM en was er in de media aandacht hiervoor. In de Verenigde Staten wordt sinds 2014 een toename gerapporteerd van het aantal AFP-patiënten, met elke twee jaar een verheffing. Deze toenames worden vooral geassocieerd met EV-D68.

Het doel van het Deskundigenberaad was deze signalen te duiden door in te schatten of AFP door EV-D68- en EV-A71-infecties een bedreiging vormt voor de volksgezondheid en om na te gaan of aanvullende maatregelen geïndiceerd zijn.

In het Deskundigenberaad stonden de volgende vragen centraal:

1. Is er een noodzaak voor het opzetten van een AFP-surveillance en voor het versterken van de EV-D68- en EV-A71-surveillance in het bijzonder?
2. Heeft een meldplicht voor AFP in dit kader een toegevoegde waarde?
3. Dient de kennis en alertheid over de diagnostiek van AFP en EV's onder de betrokken beroepsgroepen (kinderartsen, (kinder-)neurologen, artsen-microbioloog) vergroot te worden?

## Samenvatting situatie en beraad

### **Stand van zaken AFP door enterovirus D68 en enterovirus A71**

AFP kan veroorzaakt worden door vele verwekkers, waaronder de enterovirussen. Deze worden onderverdeeld in de poliovirussen en non-polio-enterovirussen (NPEV). EV-D68 en EV-A71 behoren tot de NPEV's. AFP veroorzaakt door een poliovirus wordt poliomyelitis genoemd. Poliovirussen zijn in Nederland geëlimineerd.

Er zijn in 2018 in Nederland twee patiënten met AFP met EV-D68-infectie gerapporteerd en eerder, in 2016, waren er eveneens twee AFP-patiënten met EV-D68-infectie in Nederland. Of dit alle gevallen zijn, is niet duidelijk. Sinds 2003 is er in Nederland namelijk geen AFP-surveillance meer.

**Datum**  
19 juli 2019

**Ons kenmerk**  
00076/2019  
CIb/LCI/JvD/AT/MtW/SK/AM

Bij EV-D68 is sprake van respiratoire overdracht (hoesten en niezen). Het beloop is vaak asymptomatisch. AFP is een zeldzame complicatie (naar schatting 1:500–1:1000), die een aantal dagen na een bovenste luchtweginfectie ontstaat. Er is geen causale medicamenteuze therapie; alleen 'ondersteunende' behandeling (intensieve fysiotherapie e.d.) is mogelijk. Van de personen met AFP houdt meer dan 75% permanente neurologische schade. Jarenlange revalidatie is nodig. Omdat de infectie vaak optreedt zonder AFP is er geen effectieve preventie van AFP mogelijk; meer in het algemeen kunnen strikte hygiënemaatregelen wel overdracht van enterovirussen tegengaan.

In Nederland zijn geen AFP-patiënten bekend met EV-A71-infectie. Doorgaans veroorzaakt dit virus een mild beeld genaamd 'hand-, voet-, mondziekte'. In Spanje is in 2016 een nieuwe variant EV-A71-C1 aangetroffen, waarbij zich ook AFP-gevallen voordeden; deze variant is ook in Nederland gevonden. EV-A71 kent naast respiratoire overdracht ook doorgifte via speeksel, blaasjesvocht en fecaal-oraal.

Voor zowel EV-A71 als voor EV-D68 is gestart met vaccinontwikkeling, waarbij vaccins voor EV-A71 in fase 1-3-trials zitten en voor EV-D68 zich nog echt in de beginfase bevinden.

Er is op dit moment geen compleet beeld van de huidige situatie m.b.t. AFP in Nederland. Hoewel de mogelijkheden voor EV-diagnostiek in Nederland aanwezig zijn, wordt er bij AFP-cases vermoedelijk niet altijd op EV-D68 en EV-A71 getest. Er is daarom begin 2019 een zogenaamd (Lab)Inf@ct verstuurd waarin gevraagd wordt om bij iedere vorm van AFP ook diagnostiek naar enterovirus en rhinovirus in te zetten. Hierbij dienen, naast liquor- en fecesmonsters in verband met het uitsluiten van poliovirus, ook respiratoire monsters (in het bijzonder nasofaryngeaal spoelsel of uitstrijk en keeluitstrijk) te worden afgenomen. Op basis van de buitenlandse signalen, zoals een grote uitbraak van EV-D68 in Amerika en Canada in 2014 met meer AFP-gevallen, gevolgd door tweejaarlijkse verheffingen van AFP-gevallen die vooral met EV-D68 en EV-A71 zijn geassocieerd, een toename van AFP in het Verenigd Koninkrijk (waarbij ook vaker EV-D68 werd gedetecteerd) in 2018, én de niet uit te sluiten virusevolutie in de toekomst en verspreiding van die nieuwe stammen, is het de vraag of we ook in Nederland meer gevallen van NPEV AFP, in tweejaarlijkse pieken, kunnen verwachten.

### ***Enterovirus D68 en enterovirus A71: relevante surveillance in Nederland***

In Nederland kennen we de enterovirus-surveillance (inclusief Type-Ned) en de Nivel-surveillance op basis van de huisartsenpeilstations. Tezamen geven deze een redelijk robuust beeld.

De enterovirus-surveillance in Nederland heeft een redelijke landelijke dekking (~30 labs, waarvan 9 Type-Ned labs). Gezamenlijk worden 10.000 ontlastingsmonsters (10% NPEV-positief), 7.000 keelwabs (2,5% NPEV-positief) en 15.000 overige materialen (8,5% NPEV-positief) per jaar ingezet voor detectie en ongeveer de helft van EV-positieven wordt getypeerd. Nadelen van deze surveillance zijn dat het vaak een aantal weken duurt voordat een typering bekend is en dat er geen of beperkte klinische informatie van de patiënt beschikbaar is. Ook stuurt een aantal van de deelnemende laboratoria slechts eenmaal per jaar de gegevens in, waardoor tijdige surveillance niet mogelijk is. De Nivel-surveillance is gebaseerd op patiënten die zich met acute respiratoire infecties presenteren in de huisartsenpraktijk. De 40 deelnemende huisartspeilstations met 60 huisartsen zijn verspreid over Nederland en zorgen voor ongeveer 0,8% van de Nederlandse bevolking. De surveillance is tijdig maar kent geen (gedocumenteerde) follow-up waardoor niet bekend is hoe een acute respiratoire infectie zich verder ontwikkelt.

In Nederland wordt EV-D68 al sinds 1997 in de Nivel-surveillance van acute respiratoire infecties sporadisch gedetecteerd. In het najaar van 2010 werd de

**Datum**  
19 juli 2019

**Ons kenmerk**  
00076/2019  
C1b/LCI/JvD/AT/MtW/SK/AM

eerste verheffing van EV-D68-infecties in Nederland waargenomen, in zowel de Nivel- als de Type-Ned-surveillancedata. Vervolgens was er iedere twee jaar een verheffing in de nazomer/herfst. Een volgende verheffing wordt verwacht in 2020. In Nederland is EV-A71 endemisch en wordt het bijna elk jaar aangetoond met soms verheffingen in een enkel jaar. In registraties van EV-A71 over de periode 1963 tot 2008 zijn er pieken geweest in 1986 en 2007. AFP door EV-A71 is in Nederland niet aangetoond, de toename betrof milde infecties zoals hand-, voet-, mondziekte.

#### **Meldplicht AFP: toegevoegde waarde?**

De huidige meldplicht voor AFP geldt alleen bij verdenking op poliomyelitis; deze verdenking geldt bij AFP én niet of onvolledig gevaccineerd zijn tegen polio en/of mogelijke blootstelling aan het poliovirus (d.w.z. <35 dagen geleden in een endemisch gebied geweest of tijdens een epidemie in Nederland). Om een afweging te maken of een meldingsplicht voor AFP door niet-polio-enterovirussen geïndiceerd is op inhoudelijke gronden, werden standaardcriteria voor meldingsplicht in het DB doorlopen.

Uit die discussie blijkt dat er meerdere argumenten zijn die tegen een meldingsplicht pleiten. Ten eerste is primaire preventie niet mogelijk, door de afwezigheid van een vaccin. Ook zijn de mogelijkheden voor secundaire preventie beperkt. Bovenal zijn er voldoende mogelijkheden en verbeterpunten binnen de huidige surveillance om in de toekomst een reëel beeld te krijgen van de huidige situatie van AFP door EV-D68 en EV-A71. Wel is het belangrijk de 'awareness' onder clinici te verhogen. Daarnaast is het op dit moment onzeker in hoeverre AFP door EV-D68 en EV-A71 een risico vormen voor de volksgezondheid. Door de epidemiologische ontwikkelingen nauwlettend te volgen kan in de toekomst, indien de dreiging van een uitbraak hoger wordt, een nieuwe afweging gemaakt worden.

#### **Behandel- en revalidatiemogelijkheden in Nederland**

Tijdens het beraad is kennis uitgewisseld over de mogelijkheden voor behandeling en revalidatie in Nederland. De expertise voor behandeling en revalidatie is in Nederland aanwezig in meerdere kinderneurologische centra (Groningen, Rotterdam, Leiden, Utrecht, Maastricht, Amsterdam, Nijmegen) en revalidatiecentra. Voor kennis- en kunde-uitwisseling wordt geadviseerd contact op te nemen met de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (NVRA).

#### **Advies**

Het Deskundigenberaad komt bij de beantwoording van de vragen tot het volgende advies:

##### **1. Is er een noodzaak voor het opzetten van een AFP-surveillance en voor het versterken van de EV-D68- en EV-A71 surveillance?**

Geadviseerd wordt om de huidige surveillance als volgt te versterken:

- De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN) wordt gevraagd in samenwerking een richtlijn te ontwikkelen over AFP door NPEV, inclusief diagnostiek, danwel een bestaande richtlijn hiermee uit te breiden. Dit vergroot niet alleen de 'awareness' maar zorgt er ook voor dat de kans dat NPEV's geassocieerd met AFP gedetecteerd worden groter wordt (actie RIVM, met NVK en NVKN).
- Geadviseerd wordt tevens een aantal NPEV's, met name EV-D68 en EV-A71 toe te voegen aan de virologische weekstaten, inclusief een beperkte set van klinische gegevens (wel/geen AFP dan wel meningo-encefalitis), waarbij

**Datum**

19 juli 2019

**Ons kenmerk**

00076/2019

CIb/LCI/JvD/AT/MtW/SK/AM

rekening gehouden dient te worden met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). Beide toevoegingen hebben vermoedelijk ook een positieve invloed op de 'awareness' bij artsen-microbioloog/virologen om bij passende klinische beelden aan NPEV's te denken en bij gevolg, op het inzetten van de juiste diagnostiek op de juiste diagnostische monsters. Voor het toevoegen van de beperkte set van klinische gegevens aan de Virologische weekstaten is het raadzaam een verzoek te sturen aan de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie (actie RIVM met NWKV).

- Nagegaan moet worden in hoeverre de enterovirus-surveillance en de Virologische weekstaten een landelijke dekking hebben. Mocht de dekking te wensen overlaten, dan is het advies deze te verbeteren. Tevens wordt nagegaan hoe de tijdigheid van de enterovirus-surveillance (inclusief Type-Ned) te verbeteren is (acties RIVM).

Het is verder van belang middelen ter beschikking te stellen om retrospectief bij de academische centra te onderzoeken of er aanwijzingen zijn voor patiënten met AFP door NPEV's in de afgelopen jaren. Zo mogelijk wordt het onderzoek prospectief vervolgd.

### ***2. Heeft het instellen van een meldplicht voor AFP toegevoegde waarde?***

Het Deskundigenberaad ziet nu geen meerwaarde voor een meldplicht voor AFP. Bij nieuwe ontwikkelingen kan dit heroverwogen worden.

### ***3. Dient de kennis en alertheid over de diagnostiek van AFP en enterovirussen van de betrokken beroepsgroepen (kinderartsen, (kinder)neurologen, artsen-microbioloog) vergroot te worden?***

Het Deskundigenberaad is van mening dat het vergroten van de kennis en alertheid van de betrokken beroepsgroepen nodig is. Alertering richting de beroepsgroepen kan op geleide van de redelijk voorspelbare EV-D68-verheffingen. Voor het vergroten van de kennis zijn de adviezen genoemd bij het antwoord op vraag 1 naar verwachting afdoende, als aanvulling op de uitgebreide berichtgeving die begin januari 2019 heeft plaatsgevonden richting professionals in ziekenhuizen en laboratoria.

Tot een nadere mondelinge toelichting gaarne bereid.

Hoogachtend,

Prof. dr. Jaap T. van Dissel  
Directeur CIb