



COMMISSIE
COGEM
GENETISCHE
MODIFICATIE

COGEM ADVIES
CGM/120127-01

CLASSIFICATIE HUMAAN- EN DIERPATHOGENE PARASieten





COGEM ADVIES
CGM/120127-01

CLASSIFICATIE HUMAAN- EN DIERPATHOGENE PARASieten

COGEM
Januari 2012



Colofon

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht


Foto's omslag Eric A.T. Brienen, afdeling Parasitologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Vorkant *Echinococcus granulosus*, protoscolex geïsoleerd uit levercyste

Achterkant *Schistosoma mansoni*, wormeieren geïsoleerd uit ontlasting

Commissie Genetische Modificatie (COGEM)

De COGEM heeft tot taak de regering te adviseren over de risicoaspecten van genetisch gemodificeerde organismen en te signaleren over ethische en maatschappelijke aspecten van genetische modificatie (Wet milieubeheer §2.3).



Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J.J. Atsma
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 27 januari 2012
KENMERK CGM/120127-01
ONDERWERP Advies 'Classificatie humaan- en dierpathogene parasieten'

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van de adviesvraag over de herziening van de 'lijst van pathogene micro-organismen en agentia', deelt de COGEM u het volgende mee.

SAMENVATTING

De 'lijst van pathogene micro-organismen en agentia' is een lijst met de classificatie van pathogene bacteriën, schimmels, parasieten en virussen. Deze lijst wordt veelvuldig gebruikt bij de vergunningverlening van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Naar aanleiding van de voorgenomen herziening van het Besluit ggo en de Regeling ggo door het ministerie van IenM, is de COGEM gevraagd om de lijst met pathogene micro-organismen tegen het licht te houden en de classificatie van de bacteriën, schimmels, parasieten en virussen te toetsen aan de huidige wetenschappelijke kennis.

In het onderhavige advies heeft de COGEM de classificatie van de parasietensectie bijgewerkt en aangepast aan de hedendaagse inzichten. Zij heeft daarbij vier externe deskundigen op het gebied van de humane en veterinaire parasitologie geraadpleegd. In de bijgewerkte parasietensectie zijn alleen die parasieten opgenomen, die als gastheer dan wel als donor in de lopende vergunningen voor ggo-werkzaamheden toegepast worden. Het betreft een breed bereik aan organismen zoals ééncelligen, wormen en geleedpotigen, en omvat zowel humaan- als dierpathogene parasieten.

Afgezien van één parasiet zijn de pathogeniteitsklassen van de in de bijgewerkte lijst opgenomen parasieten niet gewijzigd. Voor *Plasmodium falciparum* adviseert de COGEM een hogere pathogeniteitsklasse aan te houden en de parasiet te classificeren als een klasse 3 pathogeen. Daarnaast zijn aan de lijst vier parasieten toegevoegd die niet eerder waren geclassificeerd: *Fasciola hepatica*, *Leishmania infantum*, *Leishmania mexicana* en *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. De COGEM adviseert deze parasieten in pathogeniteitsklasse 2 op te nemen.

De COGEM merkt op dat parasieten een groep van organismen omvatten die in grootte kunnen variëren van micrometers (ééncelligen) tot meters (bepaalde lintwormen). Daarom adviseert zij de 'lijst van pathogene micro-organismen en agentia' van naam te veranderen door het woord 'micro' tussen haakjes te plaatsen.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. I. van der Leij
Drs. H.P. de Wijs

Dit advies is mede tot stand gekomen met inbreng van dr. T. van Gool (Academisch Medisch Centrum Amsterdam) en dr. L. van Lieshout (Leids Universitair Medisch Centrum), beiden met expertise humane parasitologie, alsmede dr. F. H. M. Borgsteede (gepensioneerd, voorheen Centraal Veterinair Instituut Lelystad) en dr. J. W. B. van der Giessen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), beiden met expertise veterinaire parasitologie.



COGEM ADVIES
CGM/120127-01

CLASSIFICATIE HUMAAN- EN DIERPATHOGENE PARASieten



Dit advies is voorbereid door een werkgroep bestaande uit:

Dr. C. van Maanen (*voorzitter*) Gezondheidsdienst voor Dieren, Deventer COGEM

Prof. Dr. M. D. de Jong Academisch Medisch Centrum Amsterdam,
afdeling Medische Microbiologie, Amsterdam COGEM

Dr. F. H. M. Borgsteede Gepensioneerd,
voorheen Centraal Veterinair Instituut, Lelystad

Dr. J. W. B. van der Giessen Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,
Laboratorium voor Zoönosen en
Omgevingsmicrobiologie, Bilthoven

Dr. T. van Gool Academisch Medisch Centrum Amsterdam,
afdeling Parasitologie, Amsterdam

Dr. L. van Lieshout Leids Universitair Medisch Centrum,
afdeling Parasitologie, Leiden



INHOUDSOPGAVE

1.	Inleiding	9
1.1	Pathogeniteitsklassen onder Regeling ggo	9
1.2	Parasieten	11
1.2.1	<i>Levenscyclus en gastheer</i>	11
1.2.2	<i>Pathogeniteit</i>	12
1.2.3	<i>Transmissie</i>	12
1.2.4	<i>Meldings- en bestrijdingsplicht</i>	12
2.	Pathogeniteitsclassificatie parasitensectie 'lijst van pathogene micro-organismen en agentia'	14
2.1	Eéncellige parasieten	15
2.1.1	<i>Babesia</i> spp.	15
2.1.2	<i>Cryptosporidium</i> spp.	16
2.1.3	<i>Eimeria</i> spp.	17
2.1.4	<i>Entamoeba histolytica</i>	17
2.1.5	<i>Giardia</i> spp.	18
2.1.6	<i>Leishmania infantum</i> , <i>L. major</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. tarentolae</i> , <i>L. tropica</i>	19
2.1.7	<i>Neospora</i> spp.	20
2.1.8	<i>Plasmodium</i> spp.	21
2.1.9	<i>Theileria</i> spp.	23
2.1.10	<i>Toxoplasma gondii</i>	24
2.1.11	<i>Trypanosoma brucei brucei</i>	25
2.2	Parasitaire wormen	26
2.2.1	<i>Cooperia</i> spp.	26
2.2.2	<i>Dictyocaulus</i> spp.	27
2.2.3	<i>Echinococcus granulosus</i> en <i>Echinococcus multilocularis</i>	28
2.2.4	<i>Fasciola hepatica</i>	30
2.2.5	<i>Haemonchus contortus</i>	31
2.2.6	<i>Ostertagia ostertagi</i>	32
2.2.7	<i>Schistosoma mansoni</i>	32
2.2.8	<i>Strongyloides stercoralis</i>	34
2.2.9	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	35
2.2.10	<i>Toxocara</i> spp.	35
2.2.11	<i>Trichinella</i> spp.	36
2.2.12	<i>Trichostrongylus</i> spp.	37

2.3	Parasitaire geledpotigen	38
2.3.1	<i>Ixodes</i> spp.	38
2.3.2	<i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	39
3.	Algemene additionele opmerkingen	41
4.	Conclusie	42
	Tabel 1	43
	Referenties	46



1

INLEIDING

De 'lijst van pathogene micro-organismen en agentia' die als Appendix A was toegevoegd aan de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze regeling uit 1998, is een lijst met de classificatie van pathogene bacteriën, schimmels, parasieten en virussen.¹ Deze lijst wordt veelvuldig gebruikt bij de vergunningverlening van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's), ook al maakt de lijst sinds 2004 geen onderdeel meer uit van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo) en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen (ggo).² Het ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM) heeft echter het voornemen de lijst van pathogene micro-organismen en agentia weer toe te voegen aan de komende herziene versie van het Besluit ggo en de Regeling ggo. Daarom heeft zij de COGEM gevraagd de lijst tegen het licht te houden en de classificatie van de bacteriën, schimmels, parasieten en virussen te toetsen aan de huidige wetenschappelijke kennis.

In het onderhavige advies heeft de COGEM de classificatie van de parasitensectie van de huidige lijst met pathogene micro-organismen en agentia bijgewerkt en aangepast aan de hedendaagse inzichten. Zij heeft daarbij vier externe deskundigen op het gebied van de humane en veterinaire parasitologie geraadpleegd die zitting hebben genomen in een daarvoor speciaal samengestelde werkgroep. De geraadpleegde deskundigen zijn: dr. F. H. M. Borgsteede (gepensioneerd, voorheen werkzaam bij het Centraal Veterinair Instituut), dr. J. W. B. van der Giessen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu), dr. T. van Gool (Academisch Medisch Centrum Amsterdam) en dr. L. van Lieshout (Leids Universitair Medisch Centrum).

1.1 PATHOGENITEITSKLASSEN ONDER REGELING GGO

De inschaling van werkzaamheden met ggo's is mede afhankelijk van de pathogeniteitsklasse van het uitgangsgoed. Derhalve is het voor een correcte inschaling van de werkzaamheden van belang om te weten tot welke pathogeniteitsklasse een organisme behoort.

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen.² Aspecten die bij classificatie in overweging worden genomen zijn naast de mate van ziekmakend vermogen (pathogeniteit), de wijze van verspreiding van het organisme onder de populatie (bijvoorbeeld via de lucht, voedselketen, direct contact, transmissievector), de handhaving in het milieu (zoals

overleving onder ongunstige omstandigheden) en mogelijkheden om ziekte te kunnen voorkomen of te behandelen (zoals vaccinatie en medicatie).

Volgens de Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen worden micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen.² De indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoogpathogene micro-organismen. Dier- en plantpathogenen worden in eerste instantie ingedeeld in klasse 2 maar kunnen onder bepaalde omstandigheden in klasse 3 ingedeeld worden. De criteria voor indeling in pathogeniteitsklassen zijn als volgt gedefinieerd:

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 1** is van toepassing als het micro-organisme minimaal aan één van de volgende criteria voldoet:

- het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant.
- het heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen zijn getroffen.
- het behoort tot een soort die wel vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie.
- het niet-virulente karakter van het micro-organisme is door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 2** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat, alsmede een micro-organisme dat bij planten of dieren ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 3** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 4** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.

De indeling is gericht op micro-organismen en sluit om die reden slechts ten dele aan op de pathogeniteitsindeling van parasieten.

1.2 PARASIETEN

Parasieten zijn organismen die zich voor het volbrengen van hun natuurlijke ontwikkelingscyclus voeden ten koste van een ander organisme én zich daarbij tijdelijk of permanent in of op hun gastheer vestigen. Parasieten zijn eukaryote organismen en vormen een zeer brede en diverse groep.^{3,4,5}

Er wordt onderscheid gemaakt tussen ééncellige parasieten en meercellige parasieten zoals bepaalde wormsoorten en geleedpotigen.^{4,5,6} De grootte van parasieten varieert van micrometers (ééncelligen) tot meters (bepaalde lintwormen).

Parasieten worden ook onderscheiden op basis van de manier waarop de interactie tussen gastheer en parasiet plaatsvindt: ectoparasieten leven op of in de huid (de meeste geleedpotige parasieten), endoparasieten leven in het lichaam van de gastheer (ééncellige parasieten en wormen).^{4,5,6}

1.2.1 LEVENSCYCLUS EN GASTHEER

Een parasiet doorloopt een aantal fasen in zijn ontwikkeling voordat hij het volwassen stadium bereikt. Deze ontwikkelingsstadia worden gekenmerkt door gedaanteverwisselingen.

Er bestaan parasieten die maar één gastheersoort parasiteren en parasieten die van gastheersoort wisselen. In geval van gastheerwisseling vinden de verschillende stadia in de levenscyclus van de parasiet plaats in diverse gastheersoorten: in de tussengastheer vindt ongeslachtelijke vermenigvuldiging plaats, in de eindgastheer ontwikkelt de parasiet zich tot een volwassen organisme en vindt al dan niet geslachtelijke vermenigvuldiging plaats. Beide gastheersoorten zijn noodzakelijk om de levenscyclus van de parasiet te voltooien en in stand te houden.^{4,5,6} Bij sommige ééncelligen (bijvoorbeeld *Babesia*, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Theileria*) vindt geslachtelijke vermenigvuldiging in geleedpotigen plaats terwijl ongeslachtelijke vermenigvuldiging in zoogdieren plaatsvindt.^{4,5,6} Bij sommige platwormen (bijvoorbeeld *Fasciola hepatica*, *Schistosoma mansoni*) vindt geslachtelijke voortplanting in bepaalde zoogdier-soorten plaats terwijl ongeslachtelijke voortplanting in bepaalde zoetwaterslakken plaatsvindt.^{5,6}

Er zijn parasieten die verschillende tussengastheersoorten benutten. Indien er voor een bepaalde tussengastheersoort geldt dat er vervolgens geen overdracht naar de eindgastheer kan plaatsvinden, is de levenscyclus van de parasiet eindig. In dit geval vormt de tussengastheer een doodlopende weg en wordt deze een 'dead end host' genoemd. Bij bijvoorbeeld de ééncellige *Toxoplasma gondii* kunnen, naast landbouwhuisdieren, mensen als tussengastheer fungeren. Omdat de mens geen prooidier van de eindgastheer (de kat) van *T. gondii* is, zal de levenscyclus van *T. gondii* in de mens eindigen en de parasiet zich niet verder verspreiden.

1.2.2 PATHOGENITEIT

De pathogeniteit van een (micro)organisme wordt enerzijds bepaald door de virulentiefactoren die het organisme bezit en anderzijds door de verdedigingsmechanismen van de gastheer gericht tegen het (micro)organisme. Daarbij geldt voor parasieten dat de pathogeniteit voor eind- en tussengastheer kan verschillen. Daarnaast geldt voor sommige parasitaire infecties dat de ernst van het ziektebeeld correleert met de infectiedosis, bijvoorbeeld het aantal cysten, wormeieren of larven waarmee een gastheer geïnficeerd wordt. Parasieten kunnen ziekteverwekkend zijn voor zowel mens als dier (zoönotische parasieten), of strikt humaan- dan wel dierpathogeen zijn.

1.2.3 TRANSMISSIE


Overdracht van parasieten kan rechtstreeks via de fecaal-orale route of de voedselketen plaatsvinden, bijvoorbeeld door middel van met parasiteneieren of -cysten besmet voedsel. Ook kan overdracht, voornamelijk ééncellige parasieten maar ook bijvoorbeeld sommige rondwormen (filariae), via vectoren plaatsvinden. Deze transmissievectoren, ongewervelde dieren zoals muggen, vlooien en teken, kunnen als eind- of tussengastheer fungeren en zelf parasitaire eigenschappen bezitten (teken).

De COGEM merkt op dat transmissievectoren pathogeen kunnen zijn. Bij de pathogeniteitsclassificatie van dergelijke transmissievectoren wordt alleen het ziekteverwekkend vermogen van de transmissievector zelf beoordeeld aangezien dat van belang is voor het juiste inperkings- en veiligheidsniveau onder laboratoriumcondities. De door de transmissievector overgedragen ziekteverwekkers, zoals bacteriën, virussen en parasieten, kennen hun eigen pathogeniteitsclassificatie.^{7,8}

1.2.4 MELDINGS- EN BESTRIJDINGSPLICHT

Voor sommige parasitaire infectieziekten bestaat een internationale en nationale wettelijke meldings-, en eventuele, bestrijdingsplicht. Artsen zijn, op basis van de 'Wet Publieke Gezondheid' verplicht een aantal parasitaire infectieziekten te melden bij de Gemeentelijke Gezondheidsdienst ten einde verspreiding van de ziekte te voorkomen (malaria en trichinellose; meldingsplicht groep C).^{9,10}

Dierenartsen zijn, op basis van de 'Gezondheids- en welzijnswet voor dieren' verplicht een aantal parasitaire infectieziekten aan te geven bij de 'nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit' (nVWA; echinococcose, toxoplasmose en trichinellose).^{10,11,12} De parasitaire infectieziekte trichinellose kent bovendien een bestrijdingsplicht.^{13,14} Ook de Wereldorganisatie voor Diergezondheid ('Office International des Epizooties, OIE') benoemt een aantal parasitaire dierziekten als aangifteplichtig waaronder babesiose, echinococcose, leishmaniasis, theileriose, trichinellose en trypanosomiasis.^{15,16} Bij de



meldings- en bestrijdingplicht van dierziekten spelen naast pathogeniteit en verspreidingspotentieel ook economische factoren een rol. Sociaaleconomische factoren hebben echter geen directe relatie tot milieurisico's en kunnen daardoor niet rechtstreeks vertaald worden naar de Regeling ggo.



2

PATHOGENITEITSClassificatie PARASITENSECTIE 'LIJST VAN PATHOGENE MICRO- ORGANISMEN EN AGENTIA'

Voor de evaluatie van parasieten in onderhavig advies is als uitgangspunt de huidige lijst van pathogene micro-organismen en agentia gehanteerd die wordt weergegeven op de website van het ministerie van IenM (versie 2010).⁸ Vanuit deze lijst is een beperkt aantal parasieten geselecteerd: alleen de pathogeniteitsklasse van die parasieten is geëvalueerd, die als gastheer dan wel als donor toegepast worden in de lopende vergunningen voor ggo-werkzaamheden. Daarbij is de pathogeniteitsklasse alleen vastgesteld indien dit van belang is voor de vergunningverlening. Voor parasieten die bijvoorbeeld betrokken zijn bij werkzaamheden met gekarakteriseerde sequenties ten behoeve van klonering in *E. coli*, waarbij de sequenties geen informatie bevatten die coderen voor een schadelijk genproduct, is het niet noodzakelijk dat de pathogeniteitsklasse van het donororganisme bekend is.¹⁷ Deze parasieten worden niet in het onderhavige advies besproken.

Daarnaast is een extra aantal parasieten aan de herziene lijst toegevoegd. Deze parasieten worden in de lopende vergunningen als gastheer dan wel als donor toegepast, terwijl zij niet opgenomen zijn in de huidige lijst van pathogene micro-organismen en agentia.⁸

In het advies zijn de geclassificeerde parasieten onderverdeeld in ééncelligen (**2.1**), wormen (**2.2**) en geleedpotigen (**2.3**). Voor iedere groep worden achtereenvolgens per geslacht of species de classificatie toegelicht. Een samenvatting van deze classificaties wordt weergegeven in Tabel 1 (pagina 43-45).

Indien de COGEM van mening is dat op grond van de huidige beschikbare kennis alle tot nu toe beschreven soorten binnen een geslacht in een bepaalde pathogeniteitsklasse ingedeeld kunnen worden, heeft zij dit weergegeven door middel van de geslachtsnaam van de parasiet gevolgd door de afkorting 'spp.' (species of soorten, bijvoorbeeld *Babesia* spp.).

2.1 EENCELLIGE PARASieten

De belangrijkste groepen ééncellige parasieten behoren tot de fyta Apicomplexa (sporendiertjes), Diplomonadina, Parabasalida, Kinetoplastida en Amoebozoa.

2.1.1 *Babesia* spp.

Babesia spp. zijn intracellulaire parasieten die de rode bloedcellen van gewervelde dieren infecteren en tot de Apicomplexa behoren.⁴ Er zijn meer dan 100 *Babesia* species beschreven.⁵ Bepaalde *Babesia* soorten zijn ziekteverwekkend voor dieren. Zo kan onder andere *B. bovis* 'Texas fever' (roodwaterkoorts) veroorzaken, een malaria-achtig ziektebeeld bij (landbouw-) huisdieren. Dieren die een acute infectie doormaken ontwikkelen vaak een shockreactie die gepaard gaat met koorts en bloeddrukdaling. Meer chronische infecties kunnen leiden tot bloedafbraak en functionele orgaanverstoringen waarbij in het bijzonder de nieren betrokken zijn. Algemene ziekteverschijnselen zijn hoge koorts, bloedarmoede en geelzucht.^{5,6,18} Twee soorten zijn belangrijke pathogenen voor de mens: *B. microti* en *B. divergens*.^{5,12,18} Bij gezonde mensen kenmerkt babesiose zich door milde griepachtige verschijnselen, voor patiënten die een miltverwijdering hebben ondergaan kan een *B. divergens* infectie levensbedreigend zijn.⁶

De parasiet wordt overgebracht door verschillende tekensoorten waaronder *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp. (zie 2.3.1) en *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (zie 2.3.2).⁵ Tijdens zijn levenscyclus wisselt *Babesia* van gastheer: aseksuele vermeerdering vindt plaats in de tussengastheer (gewervelde dieren zoals landbouwhuisdieren, knaagdieren en de mens), seksuele vermeerdering vindt plaats in de eindgastheer (de teek) die tevens als vector fungeert. Als veegerelateerde ziekte kan babesiose in de Verenigde Staten, Australië, Zuid-Afrika en Zuid-Amerika tot ernstige economische schade leiden.⁵ *Babesia* spp. zijn in Nederland en Europa enzoötisch, maar geven in Nederland incidenteel aanleiding tot het veroorzaken van economische schade bij rundvee omdat de in Nederland aanwezige *Babesia* soorten minder ernstige ziektebeelden veroorzaken.^{12,18,19}

Babesiose is zowel bij mens als dier goed met geneesmiddelen te behandelen.⁵ Voor babesiose bij honden en runderen zijn vaccins beschikbaar, maar het vaccin voor runderen is beperkt verkrijgbaar (Zuid-Afrika).^{20,21} In de Verenigde Staten wordt *Babesia* door middel van tekenbestrijdingsprogramma's bestreden. De transmissievector *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* is daar nagenoeg uitgeroeid (zie 2.3.2).²²

Bepaalde *Babesia* spp. zijn ziekteverwekkend voor dieren maar de in Nederland voorkomende soorten veroorzaken geen ernstig ziektebeeld met uitzondering van *B. canis* voor honden. Babesiose kent voor gezonde mensen een mild ziekteverloop. Infecties met de parasiet zijn goed te behandelen. Voor honden en runderen zijn vaccins beschikbaar, directe verspreiding van *Babesia* spp. onder de populatie is niet mogelijk aangezien besmetting via een vector plaatsvindt en de parasiet voor zijn

levenscyclus afhankelijk is van deze vector. Bovenstaande kenmerken van *Babesia* spp. in overweging nemende, adviseert de COGEM *Babesia* spp. in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.2 *Cryptosporidium* spp.

Cryptosporidium spp. zijn intracellulaire parasieten van het maag-darmkanaal die tot de Apicomplexa behoren.⁵ De parasiet kent een breed gastheerbereik en is pathogeen voor mens en dier (vissen, reptielen, vogels en runderen).⁵ De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.

De twee soorten die het meest frequent in de mens worden aangetroffen zijn *C. parvum* en *C. hominis*.^{23,24} Bij zowel mens als dier zijn infecties met *Cryptosporidium* spp. doorgaans van korte duur en gaan deze vanzelf over.^{6,24} Ziekteverschijnselen zijn waterige diarree, overgeven en gewichtsverlies. In Nederland komt cryptosporidiose bij de mens niet veelvuldig voor, gemiddeld worden bij minder dan 2% van de mensen met diarreeklachten *Cryptosporidium* oöcysten (de overlevingsvorm buiten de gastheer) aangetroffen.²⁵ Dit percentage is echter sterk seizoensafhankelijk en kan vooral bij jonge kinderen aanzienlijk hoger liggen.²⁶ Immuuncompetente patiënten met cryptosporidiose kunnen met behulp van geneesmiddelen behandeld worden maar aangezien infecties zelflimiterend zijn vindt behandeling doorgaans niet plaats.⁶ Voor mensen en dieren met een verzwakt immuunsysteem kan een *Cryptosporidium* infectie levensbedreigend zijn en lang aanhouden.^{5,6}

Besmetting met *Cryptosporidium* oöcysten verloopt doorgaans via de fecaal-orale route, bijvoorbeeld na het drinken van besmet water of door direct contact met geïnfecteerde dieren en mensen. Vermenigvuldiging van de parasiet vindt intracellulair in de epitheelcellen van het maag-darmkanaal plaats. Via de ontlasting worden nieuwe infectieuze oöcysten uitgescheiden in het milieu die gedurende langere tijd in het milieu kunnen overleven. In Nederland zijn door lozing van rioolwater en afvloeiing van mest oöcysten in het oppervlaktewater aanwezig.²⁵

Cryptosporidium-besmettingen kennen een lage infectiedosis, de inname van enkele oöcysten is voldoende om ziekteverschijnselen te veroorzaken.^{5,27} De infectie is van mens op mens (antropozoötisch) en zoönotisch overdraagbaar.^{5,6} Transmissie van de parasiet kan incidenteel via de lucht plaats vinden.^{24,28}

Cryptosporidium spp. zijn pathogeen voor mens en dier maar *Cryptosporidium* infecties zijn voor gezonde mensen zelflimiterend, behandeling met geneesmiddelen wordt in de praktijk niet toegepast. Transmissie van de parasiet vindt plaats via fecaal-oraal contact en kan via het oppervlaktewater plaatsvinden. De kenmerken van *Cryptosporidium* spp. in overweging nemende, adviseert de COGEM *Cryptosporidium* spp. en *C. parvum* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.3 *Eimeria* spp.

Eimeria spp. zijn intracellulaire parasieten die tot de Apicomplexa behoren.⁵ De parasiet is ziekteverwekkend voor verschillende diersoorten, waaronder pluimvee, landbouwhuisdieren en konijnen.^{5,6} De COGEM is niet bekend met wetenschappelijke publicaties waaruit blijkt dat *Eimeria* spp. pathogeen zijn voor de mens. De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.

De meeste *Eimeria* soorten infecteren de epitheelcellen van de darm. Alleen *E. stiedae* veroorzaakt bij konijnen een infectie aan de galwegen.²⁹ Er zijn meer dan duizend *Eimeria* species beschreven. De verschillende soorten zijn niet allemaal even ziekteverwekkend. Bij kippen kunnen infecties met *E. tenella* en *E. necatrix* fataal verlopen, infecties met *E. praecox* kennen een milder ziekteverloop.²⁹

Eimeria infecties gaan gepaard met verlies aan eetlust, diarree en gewichtsverlies. Besmetting vindt plaats via de fecaal-orale route door inname van oöcysten. Vermenigvuldiging van de parasiet vindt in de epitheelcellen van het maag-darmkanaal plaats. Via de ontlasting worden infectieuze oöcysten uitgescheiden in het milieu. De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.^{6,5,29} Infecties kunnen grote economische schade veroorzaken in de bio-industrie, met name in de pluimveehouderij, maar zijn door middel van geneesmiddelen te voorkomen en te bestrijden hoewel resistentie is beschreven. Effectieve *Eimeria* vaccins zijn beschikbaar en worden preventief toegepast.^{5,20,21,29}

Eimeria spp. zijn dierpathogenen en vormen geen bedreiging voor de mens. Er zijn verschillende soorten vaccins beschikbaar zodat eimeriose onder de dierpopulatie beheersbaar is. Daarnaast kunnen profylactisch en therapeutisch geneesmiddelen ingezet worden. De COGEM adviseert de parasiet in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.4 *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica behoort tot de Lobosea, een onderverdeling van de Amoebozoa, en is een humaanpathogene darmparasiet.⁵ De parasiet veroorzaakt amoebiasis. De ziekte komt vooral voor in (sub)tropische gebieden. In Nederland is het een importziekte die enkele tientallen keren per jaar wordt gediagnosticeerd, met name bij migranten uit Azië en Afrika.^{4,31,32}

Besmetting met *E. histolytica* vindt plaats via de fecaal-orale route door inname van cysten (de overlevingsvorm buiten de gastheer) die aanwezig zijn in besmet voedsel of water. Overdracht van de parasiet vindt direct plaats zonder tussenkomst van een tussengastheer of vector. In het maag-darmkanaal komen vanuit de cyste trofozoïeten vrij die naar de dikke darm migreren. Hier vindt vermenigvuldiging plaats en gedraagt de parasiet zich initieel als commensaal. Echter, na verloop van tijd (soms jaren) dringt de parasiet het slijmvlies van de darmwand binnen en veroorzaakt hij ter plekke zweertjes wat tot amoebendysenterie kan leiden, een darminfectie die gepaard gaat met bloederige en slijmerige ontlasting.³² Bij een deel van de patiënten komt de parasiet

via het slijmvlies van de darm in de bloedbaan en vervolgens in de lever terecht waardoor een leverabces kan ontstaan.^{31,32} Zowel trofozoïeten als cysten worden via de ontlasting uitgescheiden in het milieu. De cysten kunnen gedurende langere tijd (enkele maanden) buiten de gastheer overleven.

Infecties met *E. histolytica* kunnen met geneesmiddelen behandeld worden.^{4,31} Indien de kwaliteit van het drinkwater en sanitaire voorzieningen goed zijn, en een goede persoonlijke hygiëne in acht wordt genomen, is de verspreiding van de parasiet te voorkomen.³²

De ziekteverschijnselen ten gevolge van een *E. histolytica* infectie variëren van geen tot ernstig (dysenterie). De infectie kan tot een leverabces leiden. De parasiet is goed in staat in het milieu te overleven en is direct overdraagbaar zonder tussenkomst van een vector. Echter, indien voldoende hygiënische maatregelen in acht worden genomen, verspreidt de parasiet zich niet makkelijk onder de bevolking. Daarnaast is amoebiasis met geneesmiddelen te behandelen. De COGEM adviseert de parasiet in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.5 *Giardia* spp.

Giardia spp. behoren tot de Diplomonadina en zijn zeer veel voorkomende parasieten van het maag-darmkanaal. De parasiet kent een breed gastheerbereik (vogels, kikkers, zoogdieren en de mens).^{4,5} De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.

Verscheidene pathogene species zijn beschreven waarvan sommige pathogeen zijn voor mens en dier, terwijl andere soorten alleen pathogeen zijn voor honden, katten, knaagdieren en bepaalde soorten hoefdieren.^{5,33,34} Humaanpathogene *Giardia* species zijn overdraagbaar van mens op mens. Tevens wordt aangenomen dat zoönotische overdracht van dier op mens kan plaatsvinden, maar dit is niet onomstotelijk bewezen.³⁴

De *Giardia* parasiet veroorzaakt diarree die meerdere weken kan aanhouden, maar ook dragerschap zonder ziekteverschijnselen kan voorkomen.⁶ Bij jonge kinderen en jonge dieren kan een chronische infectie tot gewichtsverlies en groeiachterstand leiden. *Giardia* spp. komen over de gehele wereld voor, in Nederland zijn het de meest voorkomende pathogene parasieten van het spijsverteringsstelsel.³⁵

De parasiet kent een stadium als trofozoïet en een cysten stadium. Besmetting met *Giardia* cysten verloopt via de fecaal-orale route, bijvoorbeeld na consumptie van besmet water en voedsel of mogelijk door direct contact met geïnfecteerde dieren en mensen.^{5,6} Seksuele en asexuele vermenigvuldiging vindt in het maag-darmkanaal van de gastheer plaats. Via de ontlasting worden de cysten uitgescheiden die gedurende langere tijd in het milieu kunnen overleven.^{5,6} De infectiedosis van *Giardia* is laag, 10 tot 25 cysten zijn voldoende om een infectie te veroorzaken.³⁶ Infecties zijn zelflimiterend maar kunnen ook met geneesmiddelen behandeld worden.^{4,5,6} Er is een vaccin beschikbaar voor infecties met *Giardia* spp. bij honden.²⁰

Giardia spp. zijn ziekteverwekkend voor mens en dier, maar de door de parasiet veroorzaakte infecties gaan doorgaans vanzelf over. De parasiet is goed in staat in het milieu te overleven en is direct overdraagbaar zonder tussenkomst van een vector. Echter, indien voldoende hygiënische maatregelen in acht worden genomen, zijn er geen aanwijzingen dat de parasiet zich makkelijk onder de populatie verspreidt. Daarnaast zijn infecties met *Giardia* spp. met geneesmiddelen te behandelen. De COGEM adviseert *Giardia* spp. in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.6 *Leishmania infantum*, *L. major*, *L. mexicana*, *L. tarentolae*, *L. tropica*

Leishmania spp. behoren tot de Kinetoplastida en zijn intracellulaire parasieten van het reticulo-endotheliale systeem (monocyten-macrofagen-systeem). De parasieten kunnen ontstekingen van de ingewanden of huid en slijmvliezen veroorzaken (respectievelijk viscerale, cutane en mucocutane leishmaniasis).^{5,6} Het beloop van de infectie varieert van asymptomatisch en zelfgenezend tot ernstige ziekte met, in het geval van viscerale leishmaniasis, indien onbehandeld, een hoge mortaliteit.^{5,6,19,37,38} Viscerale leishmaniasis (ook bekend onder de naam Kala-azar) kent een langdurige incubatietijd van enkele maanden. Per jaar openbaren zich ongeveer 2 miljoen nieuwe humane ziektegevallen.^{6,38}

De natuurlijke gastheren van *Leishmania* zijn honden en knaagdieren, maar ook de mens kan als gastheer fungeren.⁵ *Leishmania* wordt door verschillende soorten zandvliegen (*Phlebotomus* spp. en *Lutzomyia* spp.) overgedragen. *Leishmania infantum*, *L. major* (synoniem *Leishmania tropica major*)³⁹, *L. mexicana*, *L. tarentolae* en *L. tropica* (synoniem *Leishmania tropica minor*)⁴⁰, veroorzaken allen cutane leishmaniasis.⁶ Deze *Leishmania* species zijn pathogeen voor honden, knaagdieren en, met uitzondering van *L. tarentolae*, pathogeen voor de mens. Huidinfecties met *L. mexicana* kunnen zich daarnaast ontwikkelen tot mucocutane leishmaniasis waarbij ernstige beschadiging van het keelneusholte slijmvlies kan optreden.⁴¹ *L. infantum*, en incidenteel *L. tropica*, kunnen tevens viscerale leishmaniasis veroorzaken en ernstige schade aan lever, milt en lymfklieren toebrengen.⁶

Leishmaniasis komt voor in de tropische en subtropische klimaatgebieden (*Leishmania* spp.), en de mediterrane klimaatgebieden in Zuid-Europa (alleen *L. infantum* en *L. tropica*). De ziekte komt niet in Nederland voor en is historisch nooit endemisch geweest. Verspreiding van de ziekte is gerelateerd aan de aanwezigheid van de transmissievector *Phlebotomus* spp. en *Lutzomyia* spp.^{5,38} Daarbij worden *Lutzomyia* spp. alleen in Zuid- en Midden-Amerika aangetroffen, de soort komt niet voor in Noordwest-Europa.^{42,43} Volgens recente waarnemingen komt *Phlebotomus* spp. naar alle waarschijnlijkheid niet in Nederland voor.^{43,44}

Het behandelen van leishmaniasis door middel van medicatie is mogelijk, maar vereist bij viscerale leishmaniasis veelal een ziekenhuisopname. Een effectief vaccin voor de mens is nog niet beschikbaar.^{5,37} Voor honden is een vaccin tegen *L. infantum* verkrijg-

baar.²⁰ De transmissievectoren van *Leishmania* spp. kunnen met bestrijdingsmiddelen bestreden worden.⁴⁵

L. tarentolae, *L. tropica*, *L. major*, *L. infantum* en *L. mexicana* zijn pathogeen voor mens en dier en kunnen ernstige (muco)cutane ziekteverschijnselen veroorzaken. Viscerale infecties met *L. infantum* kennen een langdurige incubatietijd, een langzaam progressief klinisch beloop en zijn, indien onbehandeld, levensbedreigend. Directe verspreiding van *Leishmania* spp. onder de populatie is niet mogelijk aangezien besmetting via vectoren plaatsvindt. Leishmaniasis is met geneesmiddelen te behandelen, maar voor de mens is er geen vaccin beschikbaar. Gezien de voornoemde argumenten adviseert de COGEM *L. tarentolae*, *L. tropica*, *L. major* en *L. mexicana* in te delen in pathogeniteitsklasse 2. Hoewel infecties met *L. infantum* een ernstig ziektebeeld kunnen geven, met mogelijk fatale afloop, adviseert zij ook *L. infantum* als een klasse 2 pathogeen te classificeren. Infecties met *L. infantum* hebben een langzaam beloop waardoor effectieve behandeling met geneesmiddelen mogelijk is. Daarnaast is het onwaarschijnlijk dat de ziekte zich onder de bevolking verspreidt.

Aanvullende opmerkingen:

Transmissie van *Leishmania* kan plaatsvinden via prik- of snij-accidenten met besmette scherpe voorwerpen of rechtstreeks via de slijmvliezen. Teneinde de kans op besmetting van de medewerker zoveel mogelijk te beperken, adviseert de COGEM tijdens werkzaamheden met (gg)-*Leishmania* aanvullende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen, zoals bijvoorbeeld het dragen van een beschermende bril en het niet gebruiken van scherpe voorwerpen, zoals naalden en scalpels.

De COGEM merkt verder op dat *L. major* en *L. tropica* als twee verschillende species beschouwd dienen te worden en adviseert beide species apart op te nemen in de pathogeniteitslijst.

2.1.7 *Neospora* spp.

Neospora spp. zijn pathogenen voor zoogdieren en behoren tot de Apicomplexa.⁵ De meest voorkomende soort is *N. caninum* maar ook andere *Neospora* soorten, zoals *N. hughesi*, zijn beschreven.^{46,47} *N. caninum* is vooral ziekteverwekkend voor runderen. De parasiet kan bij drachtige dieren vroeg embryonale sterfte en abortus veroorzaken, en veroorzaakt wereldwijd grote economische schade in de zuivel- en rundvleesindustrie.⁴⁷ Neosporose bij honden (puppies) wordt gekenmerkt door verlamming aan de achterpoten. Echter, zowel bij honden als runderen kunnen *Neospora* infecties ook asymptomatisch verlopen. *Neospora* spp. geven zeer sporadisch aanleiding tot infecties bij de mens.^{10,48,49}

N. caninum heeft als eindgastheer hondachtigen, tussengastheren zijn landbouwhuisdieren, maar ook de hond zelf kan als tussengastheer fungeren. Bij een infectie wordt *N. caninum* in de vorm van een oöcyste via besmette vegetatie of besmet water door de tussengastheer geconsumeerd. Vervolgens verspreidt deze zich in de vorm van

een tachyzoïet via het maagdarmkanaal en het bloed- en lymfvatenstelsel naar het centrale zenuwstelsel en de skeletspieren en integreert daar in de cel. Ter plekke vindt aseksuele voortplanting plaats totdat de gastheercel barst. De vrijgekomen parasieten dringen vervolgens opnieuw een gastheercel binnen waarna zij een weefselcyste vormen. Daarnaast kan bij een drachtig dier via de placenta verticale transmissie van tachyzoïeten naar de ongeboorte plaatsvinden.⁴⁷ Bij inname van besmet vlees door de eindgastheer (de hond) ontwikkelen de *N. caninum* weefselcysten zich vervolgens in het maagdarmkanaal tot oöcysten en worden deze via de ontlasting in het milieu uitgescheiden waarna de levenscyclus zich herhaalt.^{47,50}

Neosporose is bij honden met geneesmiddelen te behandelen. De belangrijkste wijze om neosporose bij runderen te voorkomen, is honden uit de stal te houden en besmette runderen (ook kalveren) te elimineren. Geneesmiddelen voor therapeutische behandeling van runderen zijn niet beschikbaar. Er is geen commercieel vaccin tegen *Neospora* spp. voor handen.^{5,47}

Neospora spp. en *N. caninum* zijn dierpathogenen en vormen geen bedreiging voor de mens. *N. caninum* kan bij runderen spontane abortus veroorzaken en door middel van verticale transmissie schade toebrengen aan de ongeborene vrucht. Daarnaast is *N. caninum* pathogeen voor honden. Infecties met de parasiet kunnen ook asymptomatisch verlopen. Horizontale transmissie vindt plaats via fecaal-oraal contact maar de parasiet is voor zijn levenscyclus afhankelijk van een tussengastheer, directe horizontale transmissie is niet mogelijk waardoor directe verspreiding onder de populatie niet mogelijk is. Neosporose bij honden kan met behulp van geneesmiddelen behandeld worden. De COGEM adviseert *Neospora* spp. en *N. caninum* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.8 *Plasmodium* spp.

Plasmodium spp. zijn intracellulaire parasieten van rode bloedcellen en behoren tot de Apicomplexa.⁵ *Plasmodium* spp. zijn de verwekkers van malaria. Malaria gaat aanvankelijk gepaard met griepachtige verschijnselen zoals (hoge) koorts, hoofdpijn, spierpijn en misselijkheid. Afhankelijk van welke *Plasmodium* soort de infectie veroorzaakt, kan malaria uiteindelijk leiden tot lever-, nier- en hersenbeschadiging met, indien niet tijdig behandeld, een dodelijke afloop (*P. falciparum*).^{5,6} Malaria komt voor in de tropische, subtropische en gematigde klimaatgebieden.^{6,51} Gemiddeld worden jaarlijks meer dan 200 miljoen humane ziektegevallen gerapporteerd.⁵²

De eindgastheer en transmissievector van *Plasmodium* is de steekmug (*Anopheles* spp., *Aedes* spp. en *Culex* spp.), waarbij elke *Plasmodium* species gerelateerd is aan een specifieke steekmuggensoort.⁵ *Plasmodium* soorten die pathogeen zijn voor de mens en aapachtigen worden bijvoorbeeld overgedragen door specifieke *Anopheles* soorten.^{5,51,53} *Plasmodium* is alleen pathogeen voor zijn tussengastheer.^{5,6} Naast de mens kunnen verschillende diersoorten als tussengastheer optreden zoals zoogdieren, vogels en reptielen.

De levenscyclus van *Plasmodium* is complex, de parasiet doorloopt een groot aantal stadia, deels in zijn eindgastheer, deels in zijn tussengastheer. De parasiet verspreidt zich na een muggenbeet intracellulair via de rode bloedcellen naar de lever waar asexuele vermenigvuldiging plaatsvindt. Na één of meerdere weken komen de parasieten vrij in de bloedbaan, infecteren opnieuw de rode bloedcellen en ontwikkelen zich tot mannelijke en vrouwelijke gametocyten. Bij een nieuwe beet neemt de mug de gametocyten in zich op, vindt er seksuele voortplanting in het maag-darmkanaal van de mug plaats, vermenigvuldigen de nakomelingen zich veelvuldig (aseksueel) en verspreiden de parasieten zich naar de speekselklieren waarna de levenscyclus zich herhaalt.^{5,6,54}

Er zijn meer dan 200 *Plasmodium* species beschreven waarvan vijf pathogeen voor de mens: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* en *P. knowlesi*.^{5,55} *P. falciparum* en *P. vivax* zijn de belangrijkste humane malariaverwekkers waarbij *P. falciparum* het ernstigste ziektebeeld (malaria tropica) veroorzaakt.^{5,6} De vijf species zijn tevens in staat verschillende apensoorten te infecteren, waarbij voor *P. knowlesi* de aap een belangrijker tussengastheer is dan de mens.^{5,54} Ook voor *P. coatneyi*, *P. cynomolgi* en *P. simium*, pathogenen van verschillende apensoorten, is beschreven dat ze, in zeer zeldzame gevallen, ziekte bij de mens kunnen veroorzaken.⁵⁵ *P. berghei*, *P. chabaudi*, *P. fragile*, *P. reichenowi* en *P. yoelii* zijn strict dierpathogeen en verwekken malaria bij knaagdieren (*P. berghei*, *P. chabaudi*, *P. yoelii*) en apen (*P. reichenowi*, *P. fragile*).^{5,56,57,58}

Mits tijdig gediagnosticeerd is malaria goed te behandelen, hoewel in endemische gebieden resistentie tegen de gangbaar gebruikte middelen wordt beschreven.^{6,52} Een belangrijk onderdeel van de malariabestrijding bestaat uit het voorkomen van muggenbeten door middel van het gebruik van met insecticide geïmpregneerde muskietennetten en toepassen van profylaxe. Een goed werkend vaccin is op dit moment niet beschikbaar hoewel recente resultaten van een klinische studie veelbelovend zijn.^{6,54,59} Voor humane malaria geldt in Nederland een meldingsplicht.⁹ Tot 1961 was malaria inheems in Nederland (veroorzaakt door *P. vivax* en *P. malariae*), maar door middel van een intensieve surveillance en bestrijding van zowel de beide parasieten als hun vectoren, is malaria uit Nederland verdwenen, en is Nederland in 1970 officieel malariavrij verklaard.^{60,61} Sindsdien betreffen de meldingen hoofdzakelijk importgevallen van reizigers die enige tijd in een malariarisicogebied hebben doorgebracht. In de buurt van luchthavens zijn enkele gevallen van besmetting met *P. falciparum* beschreven bij mensen die nooit in de tropen zijn geweest. Deze infecties worden toegeschreven aan de import van geïnfecteerde muggen uit de tropen en komen voornamelijk voor gedurende de warme zomermaanden.⁶⁰ De laatste 2 jaar is de meldingsfrequentie voor malaria in Nederland ca. 250 ziektegevallen per jaar.⁶² *P. falciparum*, ooit endemisch in Zuid-Europa, heeft zich nooit blijvend in Nederland gevestigd, onder meer omdat *P. falciparum* zijn levenscyclus niet in de hier voorkomende *Anopheles* soorten kan voltooien.⁶⁰

Plasmodium spp. zijn zowel humaan- als dierpathogeen en veroorzaken malaria, een ernstige ziekte. Malaria is behandelbaar hoewel resistentie tegen de gangbare medicatie voorkomt. Daarbij is *P. falciparum* de enige malariaverwekker die bij niet-thera-

peutisch ingrijpen binnen enkele dagen tot de dood kan leiden. Er is nog geen geschikt vaccin beschikbaar. Directe verspreiding van *Plasmodium* spp. onder de populatie is niet mogelijk aangezien besmetting via een vector plaatsvindt en de parasiet voor zijn levenscyclus afhankelijk is van deze vector. Gezien de voornoemde argumenten adviseert de COGEM alle *Plasmodium* soorten, met uitzondering van *P. falciparum*, in te delen in pathogeniteitsklasse 2. Aangezien infecties met *P. falciparum* onbehandeld binnen enkele dagen een fataal beloop kunnen hebben, adviseert zij *P. falciparum* ten opzichte van de huidige 'lijst van pathogene micro-organismen en agentia' omhoog te schalen en als een klasse 3 pathogeen te classificeren.

Aanvullende opmerking:

Transmissie van *Plasmodium* kan plaatsvinden via prik- of snij-accidenten met besmette scherpe voorwerpen. Teneinde de kans op besmetting van de medewerker zoveel mogelijk te beperken, adviseert de COGEM tijdens werkzaamheden met (gg-) *Plasmodium* aanvullende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen, zoals het niet gebruiken van scherpe voorwerpen (naalden, scalpels).

2.1.9 *Theileria* spp.

Theileria spp. zijn intracellulaire parasieten die tot de Apicomplexa behoren.⁵ De parasiet infecteert de rode en witte bloedcellen van herkauwers en paarden. *Theileria* spp. zijn dierpathogenen. Volgens de OIE is de parasiet niet pathogeen voor de mens.⁶³ De COGEM is niet bekend met wetenschappelijke publicaties waaruit blijkt dat *Theileria* spp. pathogeen voor de mens zijn.

De parasiet wordt overgebracht door verschillende tekensoorten waaronder *Ixodes ricinus* en *Rhipicephalus* spp. (zie 2.3.1 en 2.3.2).^{5,64} Aseksuele vermeerdering vindt plaats in de tussengastheer, seksuele vermeerdering vindt plaats in de eindgastheer (de teek) die tevens als vector fungeert.^{5,19} Theileriose wordt gekenmerkt door koorts, bloedarmoede en geelzucht.^{5,6} Theileriose komt voor in Afrika, Zuid-Europa, Centraal-Azië en het Midden-Oosten en kan tot aanzienlijke economische schade aan de veestapel leiden. *Theileria* is nauw verwant aan *Babesia* (zie 2.1.1). De belangrijkste pathogene soorten binnen het genus *Theileria* zijn *T. parva* en *T. annulata*. Een geïnfecteerd dier kan langdurig dragerschap vertonen. De ziekte is behandelbaar met geneesmiddelen. *T. annulata* en *T. parva* infecties bij runderen kunnen door middel van vaccinatie voorkomen worden.^{20,21,63} Daarnaast zijn *Theileria* infecties te voorkomen door dieren te behandelen met tekenwerende middelen en geïnfecteerde dieren in quarantaine te plaatsen.⁶³

Theileria spp. en *T. annulata* zijn dierpathogenen en vormen geen bedreiging voor de mens. Theileriose is door middel van geneesmiddelen te behandelen, geschikte vaccins tegen de belangrijkste *Theileria* pathogenen *T. annulata* en *T. parva*, zijn voor handen. Directe verspreiding van *Theileria* spp. onder de populatie is niet mogelijk aangezien besmetting via een vector plaatsvindt en de parasiet voor zijn levenscyclus afhankelijk

is van deze vector. Om voornoemde redenen adviseert de COGEM *Theileria* spp. en *T. annulata* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.1.10 *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii is het enige species behorende tot het genus *Toxoplasma*. De intracellulaire parasiet behoort tot de Apicomplexa en infecteert warmbloedige dieren.⁵ *T. gondii* heeft als eindgastheer katachtigen en is in zeldzame gevallen pathogeen voor deze diersoort. Tussengastheren zijn ondermeer de mens en landbouwhuisdieren.^{4,5,6}

Toxoplasmose wordt doorgaans gekenmerkt door asymptomatisch dragerschap maar primaire infecties kunnen bij mens en dier milde of ernstige afwijkingen bij de ongeboren vrucht veroorzaken of een spontane abortus bewerkstelligen.^{5,6} Bij de mens kan congenitale toxoplasmose in het tweede of derde trimester van de zwangerschap resulteren in milde tot ernstige afwijkingen aan het ongeboren kind. Kinderen met congenitale toxoplasmose en kinderen die na de geboorte geïnfecteerd zijn geraakt, lopen het risico op den duur ernstige oogklachten te ontwikkelen. In principe zal bij vrouwen die al eens in hun leven (ongemerkt) met *T. gondii* besmet zijn geraakt geen besmetting van het ongeboren kind optreden, omdat moeder en kind al beschermd worden door antistoffen tegen de parasiet.^{6,12} *T. gondii* kan ernstige opportunistische infecties bij patiënten met een verzwakte afweer veroorzaken, zoals hersen- en longontsteking.^{5,6}

T. gondii is infectieus wanneer deze in het weefselcysten of oöcystenstadium door zijn gastheer wordt opgenomen. Vervolgens verspreidt de parasiet zich tijdens de acute fase van de ziekte in de vorm van een tachyzoët via het maagdarmkanaal en het bloed- en lymfvatenstelsel naar de lever, het centrale zenuwstelsel, spierweefsel of het oog. De parasiet infecteert alle celtypes en kan als weefselcyste langdurig latent in het lichaam aanwezig zijn.^{5,6} In de tussengastheer vindt uitsluitend aseksuele vermenigvuldiging plaats. In de eindgastheer (de kat) kan daarnaast ook seksuele vermenigvuldiging plaatsvinden, waarna de parasiet in de vorm van een oöcyste via de feces uitgescheiden wordt. Oöcysten kunnen gedurende langere tijd, tot 18 maanden, in het milieu overleven.⁶

Transmissie van de parasiet vindt plaats via de orale route na inname van met weefselcysten besmet vlees of met oöcysten vervuilde groente, fruit of aarde.^{5,6} Voor de tussengastheer, die in tegenstelling tot de eindgastheer ziek wordt van *T. gondii*, zijn beide vormen infectieus. Ook kan overdracht via beschadigingen van de huid of contact met oogslimvlies plaatsvinden.^{65,66} Daarnaast vindt verticale transmissie plaats, van moeder op de ongeboren vrucht. Ook zijn besmettingen door middel van laboratorium gerelateerde werkzaamheden beschreven.⁶⁷ De acute fase van de ziekte (bestrijding van de tachyzoëtair vorm) is door middel van geneesmiddelen behandelbaar. Voor schapen bestaat er een werkzaam vaccin waarmee de klinische symptomen (abortussen) voorkomen kunnen worden.^{20,21} Het is echter onbekend of dit vaccin in staat is het ontstaan van weefselcysten te voorkomen.⁶⁸

T. gondii komt over de gehele wereld voor waar katachtigen leven.^{4,5} Wegens het opwekken van 'abortusstormen' kan toxoplasmose economische schade veroorzaken, met name bij schapen en geiten. Dit is echter nooit in Nederland beschreven.^{5,12} De ziekte kent voor Nederland een veterinaire meldingsplicht.^{10,13}

Infecties met *T. gondii* verlopen doorgaans asymptomatisch, hoewel symptomen van oculaire toxoplasmose pas jaren later kunnen optreden. Verder kan de parasiet bij gastheren met een verzwakte weerstand ernstige infecties veroorzaken. Bij primaire infectie tijdens de zwangerschap kunnen congenitale afwijkingen of spontane abortus optreden. Besmetting vindt plaats door fecaal-oraal contact met kattenontlasting of consumptie van onvoldoende verhit besmet voedsel. Indien voldoende hygiënische maatregelen in acht worden genomen, is de kans op besmetting laag. Toxoplasmose is tijdens de acute fase behandelbaar. Wegens de voornoemde argumenten adviseert de COGEM *T. gondii* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Aanvullende opmerkingen:

T. gondii is het enige species binnen het genus *Toxoplasma*. De COGEM adviseert alleen *T. gondii* in de lijst met pathogene (micro)-organismen op te nemen.

Transmissie van *T. gondii* kan plaatsvinden via prik- of snij-accidenten met besmette scherpe voorwerpen of na contact met de oogslimvliezen. Daarom adviseert de COGEM tijdens werkzaamheden met (gg)- *T. gondii* aanvullende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen, bijvoorbeeld door geen gebruik te maken van scherpe voorwerpen (naalden, scalpels) en door een beschermende bril te dragen, teneinde de kans op besmetting zoveel mogelijk te beperken.

Wegens de mogelijke risico's voor moeder en kind, adviseert de COGEM zwangeren uit te sluiten van werkzaamheden met *T. gondii*.

2.1.11 *Trypanosoma brucei brucei*

Trypanosoma brucei behoort tot de Kinetoplastida en kent drie ondersoorten. De parasieten *Trypanosoma brucei gambiense* en *Trypanosoma brucei rhodiense* zijn ernstige pathogenen voor de mens en veroorzaken de Afrikaanse slaapziekte. De ondersoort *Trypanosoma brucei brucei* is een ernstig pathogeen voor bepaalde zoogdiersoorten.⁵

T. brucei brucei is niet pathogeen voor de mens omdat de parasiet, in tegenstelling tot *T. brucei gambiense* en *T. brucei rhodiense*, niet in bezit is van het 'serum resistance-associated' eiwit en daardoor lyseert in de aanwezigheid van humaan serum.^{5, 69}

T. brucei brucei veroorzaakt bij runderen, paarden, honden en katten een ernstig en fataal ziektebeeld. De primaire klinische symptomen zijn intermitterende koorts, bloedarmoede, opgezette lymfeklieren en gewichtsverlies. Tevens kunnen er secundaire infecties ontstaan doordat de parasiet de immunrespons onderdrukt. Bij drachtige dieren kan abortus optreden.⁷⁰

Eindgastheer van *T. brucei* is de tsetseevlieg (*Glossina* spp.), die tevens als vector fungeert. Deze vector komt alleen voor in tropisch Afrika, niet in Nederland.^{5,44,70,71} Daar-

naast is de parasiet ook overdraagbaar via de beet van andere vliegensoorten zoals dazen en stalvliegen (Tabanidae en *Stomoxys* spp.), en door middel van direct bloed-bloed contact en verticale transmissie (van moeder op nakomeling).⁷⁰ Tabanidae en *Stomoxys* spp. zijn inheems in Nederland en komen veelvuldig voor.^{45,72} Via een beet van de vlieg dringt de parasiet de tussengastheer binnen en replicateert hij zich vlak onder de huid wat gepaard gaat met een lokale zwelling. Vervolgens verspreidt hij zich naar het bloed en lymfe waar de aseksuele voorplanting plaatsvindt.⁶⁹ Bestrijding van de parasiet vindt plaats door verdelging van de tseetseevlieg. Geïnfecteerde dieren kunnen met antiparasitaire geneesmiddelen behandeld worden.^{5,70} Er is geen vaccin beschikbaar.⁷⁰

T. brucei brucei vormt geen bedreiging voor de mens, maar is een ernstig pathogeen voor bepaalde zoogdiersoorten. Infecties met *T. brucei brucei* kennen een fatale afloop bij met name runderen indien geen tijdige behandeling met geneesmiddelen plaatsvindt. Er is geen vaccin beschikbaar. Directe verspreiding van *T. brucei brucei* onder de dierpopulatie is niet mogelijk aangezien besmetting via vectoren plaatsvindt. De dominante vector (de tseetseevlieg) komt niet in Europa voor. Om voornoemde redenen adviseert de COGEM *T. brucei brucei* als een klasse 2 pathogeen te classificeren.

2.2 PARASITAIRE WORMEN

Binnen de parasitaire wormen wordt onderscheid gemaakt tussen de Nematoda (rondwormen) en de Platyhelminthes (platwormen). De Platyhelminthes worden onderverdeeld in de Cestoda (lintwormen) en Trematoda (zuigwormen of botten).

2.2.1 *Cooperia* spp.

Het geslacht *Cooperia* behoort tot de Nematoda en is pathogeen voor dieren. De COGEM is niet bekend met wetenschappelijke publicaties waaruit blijkt dat *Cooperia* spp. pathogeen voor de mens zijn. De parasiet veroorzaakt bij jonge herkauwers in de wei milde infecties aan de dunne darm, soms met diarree als gevolg. Doorgaans verlopen infecties met *Cooperia* spp. zonder symptomen. *C. oncophora* infecteert voornamelijk het rund, maar ook het schaap. *C. curticei* infecteert hoofdzakelijk schapen en geiten.^{5,18} *Cooperia* spp. zijn voor hun levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.

In hun levenscyclus kennen *Cooperia* spp. een aantal stadia: het wormei, drie vrijlevende larvale stadia, twee parasitair levende larvale stadia en de volwassen worm. Uit een wormei dat zich in feces bevindt, ontwikkelt zich een larve die drie verschillende stadia doorloopt en vervolgens, onder vochtige omstandigheden, uit de feces migreert en zich op de vegetatie vestigt. Na opname van op de vegetatie aanwezige *Cooperia* larven, ontwikkelt de parasiet zich in de darm van de gastheer tot een vol-

wassen worm en produceert de vrouwelijke worm eieren die via de feces uitgescheiden worden waarna de cyclus zich herhaalt.¹⁸

Er is een hoge infectiedosis aan larven nodig om schade aan de darmwand te veroorzaken.⁵ Infecties met *Cooperia* spp. zijn goed met anthelmintica (antiwormmiddelen) te bestrijden hoewel resistentie is beschreven.^{18,73} Daarnaast bestaat de bestrijding van *Cooperia* spp. uit het toepassen van landbouwkundige maatregelen zoals het naar buiten brengen van kalveren op gemaaid land.¹⁸

Cooperia spp. zijn dierpathogenen. Cooperiose kent een mild ziekteverloop en adequate behandeling van de ziekte is mogelijk. De COGEM adviseert *Cooperia* spp., en *C. curticei* en *C. oncophora* in het bijzonder, als klasse 2 pathogeen in te delen.

2.2.2 *Dictyocaulus* spp.

Het geslacht *Dictyocaulus* behoort tot de Nematoda en is pathogeen voor dieren. De parasiet infecteert de luchtwegen van verschillende diersoorten waaronder runderen, paarden, schapen, geiten en herten. Als longworm van het rund is *D. viviparus* verantwoordelijk voor aanzienlijke economische schade in gebieden met een overwegend gematigd klimaat.⁷⁴ Infectie met *D. viviparus* kan leiden tot longontsteking en bronchitis. Ten gevolge van de infectie vindt er overmatige slijmproductie plaats, raken de bronchiën verstopt en kunnen de longblaasjes in elkaar zakken.⁷⁵ De COGEM is niet bekend met wetenschappelijke publicaties waaruit blijkt dat *Dictyocaulus* spp. humaanpathogeen zijn. De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.

Besmetting met *D. viviparus* vindt plaats door opname van zich op de vegetatie bevindende *D. viviparus* larven. In het darmkanaal penetreren de larven de darmwand en migreren ze naar de mesenteriale lymfeknopen waar zij zich ontwikkelen tot hun laatste larvale stadium. Deze larven migreren via de lymfevaten naar de luchtwegen waar de ontwikkeling tot volwassen, eitjes producerende, wormen plaatsvindt. De eitjes worden opgehoest door de gastheer en doorgeslikt, waarna in het spijsverteringskanaal uit de eitjes larven van het eerste stadium ontwikkelen die via de ontlasting in het milieu terecht komen. Vervolgens doorlopen de larven nog een tweetal ontwikkelingsstadia waarna ze zich meerdere maanden in het milieu kunnen handhaven totdat ze opnieuw door grazend vee worden opgenomen.⁷⁵

De ernst van de ziekte die *D. viviparus* veroorzaakt is mede afhankelijk van het aantal larven dat opgenomen wordt. Lage infectiedoses leiden tot een snelle opbouw van immuniteit.⁷⁵ Er zijn verschillende anthelmintica op de markt voor de behandeling van *D. viviparus*.^{75,73} Verzwakt levende vaccins zijn aanwezig maar herinfecties in de wei zijn noodzakelijk om een duurzame immuniteit te bewerkstelligen.^{20,21,74}

Dictyocaulus spp. zijn dierpathogenen en veroorzaken bronchitis en longontsteking bij verschillende soorten landbouwhuisdieren. Profylaxe door vaccinatie en adequate behandeling van de ziekte is mogelijk. De COGEM adviseert *Dictyocaulus* spp., en *D. viviparus* in het bijzonder, als klasse 2 pathogeen in te delen.

2.2.3 *Echinococcus granulosus* en *Echinococcus multilocularis*

Echinococcus spp. zijn lintwormen en behoren tot de Cestoda. De parasieten hebben twee verschillende gastheren (zoogdieren) nodig om hun levenscyclus te voltooien. *Echinococcus* spp. worden ook wel 'blaaswormen' genoemd en kunnen een ernstig ziektebeeld veroorzaken bij hun tussengastheren (de mens, landbouwhuisdieren, wild, knaagdieren en muizen). De eindgastheren zijn caniden (hondachtigen), en in mindere mate katachtigen. De eindgastheer wordt besmet door het eten van een met cysten geïnfecteerde prooi of met cysten besmet orgaanvlees, bijvoorbeeld slachtafval van een besmet rund of schaap. De cysten groeien in het maagdarkanaal van de eindgastheer uit tot volwassen, eieren producerende wormen van enkele millimeters lang, waarna de levenscyclus zich herhaalt.^{5,6,76}

Echinococcus spp. komen verspreid over de wereld voor. In Nederland wordt echinococcose als importziekte beschouwd. Incidenteel worden infecties gerapporteerd die niet te relateren zijn aan een bezoek aan het buitenland. Jaarlijks worden in Nederland enkele humane ziektegevallen met een *E. granulosus* of *E. multilocularis* infectie gerapporteerd.^{12,62,77} Diergerelateerde infecties met *Echinococcus* kennen een veterinaire meldingsplicht.^{10,12,15} In 2008 is Nederlandse import van met *E. granulosus* besmette koeien uit Oost-Europa beschreven.⁷⁸

Besmetting met *Echinococcus* vindt plaats door orale opname van wormeieren die door de eindgastheer met de feces worden uitgescheiden.^{5,6,76} Na infectie van het maagdarkanaal dringt de parasiet zich in de vorm van een oncosfeer (eerste larvale stadium) door de darmwand en verspreidt deze zich via bloed- en lymfbanen naar primair de lever, en vervolgens naar verschillende organen zoals longen en hersenen. Deze oncosfeer ontwikkelt zich ter plekke tot een cyste (een al dan niet met vocht gevuld blaasje) met metacestoden (larven in het tweede stadium). De metacestode bestaat uit een acellulaire gelamineerde buitenlaag en een binnenmembraan, waar door asexuele budding broedkapsels (protoscoleges) worden gevormd. De metacestode van *E. granulosus* groeit als een afgekapselde cyste en drukt aangrenzend weefsel weg, terwijl het metacestodestadium van *E. multilocularis* als een tumorachtige structuur dwars door aangrenzend weefsel heengroeit en ernstige weefselbeschadiging kan veroorzaken.

Tot op heden zijn vijf *Echinococcus* species beschreven: *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus*, *E. quicus* en *E. vogeli*. *E. granulosus* bevat elf genotypische varianten die voor hun tussengastheerstadium een bepaalde diersoortspecificiteit hebben. Recent zijn een aantal van deze genotypen ingedeeld tot een apart species. Zo worden *E. granulosus* G4 van het paard en *E. granulosus* G5 van het rund tegenwoordig respectievelijk *E. equinus* en *E. ortleppi* genoemd.

E. granulosus en *E. multilocularis* zijn pathogeen voor de mens.^{5,6,76} *E. granulosus* is in Nederland bekend als de 'kleine hondenlintworm'.^{6,5,18,79} Eindgastheren zijn hondach-

tigen zoals de huishond, vos en wolf. Tussengastheren zijn herkauwers (zoals landbouwhuisdieren, hert, wild zwijn en eland), maar ook de mens kan als tussengastheer fungeren.

In de tussengastheer kan *E. granulosus* zich in verloop van tijd (jaren) tot 20 cm grote cysten ontwikkelen. Indien een cyste openbarst kan, naast het uitzaaien van nieuwe cysten, vocht vrijkomen dat in staat is een anafylactische shock te veroorzaken met de dood tot gevolg. Infecties zijn meestal door middel van medicatie en/of chirurgisch ingrijpen te behandelen maar therapie is afhankelijk van grootte en lokatie van de cyste. Operatieve behandeling brengt het risico op een anafylactische shock en de uitzaaiing van cysten over het lichaam met zich mee.⁶ Vaccinatie van vee (schapen) is mogelijk.⁷⁶ *E. granulosus* infecties kunnen het best voorkomen worden door besmette karkassen niet in de voedselketen te brengen, geen slachtafval te voeren aan honden, honden alleen gesteriliseerd voer te geven en de dieren regelmatig te ontwormen.⁶ Door deze maatregelen komt in Nederland bij honden en productiedieren *E. granulosus* niet meer voor.

E. multilocularis is in Nederland bekend als de 'vossenlintworm'.^{5,6,18} Tussengastheren zijn knaagdieren zoals veldmuizen (*Microtis arvalis*) of woelratten (*Arvicola terrestris*). Daarnaast kan de mens als tussengastheer optreden. Eindgastheren zijn hondachtigen zoals vos, wolf en huishond, en in mindere mate katten. Sinds 1997 wordt *E. multilocularis* bij vossen in Zuid-Limburg en Groningen aangetroffen.⁸⁰

In de tussengastheer nestelt *E. multilocularis* zich primair als een cyste in de lever, maar de parasiet kan ook verspreid over het lichaam voorkomen. Daarbij groeien de cysten als een maligniteit door het weefsel heen en kunnen in eerste instantie verward worden met kwaadaardige gezwellen van epitheliaal weefsel (carcinomen). Infecties met *E. multilocularis* kenmerken zich door een lange incubatietijd (5-15 jaar), een agressief ziekteverloop en een hoge mortaliteit indien niet op tijd behandeld.^{5,18} Infecties zijn meestal door middel van medicatie of chirurgisch ingrijpen te behandelen maar therapie is afhankelijk van grootte en lokatie van de cyste.⁶ Tegen *E. multilocularis* is geen vaccin voorhanden.

Infecties met *E. granulosus* en *E. multilocularis* kenmerken zich door een sluimerend ziekteverloop en worden niet altijd opgemerkt. Indien een infectie wordt gediagnosticeerd is medische behandeling noodzakelijk gezien de hoge mortaliteit (*E. multilocularis*) of ter voorkoming van potentieel ernstige complicaties (*E. granulosus*). Directe verspreiding van de parasiet is niet mogelijk aangezien *Echinococcus* voor zijn levenscyclus afhankelijk is van een tussengastheer. Er zijn geen humane vaccins tegen *Echinococcus* spp. beschikbaar. Gezien de ernst van het ziektebeeld dat deze parasieten bij de mens kunnen veroorzaken en gezien het feit dat infecties in sommige situaties moeilijk te behandelen zijn, adviseert de COGEM *E. granulosus* en *E. multilocularis* als klasse 3 pathogenen in te delen.

Aanvullende opmerkingen:

Indelen in pathogeniteitsklasse 3 brengt met zich mee dat werkzaamheden met (gg-) *E. granulosus* of (gg-) *E. multilocularis* onder ML-III inschaling moeten plaatsvinden.

De COGEM merkt op dat de infectiviteit van beide parasieten wordt bepaald door het levensstadium waarin ze verkeren. Het wormei bijvoorbeeld is bij orale opname infectieus. Andere levensstadia, bijvoorbeeld de metacestode, zijn niet infectieus voor de mens. De COGEM is van mening dat, indien er werkzaamheden met alleen (gg-) *E. granulosus* of (gg-) *E. multilocularis* metacestoden plaatsvinden, bij de vergunningverlening omlaagschaling van de werkzaamheden tot de mogelijkheden behoort.

Transmissie van *E. granulosus* en *E. multilocularis* in het metacestodestadium kan plaatsvinden na contact met de oogslimvliezen en via prik- of snij-accidenten met besmette scherpe voorwerpen.⁸¹ Daarom adviseert de COGEM tijdens werkzaamheden met (gg-) *E. granulosus* of (gg-) *E. multilocularis* in het larvale metacestodestadium, aanvullende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen die de kans op besmetting zoveel mogelijk beperken, bijvoorbeeld door het dragen van een beschermende bril en geen gebruik te maken van scherpe voorwerpen (naalden, scalpels).

2.2.4 *Fasciola hepatica*

Fasciola hepatica is een platworm van ongeveer drie centimeter lang. De parasiet behoort tot de Trematoda en staat ook bekend als 'grote leverbot'. *F. hepatica* is pathogeen voor vrijwel alle zoogdieren inclusief de mens (allen eindgastheren), en veroorzaakt een ontsteking aan de galwegen en leverbeschadiging. Tussengastheren zijn bepaalde zoetwaterslakken zoals *Galba* spp., *Fossaria* spp. en *Pseudosuccinea* spp. *F. hepatica* komt verspreid over de wereld voor in gebieden met een gematigd klimaat.^{6,82,83,84} In Nederland wordt *F. hepatica* vrijwel uitsluitend als dierpathogeen gesignaleerd. De parasiet komt veel voor bij runderen en schapen.⁶² Humane infecties komen in Europa sporadisch voor.

Een infectie met *F. hepatica* start met de opname van een zich op de vegetatie bevindend, infectieus, larvaal stadium in cystevorm, de metacercarie. Na opname komt in het maagdarmkanaal een juveniele leverbot vrij. Deze penetreert de darmwand en migreert door de lever naar de galgangen. In de galgangen of in de galblaas wordt de hermafrodiete leverbot volwassen en start de eiproductie. Eieren komen met de gal in de darm en met de ontlasting op het weiland. In een waterig milieu komt uit het ei het eerste larvale stadium, het miracidium. Dit larvestadium penetreert de tussengastheer, de 'leverbotslak', en vermenigvuldigt zich in de slak via een aantal volgende larvale stadia (sporocysten, rediën en dochterrediën). In de rediën en dochterrediën ontwikkelen zich cercariën die in een waterig milieu de slak verlaten. Deze cercariën zetten zich vast op de vegetatie en vormen cysten, de metacercariën.^{6,84,85}

Tijdens de chronische fase van de infectie kunnen de galwegen ten gevolge van de vorming van littekenweefsel geblokkeerd raken, waardoor de gal niet meer afgevoerd kan worden en er ten gevolge van leverontsteking beschadiging van de levercellen optreedt.^{6,85} Fasciolose is door middel van medicatie te behandelen maar resistentie tegen bepaalde middelen is beschreven.^{6,82}

Fasciolose is een zoönose en kan in de chronische fase ontsteking aan de galwegen en beschadiging aan de lever veroorzaken. De ziekte is bij mens en dier met geneesmiddelen te behandelen. Directe verspreiding van *F. hepatica* onder de populatie is niet mogelijk aangezien besmetting via een tussengastheer plaatsvindt en de parasiet voor zijn levenscyclus hiervan afhankelijk is. Binnen de humane populatie is infectie te voorkomen door geen besmette vegetatie te eten. In endemische gebieden kunnen goede drinkwater- en sanitaire voorzieningen, alsmede een goede persoonlijke hygiëne, verspreiding van de ziekte voorkomen. De COGEM adviseert *F. hepatica* als een klasse 2 pathogeen in te delen.

2.2.5 *Haemonchus contortus*

Haemonchus contortus behoort tot de Nematoda en is pathogeen voor schapen, geiten, runderen en hertachtigen. De parasiet veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. *H. contortus* is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer. De parasiet komt wereldwijd voor en kan door zijn ziektebeeld tot economische schade aan de veestapel leiden, met name bij schapen en geiten. Doorgaans veroorzaakt een infectie met *H. contortus* milde verschijnselen zoals bloedarmoede en gewichtsverlies. Bij een chronische infectie kan ernstige bloedarmoede ontstaan. In zeldzame gevallen kan acute haemonchose met een bloedverlies van 200-600 ml per dag een fataal verloop hebben.^{5,86,87,88}

Besmetting met *H. contortus* vindt plaats door opname van zich op de vegetatie bevindende infectieuze larven. In de lebmaag penetreren de larven de maagwand en voeden zij zich met het bloed van de gastheer. Na ongeveer drie weken bereikt de larve het volwassen stadium en start de eiproductie. Via het maagdarmkanaal komen met de ontlasting de wormeitjes in het milieu terecht. In de mest komen de eitjes uit en ontwikkelen de larven zich, die in het infectieuze derde stadium, onder vochtige omstandigheden, de mest verlaten en zich op de vegetatie vestigen: het vrijlevende deel van de cyclus is vergelijkbaar met dat van *Cooperia* spp. (zie 2.2.1).^{5,86,88}

Infecties met *H. contortus* zijn met anthelmintica behandelbaar maar resistentie tegen deze middelen is beschreven, ook in Nederland. Er zijn vaccins tegen *Haemonchus* ontwikkeld maar deze zijn niet commercieel beschikbaar.^{5,73,87,89,90}

H. contortus is pathogeen voor schapen, geiten, runderen en hertachtigen. De parasiet veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. Overdracht vindt plaats door opname van vegetatie die besmet is met *H. contortus* bevattende mest. Haemonchose is behandelbaar hoewel resistentie tegen de gangbare middelen is beschreven. De COGEM adviseert *H. contortus* als een klasse 2 pathogeen in te delen.

2.2.6 *Ostertagia ostertagi*

Ostertagia ostertagi behoort tot de Nematoda en is van de parasitaire wormen de meest schadelijke maag-darmpathogeen bij runderen, ondermeer omdat de gastheer slechts gedeeltelijk immuniteit tegen de parasiet opbouwt.^{18,91} De parasiet veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. Ostertagiose kenmerkt zich door hevige diarree, gebrek aan eetlust, lusteloosheid en gewichtsverlies maar kent zelden een fataal ziekteverloop.^{5,86,88} *O. ostertagi* komt wereldwijd voor in de gematigde klimaatzones en kan door zijn ziektebeeld tot aanzienlijke economische schade aan de veestapel leiden. Geschat wordt dat jaarlijks miljoenen runderen een infectie met *O. ostertagi* oplopen.^{5,18,91} In Nederland gaat men er vanuit dat alle grazende runderen besmet raken met de parasiet.⁴

De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer. Volwassen wormen leven op het slijmvlies in het lumen van de lebmaag en leggen hier eitjes die met de ontlasting in het milieu terecht komen. Het vrijlevende deel van de cyclus is vergelijkbaar met dat van *Cooperia* spp. en *H. contortus* (zie 2.2.1 en 2.2.5). Na opname door een nieuwe gastheer dringen de larven het lebmaagslijmvlies binnen waar zij zich verder ontwikkelen tot het laatste larvale stadium. Vervolgens keren deze larven terug naar het slijmvlies en ontwikkelen ze zich tot volwassen geslachtsrijpe wormen.^{18,91}

Infecties met *O. ostertagi* zijn te behandelen met anthelmintica, resistentie is nog zeldzaam.^{73,91} Er zijn enkele vaccins beschikbaar maar deze bevinden zich nog in het experimentele stadium.⁹¹ Als preventieve maatregel wordt in Nederland in het voorjaar het gras gemaaid voordat de kalveren de wei ingaan. Op deze manier wordt een deel van de larvenpopulatie verwijderd en worden de nog aanwezige larven blootgesteld aan ongunstigere omstandigheden zoals directe blootstelling aan zonlicht met een verhoogde kans op sterfte.¹⁸

O. ostertagi is een dierpathogeen en veroorzaakt ernstige maag- en darmklachten bij runderen. De parasiet veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. Ostertagiose is goed te behandelen met anthelmintica, vaccins zijn nog niet verkrijgbaar. De COGEM adviseert *O. ostertagi* als een klasse 2 pathogeen in te delen.

2.2.7 *Schistosoma mansoni*

Schistosoma mansoni is een zogenaamde 'bladvormige zuigworm' of 'bot' en behoort als platworm tot de Trematoda.^{5,6} De parasiet veroorzaakt bilharzia (schistosomiasis) en is pathogeen voor de mens. De tussengastheer is een zoetwaterslak, eindgastheer is de mens. *S. mansoni* komt voor in de tropische en subtropische klimaatgebieden van het Caribische gebied, Zuid-Amerika, Afrika, en het Midden-Oosten, en is gekoppeld aan het vóórkomen van zijn tussengastheer.^{5,6,92,93} In Nederland wordt bilharzia als een importziekte beschouwd.¹⁸

Een infectie met *S. mansoni* start met het binnendringen van larven door de menselijke huid. In deze fase bevindt de parasiet zich in het zogenaamde 'cercaria' ont-

wikkelingsstadium. De larven zijn aanwezig in oppervlaktewater en worden uitgescheiden door specifieke zoetwaterslakken (*Biomphalaria* spp.). Voor zover bekend komt deze tussengastheer van nature niet in de gematigde klimaatgebieden voor, aangezien voor zijn ontwikkeling een temperatuur van meer dan 13°C noodzakelijk is.^{93,94,95} In de menselijke huid ontwikkelen de larven zich in zeer korte tijd tot het 'schistosomula' stadium en migreren ze via de longen naar de lever. Hier groeien zij uit tot volwassen wormen (schistosomale stadium) van ongeveer 1 cm. Mannetjes- en vrouwtjeswormen verplaatsen zich vervolgens naar de bloedvaten rond de dikke darm. Vier tot acht weken na het binnendringen van de cercariae, worden de eerste eieren in de ontlasting gevonden. Een volwassen worm legt ca. 300 eieren per dag en kan decennia lang in de mens voortleven. Indien de eieren via de ontlasting in het oppervlaktewater terechtkomen, dringen de daaruit komende larven (miracidia) bij de specifieke tussengastheerslakkensoorten naar binnen. In de slak vindt asexuele vermenigvuldiging plaats, waarna uiteindelijk cercariae in het oppervlaktewater vrijkomen.^{6,5,18}

Bilharzia kenmerkt zich in eerste instantie door irriterende zwellingjes in de huid ('cercariën-dermatitis'). Tijdens de migratiefase van de parasiet ontstaat tengevolge van het optreden van een allergische reactie tegen de zich ontwikkelende schistosoma het 'Katayama-syndroom' met verschijnselen als koorts, hoofdpijn, spierpijn, longklachten en bloederige diarree.^{6,18} In de chronische fase worden de eieren via de ontlasting uitgescheiden in het milieu. Niet alle eieren verlaten het lichaam. Een deel blijft steken in de darmwand of lever, wekt ontstekingsreacties op waardoor granulomen ontstaan (gezwollen met restanten van witte bloedcellen en wormeieren), en sterven af. Door verbindweefseling van de lever ten gevolge van de granulomen, kan deze fase onder meer leiden tot ernstige darm- en leverklachten. Vaak zijn de klachten van algemene aard (algemene malaise). De ernst van het ziektebeeld hangt mede af van de afweer van de gastheer en de infectiedosis (het aantal cercariae waarmee de infectie heeft plaatsgevonden). Bilharzia is goed te behandelen met geneesmiddelen, er is nog geen vaccin beschikbaar.^{6,5,18} Indien de kwaliteit van het drinkwater en sanitaire voorzieningen goed zijn, en een goede persoonlijke hygiëne in acht wordt genomen, is de verspreiding van de parasiet te voorkomen. Daarnaast wordt inperking van de slakkenpopulatie als preventieve maatregel toegepast.⁹²

S. mansoni veroorzaakt bij de mens bilharzia, maar adequate behandeling van deze ziekte is mogelijk. Directe verspreiding van de parasiet is niet mogelijk aangezien de parasiet voor zijn levenscyclus afhankelijk is van een tussengastheer. Daarnaast is verspreiding van *S. mansoni* beheersbaar indien sanitaire omstandigheden en drinkwater van goede kwaliteit zijn. Om voornoemde redenen adviseert de COGEM de parasiet in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Aanvullende opmerking:

Indien *S. mansoni* zich in het 'cercaria' ontwikkelingsstadium verkeert, kan besmetting via de huid plaatsvinden. Teneinde de kans op besmetting van de medewerker

zoveel mogelijk te beperken, adviseert de COGEM tijdens werkzaamheden met (gg-) *S. mansoni* cercariae aanvullende voorzorgsmaatregelen te nemen, zoals bijvoorbeeld het gebruiken van handschoenen tot over de mouw.

2.2.8 *Strongyloides stercoralis*

Strongyloides stercoralis behoort tot de Nematoda met als gastheren de mens, honden en katten. De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussen-gastheer. Besmetting treedt op als de gastheer in aanraking komt met grond waar *S. stercoralis* larven aanwezig zijn. Via de huid dringen de larven naar binnen, veroorzaken een lokale ontstekingsreactie en ontwikkelen zich tijdens een longpassage en migratie naar de dunne darm tot een volwassen worm. In de darm produceert de vrouwelijke worm eieren waaruit onvolwassen larven komen. Deze larven worden met de ontlasting uitgescheiden waarna zij zich op de grond verder ontwikkelen tot infectieuze larven. De ontwikkeling naar een volwassen larf kan ook al in de darm plaatsvinden, zodat men door middel van auto-infectie de *Strongyloides* parasiet vele tientallen jaren bij zich kan dragen.^{5,6,18} Naast de parasitaire cyclus kent *S. stercoralis* een vrijlevende cyclus buiten de gastheer.^{6,18} Strongyloidose komt voornamelijk voor in de warme, vochtige klimaatgebieden van de (sub)tropen.⁶

Klinisch zijn er drie stadia te onderscheiden. Migrerende larven veroorzaken een lokale huiduitslag. Tijdens de longpassage kunnen hoest en soms koorts optreden. De volwassen wormen kunnen maag-darmklachten en diarree veroorzaken. Onder specifieke condities, in het bijzonder een verminderde cellulaire afweer, kan bij de mens ten gevolge van de vele auto-infecties een hyperinfectie optreden. Larven kunnen dan overal in het lichaam worden aangetroffen. Dergelijke gedissimineerde infecties hebben veelal een fataal beloop.^{6,5,18} Strongyloidose kan rechtstreeks van mens op mens overgedragen worden. De ziekte is door middel van medicatie te behandelen.^{6,5,18}

S. stercoralis veroorzaakt bij gezonde mensen milde maag-darmklachten, maar kan, incidenteel tot vele decennia na expositie, een hyperinfectie veroorzaken in combinatie met een slecht functionerend immuunsysteem. Adequate behandeling met antihelmintica is mogelijk. De COGEM adviseert *S. stercoralis* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Aanvullende opmerking:

Transmissie van *S. stercoralis* larven kan via de huid of, in geval van grote hoeveelheden larven zoals bij een kweek, via de conjunctiva plaatsvinden. Teneinde de kans op besmetting van de medewerker zoveel mogelijk te beperken, adviseert de COGEM tijdens werkzaamheden met (gg)-*S. stercoralis* larven aanvullende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen, zoals bijvoorbeeld het gebruiken van handschoenen tot over de mouw en het dragen van een beschermende bril.

2.2.9 *Teladorsagia circumcincta*

Teladorsagia circumcincta (voorheen *Ostertagia circumcincta*)⁹⁶ behoort tot de Nematoda en veroorzaakt maag-darmklachten bij schapen en geiten met als klinische verschijnselen gewichtsverlies, verminderde groei, diarree en uitdroging.^{5,97} De parasiet veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. *T. circumcincta* komt wereldwijd voor in de gematigde klimaatzones en kan door zijn ziektebeeld tot aanzienlijke economische schade aan de veestapel leiden.^{5,86,88,98,99}

T. circumcincta is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer. Volwassen wormen leven in het lumen van de lebmaag. De vrouwelijk wormen leggen hier eitjes die met de uitwerpselen in het milieu terecht komen. Het vrijlevende deel van de cyclus is vergelijkbaar met dat van *Cooperia* spp., *H. contortus* en *O. ostertagi* (zie 2.2.1, 2.2.5 en 2.2.6). Indien schapen en geiten tijdens het grazen worden geïnfecteerd vervellen de larven in de pens en vestigen ze zich in de maagwand van de lebmaag waar verdere ontwikkeling tot het laatste larvale stadium plaatsvindt. Volgens keren de larven terug naar het slijmvlies en ontwikkelen ze zich tot volwassen geslachtsrijpe wormen.⁹⁸

De bestrijding van *T. circumcincta* bestaat uit een combinatie van het nemen van preventieve maatregelen (maaïen van het gras waarop de larven zich bevinden) en medicatie.^{18,97} Infecties met *T. circumcincta* zijn te behandelen met anthelmintica, hoewel resistentie wordt beschreven.^{73,98} Er is geen vaccin tegen de parasiet beschikbaar.

T. circumcincta is een dierpathogeen en veroorzaakt maag- en darmklachten bij schapen en geiten. De parasiet veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. Infecties met *T. circumcincta* zijn behandelbaar met anthelmintica, vaccins zijn niet verkrijgbaar. De COGEM adviseert *T. circumcincta* als een klasse 2 pathogeen in te delen.

Aanvullende opmerking:

In de huidige lijst met pathogene micro-organismen wordt *Ostertagia circumcincta* vermeld. De meest recente taxonomie houdt echter als naamgeving *Teladorsagia circumcincta* aan. Daarom adviseert de COGEM de parasiet in de herziene lijst als *Teladorsagia circumcincta* op te nemen.

2.2.10 *Toxocara* spp.

Toxocara spp. behoren tot de Nematoda. De meest bekende species *Toxocara* soorten zijn *T. canis* (de hondenspoelworm), *T. cati* (de kattenspoelworm) en *T. vitulorum* (de runderspoelworm). Toxocarose is een zoönose. Gastheren van *Toxocara* spp. zijn honden, katten of runderen. De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer. Wel kunnen mensen en muizen als tussengastheer optreden.^{5,6}

Bij besmetting van de gastheer groeien via de orale route opgenomen *Toxocara* wormeieren in de dunne darm uit tot larven en migreren deze naar de lever, ademhalingsorganen en soms naar het oog. Deze fase kan lang duren en aanleiding geven tot

het 'viscerale larva migrans' syndroom. Na ophoesten worden de larven ingeslikt en groeien deze in de dunne darm uit tot volwassen eitjes producerende wormen. Met de ontlasting komen de eieren uiteindelijk in het milieu terecht. Via de fecaal-orale route zijn de infectieuze wormeieren in staat het maagdarmkanaal van de gastheer te infecteren waarna de levenscyclus zich herhaalt.^{5,6} Naast horizontale transmissie is bij drachtige honden verticale transmissie van larven naar pups aangetoond. Ook kunnen *Toxocara* larven via het zogen overgedragen worden.⁵

Bij de tussengastheer (de mens en de muis) kunnen *Toxocara* larven jaren ingekapseld in weefsels aanwezig blijven en aanleiding geven tot granuloomvorming, maar zijn zij niet in staat zich tot volwassen eitjes producerende wormen te ontwikkelen.

Bij mens en dier kenmerkt toxocarose zich door koorts, hoesten, bloedarmoede, vergroting van de lever en milt, en ademhalingsstoornissen. Infecties verlopen doorgaans subklinisch maar kunnen ook een ernstiger ziektebeeld vertonen, in zeldzame gevallen met een dodelijke afloop. Toxocarose is goed met anthelmintica te behandelen, er bestaat geen werkzaam vaccin.^{5,6,73}

Toxocara spp. zijn pathogeen voor mens en dier en veroorzaken infecties met een mild tot ernstig ziekteverloop die goed te behandelen zijn. Overdracht vindt plaats via de fecaal-orale route en is bij de mens eenvoudig te voorkomen door een goede handhygiëne in acht te nemen. De COGEM adviseert *Toxocara* spp. in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.2.11 *Trichinella* spp.

Parasieten behorende tot het geslacht *Trichinella* zijn Nematoda. Er zijn twaalf *Trichinella* genotypes verdeeld over vijf gekapselde en drie ongekapselde species.^{100,101} De natuurlijke gastheren zijn zoogdieren (voornamelijk varkens, paarden en wild zoals beren, knaagdieren, vossen, katachtigen en wilde zwijnen), vogels en reptielen.^{6,100,102} De parasiet is voor zijn levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer. Trichinellose is een zoönose, komt over de gehele wereld voor en kent in Nederland een humane en veterinaire meldingsplicht.^{9,10,11,13,14} Trichinellose kent een veterinaire bestrijdingsplicht omdat de ziekte als voedseloverdraagbare aandoening via besmet vlees overgedragen kan worden.^{13,14}

Doorgaans vertonen dieren geïnfecteerd met *Trichinella* geen ziekteverschijnselen. Bij de mens kan het ziekteverloop ernstig zijn, afhankelijk van het aantal larven waarmee de infectie heeft plaatsgevonden. De infectie veroorzaakt aanvankelijk buikgriepachtige verschijnselen zoals diarree, misselijkheid, spierpijn en koorts, en kan zich, afhankelijk van de infectiedosis, ontwikkelen tot een ernstig ziektebeeld zoals myocarditis (ontsteking van de hartspier), encefalitis (ontsteking van de hersenen), meningitis (hersenvliesontsteking) of longontsteking.^{5,6}

Besmetting vindt plaats door de consumptie van vlees(afval) dat gecontamineerd is met infectieuze larven. In de dunne darm van de gastheer planten de larven zich voort (enterale of darmfase) waarna nieuwgeboren larven zich via het lymf- en bloedvatstel-

sel verspreiden (parenterale of migratiefase) en vervolgens het dwarsgestreepte spierweefsel van de gastheer infecteren. Afhankelijk van de *Trichinella* soort, kapselen de larven zich al dan niet in een spiercel in, waar ze maanden tot jaren kunnen overleven (spierweefselfase).^{5,6,103}

Trichinellose is een met voedsel (vlees) gerelateerde aandoening. Tot voor kort was met *T. spiralis* besmet varkensvlees de belangrijkste oorzaak van humane trichinellose.⁶ In Nederland wordt de ziekte sporadisch gemeld, omdat varkens niet meer gevoerd mogen worden met *Trichinella* gecontamineerd vleesafval en omdat knaagdieren in stallen, die een potentiële besmettingsbron vormen, worden bestreden.¹² Animale trichinellose komt in Nederland alleen nog voor bij in het wild levende dieren. Vlees verkregen van wild en buitengehouden varkens vormen tegenwoordig de belangrijkste besmettingsbron. Besmetting kan eenvoudig worden tegengegaan door het vlees voorafgaand aan consumptie goed te verhitten.^{6,102} Trichinellose bij de mens is met anthelmintica te behandelen behalve wanneer de ziekte het spierweefselfase heeft bereikt omdat de larven in dat stadium niet voor geneesmiddelen bereikbaar zijn.^{6,73}

Trichinella spp. en *T. spiralis* zijn zoönotische parasieten en veroorzaken bij de mens doorgaans milde buikklachten, maar kunnen bij een hoge infectiedosis tot een ernstig ziektebeeld leiden. *Trichinella* is zelden pathogeen voor dieren. Trichinellose is een voedseloverdraagbare aandoening. Besmetting treedt op na consumptie van gecontamineerd vlees maar kan eenvoudig voorkómen worden door het vlees voldoende te verhitten. De parasiet wordt niet rechtstreeks overgedragen en kan niet buiten de gastheer in het milieu overleven. Trichinellose is, afgezien van de spierweefselfase, met geneesmiddelen te behandelen. De COGEM adviseert *Trichinella* spp. en *T. spiralis* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.2.12 *Trichostrongylus* spp.

Het geslacht *Trichostrongylus* behoort tot de Nematoda en is pathogeen voor dieren. *Trichostrongylus* spp. veroorzaakt zeer sporadisch infecties bij de mens. Afhankelijk van de soort veroorzaakt de parasiet bij herkauwers infecties in de lebmaag of in de dunne darm. Symptomen zijn gebrek aan eetlust, diarree, gewichtsverlies, lusteloosheid en kan uiteindelijk leiden tot uitdroging.⁵ *Trichostrongylus* spp. zijn voor hun levenscyclus niet afhankelijk van een tussengastheer.

Volwassen wormen leven in het lumen van de lebmaag. De vrouwelijk wormen leggen hier eitjes die met de uitwerpselen in het milieu terecht komen. Het vrijlevende deel van de cyclus is vergelijkbaar met dat van *Cooperia* spp., *H. contortus*, *O. ostertagi* en *T. circumcincta* (zie 2.2.1, 2.2.5, 2.2.6 en 2.2.9). Na opname van de infectieuze larven door een nieuwe gastheer, ontwikkelen de larven zich in het maagdarmkanaal verder tot het laatste larvale stadium en vervolgens tot volwassen geslachtsrijpe wormen.^{5,86,88,99} Infecties met *Trichostrongylus* spp. zijn goed met anthelmintica te bestrijden hoewel resistentie is beschreven.^{18,73} Daarnaast bestaat de bestrijding uit het preventief maaien van de vegetatie waarop de larven zich bevinden.¹⁸

Trichostrongylus spp. zijn dierpathogenen en veroorzaken zeer sporadisch infecties bij de mens. Adequate behandeling van trichostrongylosis is mogelijk. De COGEM adviseert *Trichostrongylus* spp. in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

2.3 PARASITAIRE GELEEDPOTIGEN

Onder de geleedpotige parasieten, allen ectoparasieten, behoren ondermeer luizen, vlooien, mijten en teken. In het onderhavige advies is de pathogeniteitsklasse van een beperkt aantal tekensorten geëvalueerd omdat alleen deze teken onder lopende vergunningen voor ggo-werkzaamheden gebruikt worden.

Teken behoren tot de spinachtigen en worden onderverdeeld in een aantal families waarvan de Ixodidae (harde teken) en de Argasidae (zachte teken) de belangrijkste zijn.¹⁰⁴ Teken zijn in de verschillende stadia van hun levenscyclus afhankelijk van een bloedmaal dat zij door middel van aanhechting en penetratie van de huid nuttigen bij hun gastheer.

Vele geleedpotigen zijn in staat ziekteverwekkers over te brengen en teken vormen hierop geen uitzondering. Naast het feit dat teken zelf parasieten zijn, spelen zij een belangrijke rol bij de overdracht van ééncellige parasieten zoals bijvoorbeeld *Babesia* spp. (zie 2.1.1) en *Theileria* spp. (zie 2.1.9).^{5,19} Tevens zijn teken in staat virale en bacteriële ziekteverwekkers over te brengen, zoals bijvoorbeeld *tick-borne encephalitis virus* en de bacterie *Borrelia burgdorferi*, die bij de mens de ziekte van Lyme veroorzaakt.^{104,105,106,107,108} In verband met overwegingen die kunnen worden opgeroepen door het ziekte-overdragende karakter van teken, merkt de COGEM op dat bij de pathogeniteitsclassificatie van de teek het organisme beoordeeld wordt op zijn eigen ziekteverwekkend vermogen zoals vermeld in paragraaf 1.2.3. De door teken overgedragen ziekteverwekkers, zoals bijvoorbeeld de hierboven vermelde *Babesia* spp., *Theileria* spp., *tick-borne encephalitis virus* en de bacterie *Borrelia burgdorferi*, kennen hun eigen pathogeniteitsclassificatie (zie 2.1.1, 2.1.9 en referenties 7, 8). Deze classificatie wordt niet betrokken bij de pathogeniteitsclassificatie van de teek.

2.3.1 *Ixodes* spp.

Het genus *Ixodes* omvat ongeveer 250 verschillende soorten en parasiteert zowel mensen als dieren, waaronder honden, katten, vee, gevogelte en wild.^{5,104} *Ixodes* spp. zijn transmissievector van vele soorten pathogenen (bacteriën, parasieten en virussen).¹⁰⁹ *Ixodes ricinus* komt verspreid over de wereld voor en is de meest voorkomende teek in Nederland.^{5,43,45}

De levenscyclus van *Ixodes* spp. kent 4 stadia: ei, larve, nimf en het adultstadium. Daarnaast kent het nimfstadium ook weer verschillende ontwikkelingsstadia. Vermenigvuldiging vindt plaats door middel van geslachtelijke voortplanting. Afgezien van

het eistadium start elke nieuwe fase in de ontwikkeling pas na het nuttigen van een bloedmaal. De levenscyclus is als volgt: op de grond worden door volwassen vrouwelijke teken eitjes gelegd. Na verloop van tijd (3-36 weken) kruipen hieruit 6-potige larven die zich verplaatsen naar de aanwezige vegetatie in afwachting van passerende gastheren (kleine zoogdieren). Na hechting aan een gastheer en het nuttigen van een bloedmaal vallen vervolgens de larven op de grond en ontwikkelen zij zich tot het 8-potige nimf stadium (5-20 weken). Nymfen hechten zich vervolgens aan grotere zoogdieren of vogels en laten zich, na het nuttigen van een bloedmaal, opnieuw op de grond vallen. Na 2-8 maanden zijn zij uitgerijpt tot volwassen geslachtsrijpe teken die hun bloedmaal verwerven bij grotere zoogdieren waaronder de mens.⁵ Voor Europa geldt dat de volledige levenscyclus van *I. ricinus* ongeveer twee tot drie jaar duurt en afhankelijk is van de omgevingstemperatuur.⁵

Het ziekteverwekkende vermogen van *Ixodes* spp. is afhankelijk van het aantal teken dat zich op de gastheer bevindt. Een grote *Ixodes* plaag is in staat bloedarmoede te veroorzaken wat bij vee een vermindering van de groei of melkproductie tot gevolg kan hebben. Bovendien kunnen huidbeschadigingen optreden en kunnen op de plek van aanhechting lokale ontstekingsreacties ontstaan, onafhankelijk van het feit of de teek al dan niet drager van andere pathogene ziekteverwekkers is.¹⁰⁹ *Ixodes* spp. worden bij honden en katten met tekenbestrijdingsmiddelen bestreden.⁴⁵ De COGEM adviseert *Ixodes* spp. als een klasse 2 pathogeen te classificeren.

2.3.2 *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*

Rhipicephalus (Boophilus) microplus, voorheen bekend als *Boophilus microplus*, behoort tot de familie der Ixodidae.^{104,110} De teek parasiteert met name runderen, herten en buffels, maar wordt ook aangetroffen op paarden, geiten, schapen, ezels, honden, varkens en enkele wilde zoogdieren.^{22,111} Er zijn bij de COGEM geen publicaties bekend waaruit blijkt dat de tekensoort op de mens parasiteert. *R. (B) microplus* is een transmissievector van verschillende bacteriële en parasitaire ziekteverwekkers (*Anaplasma* spp. en *Babesia* spp. (zie 2.1.1)) en komt van nature voor in tropische en subtropische gebieden.¹⁰⁹ De teek is endemisch in India, (sub)tropisch Azië, het noordoosten van Australië, Madagaskar, Zuidoost Afrika, het Caribische gebied en vele landen in Zuid- en Centraal-Amerika.⁵ De teek is uitgeroeid in de Verenigde Staten, maar wordt soms nog aangetroffen in de bufferzone langs de Mexicaanse grens.²² *R. (B) microplus* komt niet voor in Nederland.⁴³

De levenscyclus van *R. (B) microplus* kent vier stadia: ei, larve, nimf en het adultstadium. De volledige ontwikkeling vindt plaats op één dier.¹⁰⁴ Afgezien van het eistadium, is voor de overgang naar een volgend stadium een bloedmaaltijd noodzakelijk. De totale levenscyclus kan doorlopen worden in 3 tot 4 weken. Hierdoor is deze teek in staat in korte tijd een grote plaag te vormen.¹¹¹

Het ziekteverwekkende vermogen van *R. (B) microplus* is afhankelijk van het aantal teken dat zich op de gastheer bevindt. Een grote tekenplaag is in staat bloedarmoede

te veroorzaken wat bij vee een vermindering van de groei of melkproductie tot gevolg kan hebben.¹¹² Bovendien kan *R. (B) microplus* de huid beschadigen en op de plek van aanhechting een lokale ontstekingsreactie bewerkstelligen, onafhankelijk van het feit of hij al dan niet drager van andere pathogene ziekteverwekkers is.¹⁰⁹ *R. (B) microplus* kan met tekenbestrijdingsmiddelen bestreden worden.⁴⁵ Tegen *Rhipicephalus (Boophilus)* spp. zijn vaccins beschikbaar.^{20,21,111,112} De COGEM adviseert *R. (B) microplus* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Aanvullende opmerking:

In de huidige lijst met pathogene micro-organismen wordt de tekensoort *Boophilus microplus* vermeld. Aangezien de meest recente taxonomie de tekensoort als *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* benoemt, adviseert de COGEM de teek in de herziene lijst als *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* op te nemen.



3

ALGEMENE ADDITIONELE OPMERKINGEN

Parasieten omvatten een groep van organismen die in grootte kunnen variëren van micrometers (ééncelligen) tot meters (bepaalde lintwormen). Daarom adviseert de COGEM de herziene lijst van pathogene micro-organismen en agentia van naam te veranderen door het woord 'micro' tussen haakjes te plaatsen.

Een parasiet is voor zijn levenscyclus afhankelijk van een (tussen)gastheer. Sommige parasieten worden overgedragen door vectoren. De mogelijkheid bestaat dat werkzaamheden met gg-parasieten in combinatie met een (tussen)gastheer of vector plaatsvinden, of dat werkzaamheden met parasieten in combinatie met een gg-(tussen)gastheer of gg-vector uitgevoerd worden. De inrichtings- en werkvoorschriften van laboratoria en diervverblijven zijn niet toegesneden op het specifieke gebruik van kruipende en vliegende (tussen)gastheren dan wel vectoren, zoals bijvoorbeeld slakken (zie 2.2.4, 2.2.7), teken (zie 2.1.9, 2.2.1, 2.3.1, 2.3.2), muggen (zie 2.1.8) en vliegen (zie 2.1.6, 2.1.11). De COGEM wijst erop dat, indien werkzaamheden met dergelijke kruipende en vliegende organismen uitgevoerd worden, de werkruimte aan speciale eisen moet voldoen, ten einde verspreiding van gg-organismen naar het milieu te voorkomen. Deze specifieke eisen kunnen bijvoorbeeld bestaan uit het aanleggen van gevalideerde fysieke barrières en het hanteren van gevalideerde methoden voor desinfectie van afval en werkkleding, zoals beschreven in eerdere COGEM-adviezen.^{113,114}



4

CONCLUSIE

Concluderend is de COGEM van mening dat met de genoemde pathogeniteitsclassificatie van de hiervoor vermelde parasieten, de veiligheid voor mens en milieu gewaarborgd is. Een overzicht van de pathogeniteitsklasse indelingen is weergegeven in Tabel 1 (pagina's 43-45).

TABEL 1. PATHOGENITEITSClassificatie parasietensectie herziene lijst van pathogene (micro)-organismen en agentia

Naamgeving parasiet in lopende vergunning	Appendix A 'Lijst van pathogene micro-organismen en agentia' (juni 1998)*		Herziene 'Lijst van pathogene (micro)-organismen en agentia' (COGEM advies 2012)	
<i>Babesia</i> spp.	<i>B. argentina</i>	2	<i>Babesia</i> spp.	2
			<i>B. bigemina</i>	2
			<i>B. bovis</i>	2
			<i>B. canis</i>	2
			<i>B. divergens</i>	2
			<i>B. equi</i>	2
			<i>B. microti</i>	2
<i>Cooperia curticei</i> <i>Cooperia oncophora</i>	<i>Cooperia</i> spp.	2	<i>Cooperia</i> spp.	2
			<i>C. curticei</i>	2
			<i>C. oncophora</i>	2
<i>Cryptosporidium</i> spp. <i>C. parvum</i>	<i>Cryptosporidium</i> spp.	2	<i>Cryptosporidium</i> spp.	2
			<i>C. parvum</i>	2
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Dictyocaulus</i> spp.	2	<i>Dictyocaulus</i> spp.	2
			<i>D. viviparus</i>	2
<i>Echinococcus</i>	<i>E. granulosus</i>	3	<i>E. granulosus</i> #	3
	<i>E. multilocularis</i>	3	<i>E. multilocularis</i> #	3
	<i>E. oligarthrus</i>	3		
	<i>E. vogeli</i>	3		
<i>Eimeria</i> spp.	<i>Eimeria</i> spp.	2	<i>Eimeria</i> spp.	2
<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>E. histolytica</i>	2	<i>E. histolytica</i>	2
<i>Fasciola hepatica</i>	-		<i>F. hepatica</i>	2
<i>Giardia</i>	<i>Giardia</i> spp.	2	<i>Giardia</i> spp.	2
	<i>G. lamblia</i>	2		
	<i>G. muris</i>	2		
<i>Haemonchus contortus</i>	<i>H. contortus</i>	2	<i>H. contortus</i>	2

Naamgeving parasiet in lopende vergunning	Appendix A 'Lijst van pathogene micro-organismen en agentia' (juni 1998)*		Herziene 'Lijst van pathogene (micro)-organismen en agentia' (COGEM advies 2012)	
<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Ixodes</i> spp.	2	<i>Ixodes</i> spp. <i>I. ricinus</i>	2 2
<i>Leishmania infantum</i>	<i>L. infantum</i>	-	<i>L. infantum</i> #	2
<i>Leishmania major</i>	<i>L. mexicana</i>	-	<i>L. major</i> #	2
<i>Leishmania mexicana</i>	<i>L. tarentolae</i>	2	<i>L. mexicana</i> #	2
<i>Leishmania tarentolae</i>	<i>L. tropica</i> (syn. <i>L. major</i>)	2	<i>L. tarentolae</i> #	2
<i>Leishmania tropica</i>			<i>L. tropica</i> #	2
<i>Neospora</i>	<i>N. caninum</i>	2	<i>Neospora</i> spp.	2
<i>N. caninum</i>			<i>N. caninum</i>	2
<i>Ostertagia circumcincta</i>	<i>Ostertagia</i> spp.	2	<i>Teladorsagia circumcincta</i> # (voorheen <i>Ostertagia circumcincta</i>)	2
<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Ostertagia</i> spp.	2	<i>O. ostertagi</i>	2
<i>Plasmodium</i> spp.	<i>Plasmodium</i> spp.	2	<i>Plasmodium</i> spp.# m.u.v.	
<i>P. berghei</i>	<i>P. berghei</i>	2	<i>P. falciparum</i>	2
<i>P. chabaudi</i>	<i>P. chabaudi</i>	-	<i>P. falciparum</i> #	3
<i>P. coatney</i>	<i>P. coatney</i>	-		
<i>P. cynomolgi</i>	<i>P. cynomolgi</i>	-		
<i>P. falciparum</i>	<i>P. falciparum</i>	2		
<i>P. fragile</i>	<i>P. fragile</i>	-		
<i>P. knowlesi</i>	<i>P. knowlesi</i>	-		
<i>P. reichenowi</i>	<i>P. reichenowi</i>	2		
<i>P. vivax</i>	<i>P. vivax</i>	2		
<i>P. yoelii</i>	<i>P. yoelii</i>	-		
<i>Rhipicephalus microplus</i>	-		<i>Rhipicephalus</i> (<i>Boophilus</i>) <i>microplus</i> #	2
<i>Schistosoma mansoni</i>	<i>S. mansoni</i>	2	<i>S. mansoni</i> #	2
<i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Strongyloides</i> spp. <i>S. stercoralis</i>	2 2	<i>S. stercoralis</i> #	2

Naamgeving parasiet in lopende vergunning	Appendix A 'Lijst van pathogene micro-organismen en agentia' (juni 1998)*		Herziene 'Lijst van pathogene (micro)-organismen en agentia' (COGEM advies 2012)	
<i>Theileria</i> spp. <i>T. annulata</i>	<i>Theileria</i> spp.	2	<i>Theileria</i> spp. <i>T. annulata</i>	2 2
<i>Toxocara</i> spp.	<i>T. canis</i> <i>T. cati</i> <i>T. vitulorum</i>	2 2 2	<i>Toxocara</i> spp.	2
<i>Toxoplasma</i> spp. <i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma</i> spp. <i>T. gondii</i>	2 2	<i>T. gondii</i> #	2
<i>Trichinella</i> spp. <i>T. spiralis</i>	<i>Trichinella</i> spp. <i>T. spiralis</i>	2 2	<i>Trichinella</i> spp. <i>T. spiralis</i>	2 2
<i>Trichostrongylus</i> spp.	<i>Trichostrongylus</i> spp.	2	<i>Trichostrongylus</i> spp.	2
<i>Trypanosoma brucei brucei</i>	<i>T. brucei brucei</i> <i>T. brucei gambiense</i> <i>T. brucei rhodensiense</i> <i>T. congolense</i> <i>T. cruzi</i> <i>T. evansi</i>	2 3 3 2 3 2	<i>T. brucei brucei</i>	2

* <http://bggo.rivm.nl/Documenten/Documenten%20IG/Lijst%20van%20pathogene%20micro-organismen%20en%20agentia%20BGGGO%20niet%20cursief.pdf>

Met betrekking tot deze parasiet zijn aanvullende opmerkingen in de tekst aanwezig



REFERENTIES

1. VROM (1998). Regeling genetisch gemodificeerde organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze regeling
2. VROM (2004). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen
3. Jochems AAF & Joosten FWMG (2003). Zakwoordenboek der Geneeskunde. Elsevier-Gezondheidszorg, Doetinchem
4. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie. <http://www.parasitologie.nl/> (oktober 2011)
5. In: The encyclopedia of Parasitology. 3rd edition (2008). Ed Mehlhorn H. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
6. In: Principles and Practice of Infectious diseases. 7th edition (2010). Eds Mandell GL *et al.* Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia
7. COGEM (2011). Advies classificatie pathogene bacterien. COGEM advies CGM/111220-03
8. Lijst van pathogene micro-organismen en agentia. <http://bggo.rivm.nl/Documenten/Documenten%20IG/Lijst%20van%20pathogene%20micro-organismen%20en%20agentia%20BGGO%20niet%20cursief.pdf> (oktober 2011)
9. RIVM. <http://www.rivm.nl/cib/themas/meldingsplicht/> (oktober 2011)
10. Jacobs P *et al.* (2010). Vademecum zoönosen. GGD, nVWA, RIVM, PAMM
11. nVWA. <http://www.vwa.nl/onderwerpen/werkwijze-dier/dossier/voorkomen-en-bestrijden-van-dierziekten/melden-dierziekten/overzicht-aangifteplichtige-dierziekten> (november 2011)
12. Aalten M *et al.* (2010). Staat van zoönosen 2010. nVWA/RIVM. <http://rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330291007.html> (november 2011)
13. Regeling preventie, bestrijding en monitoring van besmettelijke dierziekten en zoönosen en TSE's. Wet- en regelgeving. http://wetten.overheid.nl/BWBR0018397/geldigheidsdatum_05-12-2011
14. Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, artikel 15, http://wetten.overheid.nl/BWBR0005662/HoofdstukII/Afdeling3/Artikel15/geldigheidsdatum_05-12-2011
15. Terrestrial Animal Health Code 2011. OIE. <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/> (november 2011)
16. Terrestrial Animal Health Code. Article 1.2.3. OIE. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/2011/en_chapitre_1.1.2.pdf (november 2011)
17. Bijlage 5 behorende bij de Regeling ggo. Inschaling van activiteiten met genetisch gemodificeerde organismen. <http://bggo.rivm.nl/Documenten/Documenten%20regelgeving/Bijlage%205.pdf> (oktober 2011)
18. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, parasieten factsheets. <http://www.parasitologie.nl/> (oktober 2011)
19. WHO report (2004). The vector-borne human infections of Europe. Their distribution and burden on public health. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/98765/e82481.pdf
20. Vercruyse J *et al.* (2007). Control of parasitic disease using vaccines: an answer to drug resistance? *Rev sci tech Off int Epiz* 26(1): 105-115
21. Heldens JG *et al.* (2008). Veterinary vaccine development from an industrial perspective. *Vet J* 178(1): 7-20


22. Lohmeyer KH *et al.* (2011). Distribution of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* (Acari: Ixodidae) infestations detected in the United States along the Texas/Mexico border. *J Med Entomol* 48(4): 770-774
23. Xiao L & Cama V (2006). *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis. *Food Microbiology and Food Safety*: 57-108
24. Ramirez NE *et al.* (2004). A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes and Infection* 6: 773-785
25. RIVM, Landelijk Centrum Infectieziekten. Cryptosporidiose. www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/cryptosporidiose/index.jsp (oktober 2011)
26. Ten Hove R *et al.* (2007). Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 13(10): 1001-1007
27. Pereira SJ (2002). Pathogenesis of human and bovine *Cryptosporidium parvum* in gnotobiotic pigs. *J Infect Dis* 186: 715-718
28. Collinet-Adler S & Ward HD (2010). Cryptosporidiosis: environmental, therapeutic, and preventive challenges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:927-935
29. McDonald V & Shirley MW (2009). Past and future: vaccination against *Eimeria*. *Parasitology* 136:1477-1489
30. Ogedengbe JD *et al.* (2011). DNA barcoding identifies *Eimeria* species and contributes to the phylogenetics of coccidian parasites (Eimeriorina, Apicomplexa, Alveolata). *Int J for Parasitol* 41(8): 843-850
31. Mortimer L & Chadee K (2010). The immunopathogenesis of *Entamoeba histolytica*. *Exp Parasitol* 126: 366-80
32. Sehgal *et al.* (1996). Pathogenesis of infection by *Entamoeba histolytica*. *J Biosci* 21: 423-432
33. Monis PT *et al.* (2009). Variation in *Giardia*: towards a taxonomic revision of the genus. *Trends in Parasitol* 25(2):93-100
34. Xiao L *et al.* (2008). Molecular characterisation of species and genotypes of *Cryptosporidium* and *Giardia* and assessment of zoonotic transmission. *Int J of Parasitol* 38:1239-1255
35. RIVM, Landelijk Centrum Infectieziekten. Giardiasis. <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/giardiasis/> (oktober 2011)
36. Rendtorff RC (1954). The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites: II. *Giardia lamblia* cysts given in capsules. *Am J Hyg* 59:209-220
37. Control of the leishmaniasis (2010). WHO Technical Report Series 949. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf
38. WHO. Leishmaniasis. <http://www.who.int/leishmaniasis/en/index.html> (november 2011)
39. UniProt Taxonomy. <http://www.uniprot.org/taxonomy/5664> (november 2011)
40. UniProt Taxonomy. <http://www.uniprot.org/taxonomy/5666> (november 2011)
41. Scott P (2011). *Leishmania* - a parasitized parasite. *NEJM* 364(18): 1773-1774
42. McCarthy CB *et al.* (2011). Metagenomic analysis of taxa associated with *Lutzomyia longipalpis*, vector of visceral leishmaniasis using an unbiased high-throughput approach. *PLOS Neglected Tropical diseases* 5(9): e1304
43. Scholte EJ *et al.* Centrum Monitoring Vectoren, nVWA. <http://www.vwa.nl/onderwerpen/werkwijze-dier/dossier/vectoren/centrum-monitoring-vectoren> (november 2011)
44. Ready PD (2010). Leishmaniasis emergence in Europe. *Euro Surveill* 2010;15(10): pii=19505
45. Ectoparasieten deel 1: Bestrijding van vlooien, teken, phlebotominiae/ zandvliegen, muggen en

luizen bij hond en kat. Richtlijn 3, maart 2009. European Scientific Counsel Companion animal parasites (ESCCAP)

46. Walsh CP *et al.* (2000). *Neospora hughesi*: experimental infections in mice, gerbils and dogs. *Vet Parasitol* 92(2):119-128
47. Dubey JP *et al.* (2007). Epidemiology and control of neosporosis and *Neospora caninum*. *Clin Microbiol Rev.* 20:323-67
48. Lobato J *et al.* (2006). Detection of immunoglobulin G antibodies to *Neospora caninum* in humans: high seropositivity rates in patients who are infected by *Human Immunodeficiency Virus* or have neurological disorders. *Clin Vaccine Imm* 13(1): 84-89
49. McCann CM *et al.* (2008). Lack of serologic evidence of *Neospora caninum* in humans, England. *EID* 14(6): 978-980
50. Reichel MP *et al.* (2007). Neosporosis and hammondiosis in dogs. *J Small Anim Pract* 48:308-12
51. Hay SI *et al.* (2010). Developing global maps of the dominant *Anopheles* vectors of human malaria. *PLOS Medicine* 7(2): e1000209
52. WHO, World Malaria Report 2010. http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html
53. Centers of Disease control. <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/> (december 2011)
54. WHO. Malaria, factsheet No. 94 (April 2010) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html> (november 2011)
55. Zerkins SL & Austin CC (2008). Four new species of *Plasmodium* from new guinea lizards: integrating morphology and molecules. *J Parasitol* 95(2):424-433
56. Malaria Vaccine Development: A Multi-Immune Response Approach (1996). Ed. Hoffman SL. American Society Microbiology, Washington. ISBN 1-55581-111-6
57. Weimin L *et al.* (2010). Origin of the human parasite *Plasmodium falciparum* in gorillas. *Nature* 467, 420-425
58. Collins WE *et al.* (2006). Studies on sporozoite-induced and chronic infections with *Plasmodium fragile* in *Macaca mulatta* and New World monkeys. *J Parasitol* 92(5):1019-1026
59. The RTS,S Clinical trials Partnership. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med.* <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1102287> (oktober 2011)
60. Takken W *et al.* (1999). Terugkeer van endemische malaria in Nederland uiterst onwaarschijnlijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 143(16): 836- 838
61. RIVM, Landelijk Centrum Infectieziekten. Malaria <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/malaria/> (november 2011)
62. RIVM, Staat van infectieziekten in 2010. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/210211007.pdf>
63. OIE. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.16_THEILIERIOSIS.pdf (november 2011)
64. Werners-Butler CM *et al.* (2008). Leidraad III - Infectieuze aandoeningen - Teekgerelateerd. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 133(1): 478-480
65. Kayhoe *et al.* (1957). Acquired toxoplasmosis: observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides. *N Engl J Med* 257: 1247-1254
66. Remington JS & Gentry LO *et al.* (1970). Acquired toxoplasmosis: infection versus disease. *Ann NY Acad Sci* 174: 1006-1017

67. KIZA, zwangerschapentoxoplasmose. <http://www.psychischenwerk.nl/kiza/index.php?tid=84&sid=263&aid=4452> (november 2011)
68. RIVM, Landelijk Centrum Infectieziekten. Toxoplasmose <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Toxoplasmose/> (november 2011)
69. Sima M *et al.* (2011). Genetic control of resistance to *Trypanosoma brucei brucei* infection in mice. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1173
70. OIE. OIE TRYPANO_TSETSE_FINAL.pdf, <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/technical-disease-cards/> (november 2011)
71. Krafsur ES (2009). Tsetse flies: Genetics, evolution, and role as vectors. *Infection, Genetics and Evolution* 9: 124-141
72. Takken W *et al.* (2007). Distribution and dynamics of arthropod vectors of zoonotic disease in the Netherlands in relation to risk of disease transmission. Project no. TRC2005/2867, Wageningen University and Researchcenter
73. Harder A *et al.* (2003). Cyclooctadepsipeptides-an anthelmintically active class of compounds exhibiting a novel mode of action. *Int J of Antimic Agents* 22:318-331
74. Cantacessi C *et al.* (2011). Deep insights into *Dictyocaulus viviparus* transcriptomes provide unique prospects for new drug targets and disease intervention. *Biotechnol Adv* 29:261-71
75. Panuska C (2006). Lungworms of ruminants. *Vet Clin Food Anim* 22:583-593
76. OIE. General disease information sheets, Echinococcosis, http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Disease_cards/ECHI-EN.pdf (november 2011)
77. Nederlandse Vereniging voor Parasitologie, Nieuws Medische Parasitologie. <http://www.parasitologie.nl/index.php?id=6> (december 2011)
78. Aalten M *et al.* (2008). Reintroduction of *E. granulosus* by import of cows in the Netherlands. *Tijdsch Diergeneesk* 133(21):898-902
79. RIVM, Landelijk Centrum Infectieziekten. Echinokokkose, <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Echinokokkose/index.jsp> (november 2011)
80. Takumi K *et al.* (2008). Evidence for an increasing presence of *Echinococcus multilocularis* in foxes in the Netherlands. *Int J of Parasitol* 38:571-578
81. Eckert J *et al.* (2001). Ch. 7, p238-246: Prevention of echinococcosis in humans and safety precautions. In: WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. Eds Eckert J *et al.* World Organisation of Animal Health and World Health Organization. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/929044522X.pdf>
82. European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (2009). Richtlijn 3. Ectoparasieten deel 1: Bestrijding van vlooien, teken, phlebotominae/zandvliegen, muggen en luizen bij hond en kat
83. WHO (2007). Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control. http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/WHO_CDS_NTD_PCT_2007.1.pdf
84. Centers of Disease control. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Fascioliasis.htm> (november 2011)
85. WHO. Fascioliasis www.who.int/neglected_diseases/diseases/fascioliasis/en/ (oktober 2011)
86. Coombs I & Crompton DWT (1991). In: A guide to human helminths. Eds Craig PS & Macpherson C, Taylor and Francis, London
87. Waller PJ *et al.* (2006). Towards eradication of *Haemonchus contortus* from sheep flocks in Sweden. *Vet Parasitol* 136: 367-72
88. Beaver *et al.* (1984). *Clinical parasitology*, 9th edition. Lea and Febiger, Philadelphia

89. Bethony JM *et al.* (2003). Vaccines against blood-feeding nematodes of humans and livestock. *Parasitology* 133:563-579
90. Borgsteede FHM *et al.* (2010). How widespread is resistance to ivermectin among gastrointestinal nematodes in sheep in The Netherlands? *Tijdschr Diergeneeskunde* 135: 782-785
91. Rinaldi M & Geldhof P (July 2011) Immunologically based control strategies for ostertagiosis in cattle: where do we stand? *Parasite Immunol* Accepted Article doi: 10.1111/j.1365-3024.2011.01313
92. WHO, Schistosomiasis, factsheet No. 115 (February 2010), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>
93. DeJong RJ *et al.* (2001). Evolutionary relationships and biogeography of *Biomphalaria* (Gastropoda: Planorbidae) with implications regarding its role as host of the human bloodfluke, *Schistosoma mansoni*. *Mol Biol Evol* (18)12:2225-2239
94. Natural History Museum, London. <http://www.nhm.ac.uk/nature-online/species-of-the-day/scientific-advances/disease/biomphalaria-choanophala/index.html> (November 2011)
95. Cook GC *et al.* (2009). *Manson's tropical diseases*, 22nd edition, Saunders Elsevier,
96. Khalil LF & Gibbons LM (1980). The subfamily *Ostertagiinae* Sarwar, 1956. In: *Systematics and Biology of Ostertagia*. IIIrd European Multicolloquium of parasitology: 6-9
97. McNeilly TN *et al.* (2009). *Teladorsagia circumcincta* in the sheep abomasum: defining the role of dendritic cells in T cell regulation and protective immunity. *Parasite Immunol* 31:347-56
98. Goldfinch GM (2010). Observations on the abomasal proteome during *Teladorsagia circumcincta* infection in sheep. <http://www.era.lib.ed.ac.uk/bitstream/1842/4804/2/GGoldfinch2010.pdf>
99. Anderson RC (1992). *Nematode parasites of vertebrates*. CAB International, Wallingford, Oxon (UK)
100. Krivokapich SJ *et al.* (2008). Molecular evidence for a novel encapsulated genotype of *Trichinella* from Patagonia, Argentina. *Vet Parasitol* 156:234-240
101. Tantrawatpan C *et al.* (2011). Differential detection of *Trichinella pauae*, *T. spiralis* and *T. pseudospiralis* by real-time fluorescence resonance energy transfer PCR and melting curve analysis. *Vet Parasitol*, article in press
102. OIE. General disease information sheets, Trichinellosis, http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Disease_cards/TRICHI-EN.pdf (November 2011)
103. RIVM, Landelijk Centrum Infectieziekten. Trichinellose, <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/trichinellose/index.jsp> (November 2011)
104. Barker SC & Murrell A (2004). Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitology* 129 Suppl:515-36.
105. Norris SJ (2009). Lyme Disease. In: *Encyclopedia of Microbiology*. Ed in chief Schaechter M, Academic Press, San Diego
106. Kempf F *et al.* (2011). Host races in *Ixodes ricinus*, the European vector of Lyme borreliosis. Article in press
107. Süss J (2008). Tick-borne encephalitis in Europe and beyond- The epidemiological situation as of 2007. *Eurosurveillance* 13(4-6)
108. Dumpis U *et al.* (1999). Tick-borne encephalitis. *Clin Inf Dis* 28:882-890
109. Nicholson WL *et al.* (2009). Ticks (Ixodida). In: *Medical and veterinary entomology*. 2nd Edition. Eds Mullen GR and Durden LA. Academic Press, San Diego
110. Murrell A & Barker SC (2003). Synonymy of *Boophilus* Curtice, 1891 with *Rhipicephalus* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae). *Syst Parasitol* 56:169-172

- 
111. The Center for Food Security & Public Health (2007), Iowa State university. http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/boophilus_microplus.pdf
 112. Seixas A *et al.* (2011). *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* embryo proteins as target for tick vaccine. *Vet Imm and Immunopath* article in press doi:10.1016/j.vetimm.2011.05.011
 113. COGEM (2009). Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde *Rhipicephalus microplus* teken. COGEM advies CGM/ 090907-02
 114. COGEM (2011). Advies ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde sluiwespen (*Nasonia vitripennis*). COGEM advies CGM/110829-01



POSTBUS 578
3720 AN BILTHOVEN
TEL.: 030 274 2777
FAX: 030 274 4476
INFO@COGEM.NET
WWW.COGEM.NET

