

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw S.A.M. Dijkma
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 10 mei 2017
KENMERK CGM/170510-02
ONDERWERP Advies herziening pathogeniteitsclassificatie *Rinderpest morbillivirus*

Geachte mevrouw Dijkma,

De COGEM heeft de pathogeniteitsclassificatie van het *Rinderpest morbillivirus* (RPV) heroverwogen. Zij deelt u het volgende mee.

Samenvatting:

In 2006 heeft de COGEM het *Rinderpest morbillivirus* (RPV, ook wel bekend onder de namen Rinderpest virus en Runderpestvirus) ingeschaald als een klasse 3 pathogeen. Ontwikkelingen in de bestrijding van het RPV vormen voor de COGEM reden om de pathogeniteitsclassificatie van dit virus te herzien.

Rinderpest is een ernstige, besmettelijke dierziekte die voornamelijk evenhoevigen (zoals gedomesticeerde en wilde runderen) treft. Het ziektebeeld kenmerkt zich door koorts, wonden in de mond, uitscheiding uit neus en ogen, overvloedige diarree en uitdroging. Besmetting verloopt voornamelijk via direct contact met een besmet dier of besmette excreties/secreties. Geïnfecteerde dieren overlijden vaak binnen 10 tot 15 dagen. Rinderpest is een meldingsplichtige dierziekte.

Er zijn verschillende vaccins beschikbaar tegen Rinderpest. Deze worden tegenwoordig niet meer toegepast, omdat de ziekte in 2011 officieel wereldwijd is uitgeroeid.

Gezien het feit dat het virus uitgeroeid is, de ernst van de ziekte, en de hoge kans op verspreiding bij een mogelijke uitbraak omdat vatbare dieren niet gevaccineerd zijn, adviseert de COGEM het *Rinderpest morbillivirus* als strikt dierpathogeen omhoog te schalen naar pathogeniteitsklasse 4.



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

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

Herziening pathogeniteitsclassificatie *Rinderpest morbillivirus* (RPV)

COGEM advies CGM/170510-02

1. Inleiding

In 2006 heeft de COGEM het *Rinderpest morbillivirus* (RPV, destijds bekend als Rinderpest virus en ook wel Runderpestvirus genoemd) ingeschaald als een klasse 3 pathogeen. Het feit dat RPV wereldwijd officieel uitgeroeid is vormt voor de COGEM reden om de pathogeniteitsclassificatie van dit virus te herzien.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

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

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

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

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

3. Strikt dierpathogenen

Naast de pathogeniteitsklasse-indeling wordt bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties in Bijlage 5 van de Regeling ggo ook onderscheid gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn, en virussen die pathogeen zijn voor mens en dier. In Bijlage 4 van de Regeling ggo is een lijst van virussen opgenomen met de pathogeniteitsklasse waarin zij ingedeeld zijn. Tevens wordt voor ieder van de virussen in deze Bijlage aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend.

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.¹ De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt:

Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.² De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen:

- a) het ziekmakende potentieel,
- b) de enzoötische aanwezigheid,
- c) het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme,
- d) de mogelijkheden om verspreiding in te perken.

Deze elementen belichten specifieke kenmerken van het betreffende micro-organisme en vormen ieder een onderdeel van de totale classificatie. De COGEM benadrukt hierbij dat geen van de elementen afzonderlijk een doorslaggevende rol heeft, maar altijd in samenhang met elkaar tot een classificatie leidt.

4. Rinderpest morbillivirus

In 2016 heeft het Rinderpest virus een naamswijziging ondergaan naar *Rinderpest morbillivirus* (RPV).³ RPV behoort tot de familie *Paramyxoviridae*, genus *Morbillivirus*, en heeft een negatief enkelstrengs RNA genoom.⁴ Naast RPV zijn *Canine morbillivirus*, *Cetacean morbillivirus*, *Feline morbillivirus*, *Measles morbillivirus*, *Phocine morbillivirus*, en *Small ruminant morbillivirus* species in het genus *Morbillivirus*. Deze virussoorten zijn verantwoordelijk voor verschillende ziektebeelden in mensen of dieren (waaronder kleine herkauwers, honden en andere carnivoren,

zeehonden, dolfinen en walvissen). Morbillivirussen zijn zeer lymfotroof en binding aan de CD150 receptor (ook wel bekend als Signaling lymphocytic activation molecule/F1, SLAMF1) is noodzakelijk voor infectie. Deze receptoren zijn aanwezig op B- en T-lymfocyten, dendritische cellen en macrofagen.⁴

4.1 Ziekteverschijnselen

RPV is de veroorzaker van Rinderpest, ook wel runderpest genoemd, een acute virale ziekte met een hoge mortaliteit en morbiditeit die op kunnen lopen tot meer dan 90%. Gastheren voor het RPV zijn *artiodactyla* (orde van evenhoevigen): onder meer gedomesticeerd vee, de jak (*Bos grunniens*), wilde Afrikaanse buffels (*Syncerus caffer*) en Aziatische waterbuffels (*Bubalus bubalis*). Schapen, geiten, varkens en wilde hoefdieren kunnen ook geïnfecteerd raken.⁵ Klassieke symptomen van Rinderpest zijn koorts, erosieve laesies in de mond, uitscheiding uit de neus en ogen, overvloedige diarree en dehydratie. Geïnfecteerd vee overlijdt meestal binnen 10 tot 15 dagen. Bij andere soorten, zoals schapen, geiten en wilde hoefdieren zijn de klinische symptomen milder.

Besmetting verloopt voornamelijk via direct contact met een besmet dier of besmette excreties/secreties.⁶ Het virus wordt vaak al enkele dagen uitgescheiden voordat het dier klinische symptomen laat zien. Rinderpest heeft geen zoönotisch potentieel, en is opgenomen op de internationale lijst van meldingsplichtige dierziekten van de 'World Organisation for Animal Health' (OIE).^{5,7}

4.2 Uitroeijing van het virus

In 1960 is een vaccinatiecampagne gestart om de ziekte tegen te gaan. Dit heeft in eerste instantie geleid tot een substantiële verlaging van het aantal runderpestgevallen. In 1980 dook de ziekte echter opnieuw op door een onderbreking in het vaccinatieprogramma. Als internationale respons is in 1994 door de OIE/'Food and Agricultural Organisation of the United Nations' (FAO) het Global Rinderpest Eradication Programme (GREP) opgestart in samenwerking met de Verenigde Naties (VN). Door internationale coördinatie en technische ondersteuning van GREP is in 2011 de wereld officieel vrijverklaard van Rinderpest. Hiermee is RPV, naast het pokkenvirus, het tweede virus dat door menselijk toedoen wereldwijd is uitgeroeid. Om uitroeijing te verifiëren werd het Rinderpest vaccinatieprogramma beëindigd en is door middel van serosurveillance gecontroleerd op afwezigheid van het RPV in gedomesticeerde en wilde dieren.⁸ Om de wereld vrij te houden van Rinderpest heeft de FAO een rampenplan ontwikkeld om RPV-bevattend materiaal in laboratoria te reduceren en op een veilige locatie op te slaan om uitbraak te voorkomen. Ook wordt een Global Rinderpest Action Plan (GRAP) ontwikkeld, om als leidraad te dienen en, door middel van trainingen en simulaties, de wereld voor te bereiden op een eventuele nieuwe uitbraak van Rinderpest.⁹

4.3 Vaccins

Er zijn verschillende vaccins tegen Rinderpest ontwikkeld. In 1960 is in Kenia het 'live attenuated cell cultured rinderpest vaccine' (TCRV) ontwikkeld door een seriële passage van een virulente Rinderpest veldstam in 'primary bovine calf kidney cells'. Dit vaccin beschermde tegen alle

varianten van het Rinderpest virus, gaf levenslange immuniteit, had geen ernstige bijwerkingen, en een enkele infectieuze dosis was al immunogeen.¹⁰ Een nadelige eigenschap van het vaccin was dat het afhankelijk is van een koelketen, wat voor veldvaccinaties problematisch is. Later is er een thermostabiel vaccin ontwikkeld, ThermoVax, dat 30 dagen buiten de koelketen bewaard kon blijven.

Twee andere vaccinstammen, LA en LA-AKO, zijn ontwikkeld door herhaalde passage van een 'lapinised vaccine strain' in konijnen- en kippenembryo's. LA-AKO wordt tegenwoordig gebruikt voor de productie van Rinderpest vaccins voor noodgevallen in faciliteiten goedgekeurd door de OIE/FAO.⁵

5. Classificaties van andere beoordelende instanties

Het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA) heeft RPV in het 'Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe' (TRBA) 462 ingedeeld als dierpathogeen in risicogroep 1.¹¹ Wel wordt opgemerkt dat vanuit veterinaire oogpunt veiligheidsmaatregelen getroffen moeten worden, vergelijkbaar met beschermingsniveau 4, om ontsnapping van het virus naar het milieu te voorkomen. Ook wordt bij RPV opgemerkt dat de dierziekte aangifteplichtig is, en dat er speciale eisen gesteld worden voor werkzaamheden en import/vervoer van het virus. Het Duitse 'Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit' (BVL) heeft RPV als dierpathogeen ingedeeld in risicogroep 4.¹²

In België is RPV door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld als dierpathogeen van risicoklasse 4.¹³ Het Zwitserse 'Federal Office for the Environment' (FOEN) heeft RPV ook ingedeeld in risicoklasse 4, met de vermelding dat het virus alleen pathogeen is voor zoogdieren, zeer besmettelijk is en een meldingsplichtige dierziekte veroorzaakt.¹⁴

6. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in het verleden meerdere adviezen uitgebracht over de classificatie van humaan-, en dierpathogene RNA virussen.^{15,16,17} Het *Rinderpest morbillivirus* staat in deze adviezen (onder de oude naam Rinderpest virus, of Runderpestvirus) ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.

7. Overweging en advies

Rinderpest is een besmettelijke dierziekte met een hoge mortaliteit en morbiditeit en is mede daarom een meldingsplichtige dierziekte. Ook de economische gevolgen van een uitbraak zijn zeer ernstig. Het RPV kan geen ziekte veroorzaken bij mensen. Dit alles in overweging nemende acht de COGEM Rinderpest een zeer ernstige dierziekte.

In 2011 is Rinderpest wereldwijd uitgeroeid verklaard en RPV is daarmee niet meer enzoötisch aanwezig in de dierlijke populatie. Vaccins tegen RPV zijn ontwikkeld, maar door de status als uitgeroeid virus wordt vaccinatie niet meer toegepast. RPV-bevattend materiaal is wereldwijd nog wel op verschillende locaties opgeslagen. De kans op verspreiding bij een mogelijke uitbraak is zeer hoog, mede gezien de verspreidingswijze van het virus via direct contact of contact met excreties/secreties, en het feit dat vatbare dieren niet gevaccineerd zijn.

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseert de COGEM het *Rinderpest morbillivirus* als strikt dierpathogeen omhoog te schalen naar pathogeniteitsklasse 4.

Referenties

1. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
2. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV; 2016 release).
https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20161047&taxa_name=Rinderpestmorbillivirus (bezocht: 20 maart 2017)
4. Nambulli S *et al.* (2016). Mapping the evolutionary trajectories of morbilliviruses: what, where and whither. *Current opinion in virology* 16: 95-105
5. World Organisation for Animal Health (OIE; 2016). Terrestrial Manual 2016. Chapter 2.1.19 Rinderpest (Infection with Rinderpest virus).
http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.19_RINDERPEST.pdf (bezocht: 20 maart 2017)
6. Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FOA; 2017). Maintaining Global Freedom from Rinderpest. <http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/rinderpest/dis-trans.html> (bezocht: 20 maart 2017)
7. World Organisation for Animal Health (OIE; 2017). OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2017. <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2017/> (bezocht: 20 maart 2017)
8. World Organisation for Animal Health (OIE; 2016) Terrestrial Animal Health Code 2016. Chapter 8.15 Infection with Rinderpest virus.
http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahc/current/chapitre_rinderpest.pdf (bezocht: 20 maart 2017)
9. Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FOA; 2017). Technical meeting held to help ensure global preparation if rinderpest re-emerges.
http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/news_210417.htm (bezocht: 24 april 2017)
10. Roeder P *et al.* (2013). Rinderpest: the veterinary perspective on eradication. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 368: 20120139
11. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA) (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462).
https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (bezocht: 4 april 2017)
12. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit' (BVL). Bekanntmachung der Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten.
http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/register_datenbanken/organismenliste_pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=9 (bezocht: 4 april 2017)

13. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid/ Institut Scientifique de Santé Public (WIV-ISP) (2008). List of viruses and unconventional agents presenting at the wild state a biological risk for immunocompetent humans and/or animals and corresponding maximum biological risk. http://www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf (bezocht: 4 april 2017)
14. Federal Office for the Environment FOEN (2013). Classification of Organisms. Part 2: Viruses. Status January 2013 <https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezocht: 4 april 2017)
15. COGEM (2006). Classificatie van dierpathogene virussen - criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/060420-04
16. COGEM (2013). Classificatie humaan- en dierpathogene RNA virussen. COGEM advies CGM/131031-02
17. COGEM (2014). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen COGEM advies CGM/141218-02