

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw W.J. Mansveld
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 02 september 2015
KENMERK CGM/150902-01
ONDERWERP Advies classificatie van *Elephantid herpesvirus* en *Modoc virus*

Geachte mevrouw Mansveld,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de classificatie van een tweetal virussen deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van *Elephantid herpesvirus* (EIHV) en *Modoc virus* (MODV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

EIHV-1 is ziekteverwekkend voor Afrikaanse en Aziatische olifanten (*Loxodonta africana* en *Elephas maximus*). Het virus komt algemeen voor bij olifanten. Een infectie kan vooral in jonge dieren leiden tot een ernstige ziekte. Het virus verspreidt zich via direct of indirect contact met besmette dieren. Transmissie van het virus is te voorkomen door de isolatie van zieke dieren. Er zijn antivirale middelen beschikbaar. Er is geen vaccin beschikbaar. Verspreiding naar andere diersoorten of de mens is nooit waargenomen. Op basis van deze argumenten is de COGEM van mening dat het EIHV-1 een strikt dierpathogeen virus van klasse 2 is.

MODV infecteert hertmuizen (*Peromyscus maniculatus*) en verspreidt zich via urine, melk en aerosolen. Verspreiding via vectoren is nooit aangetoond. De hertmuis komt alleen voor in Noord-Amerika. Antilichamen tegen MODV zijn aangetoond in verschillende knaagdieren en mensen. Hoewel niet aangetoond is dat een infectie met MODV in mensen een ziekte veroorzaakt, is de COGEM van mening dat niet met zekerheid vast te stellen is dat MODV een strikt dierpathogeen is. Vanwege de biologische karakteristieken van het virus en het feit dat de natuurlijke gastheer niet in Nederland voorkomt, adviseert de COGEM dit virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

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

Met het oog op eventuele belangverstrengelingen is het COGEM lid prof. dr. R.A.M. Fouchier niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Classificatie van *Elephantid herpesvirus* en *Modoc virus*

COGEM advies CGM/150902-01

Inleiding

De COGEM is verzocht te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van twee virussen, *Elephantid herpesvirus* (EIHV-1) en *Modoc virus* (MODV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

Elephantid herpesvirus

EIHV-1 is ook bekend als Elephant endotheliotropic herpesvirus (EEHV). EIHV-1 behoort tot de familie van *Herpesviridae*, de subfamilie *Betaherpesvirinae* en het genus *Proboscivirus*.¹

Binnen dit species zijn acht genotypen beschreven. EEHV1A, EEHV1B, EEHV3, EEHV4, en EEHV5 zijn geïsoleerd uit Aziatische olifanten (*Elephas maximus*). Deze virussen zijn vooral in jonge dieren geassocieerd met een acute hemorragische ziekte. Deze virussen zijn ook aangetroffen in gezonde Aziatische olifanten in Zuid-India.³ Uit wilde Afrikaanse olifanten (*Loxodonta africana*) zijn de genotypen EEHV1A, EEHV2, EEHV3, EEHV6, en EEHV7 geïsoleerd.^{2,3} Van deze virussen veroorzaakt alleen EEHV2 een hemorragische ziekte in Afrikaanse olifanten.⁴

EIHV-1 is aangetroffen in olifanten in dierentuinen.^{5,6} In Nederland zijn twee olifanten overleden aan een infectie met EIHV-1.⁶ In de wetenschappelijke literatuur is nooit gerapporteerd is dat mensen geïnfecteerd zijn geraakt met EIHV-1. Er zijn antivirale middelen beschikbaar om verspreiding van infectie tegen te gaan. De verspreiding van het virus is te voorkomen door zieke dieren te isoleren. Er is nog geen vaccin beschikbaar.

Modoc virus

MODV behoort tot de familie *Flaviviridae* en het genus *Flavivirus*.⁷ Het virus is voor het eerst geïsoleerd uit borstklierweefsel van een hertmuis (*Peromyscus maniculatus*) in 1958. Hertmuizen komen algemeen in het wild voor in Noord-Amerika. De dieren leven in de bossen, graslanden en op velden met landbouwgewassen.⁸ Het is onbekend of MODV een ziekte in hertmuizen veroorzaakt en wat de ziekteverschijnselen zijn.

Behalve in de hertmuis zijn in de kleine chipmunk (*Tamias minimus*), de Amerikaanse rode eekhoorn (*Tamiasciurus hudsonicus*) antilichamen tegen een virus aangetroffen dat nauw verwant is aan MODV. Dit virus veroorzaakte geen ziekte tijdens een experimentele infectie van hertmuizen.⁹

De meeste virussen uit het genus *Flavivirus* worden overgedragen via vectoren. MODV wordt niet overgedragen door insecten. Het virus kan zich niet vermenigvuldigen in de muggen *Culex quinquefasciatus*, *Anopheles quadrimaculatus*, en *Aedes aegypti*.¹⁰ Er is geen behandeling of vaccin tegen MODV beschikbaar.

Tijdens een experimentele infectie van hertmuizen met MODV is het virus aangetroffen in de longen en werd het virus via horizontale transmissie overgedragen naar naïve muizen. In dit onderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden dat het virus uitgescheiden werd via urine, feces of

speeksel.¹¹ In een andere studie zijn hertmuizen geïnfecteerd met MODV dat twee keer gepasseerd was in hamsters. In deze hertmuizen was het virus persistent aanwezig in de longen en het borstklieerweefsel. Het virus werd niet horizontaal overgedragen en werd in beperkte mate via melk verticaal overgedragen.¹² Experimentele studies met goudhamsters en witte muizen resulteerde in een persistente infectie van de nieren en uitscheiding van het virus in de urine. Tijdens een andere experimentele infectie van goudhamsters (*Mesocricetus auratus*) is 12.5% van de dieren aan encefalitis overleden. De overige hamsters scheidde het virus maandenlang uit via de urine.¹³

In de wetenschappelijke literatuur zijn er aanwijzingen die duiden op een mogelijke infectie met MODV bij de mens. In 1966 zijn antilichamen tegen MODV aangetroffen in het hersenvocht van een jongen met een hersenvliesontsteking die contact heeft gehad met een hertmuis. Het is onbekend of MODV de oorzaak was van de ziekte. In 1985 is bij een indianenstam onderzoek gedaan naar de verspreiding van MODV en zijn bij 3 van de 50 geteste indianen antilichamen tegen een nauw aan MODV verwant virus aangetroffen.⁹ En in 1999 is een MODV infectie bij een laboratoriummedewerker gemeld. Er zijn geen details over de ziekteverschijnselen bij deze patiënt bekend.¹⁴

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.

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.

Eerder COGEM advies

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.¹⁵ 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. Derhalve heeft de COGEM vorig jaar in een signalering ook inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.¹⁶ De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen: het ziekmakende potentieel, de enzoötische aanwezigheid, het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme en 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.

De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over de inschaling van EIHV-1 en MODV.

Classificaties wereldwijd

EIHV-1 wordt in de Duitse Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462 ingedeeld in Risikogruppe 2.¹⁷

MODV is in België door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld als diervirus in pathogeniteitsklasse ingedeeld in klasse 2.¹⁸ MODV wordt in de Duitse Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462 als zoönose ingedeeld in Risikogruppe 2.¹⁷ Het Zwitserse Federal Office for the Environment (FOEN) beschouwt het MODV als een klasse 2.¹⁹

Overweging en advies

Classificatie van EIHV-1

EIHV-1 infecteert zowel Afrikaanse als Aziatische olifanten. Het virus veroorzaakt voornamelijk in jonge olifanten een ernstige ziekte. Verspreiding naar andere diersoorten of de mens is nooit waargenomen. De COGEM is van mening dat het ziekmakend potentieel van EIHV-1 beperkt is tot deze olifantensoorten. Door het ontbreken van de natuurlijke gastheer is EIHV-1 niet enzoötisch aanwezig in Nederland, maar komt wel voor in dierentuinen. Vanwege het beperkte gastheerbereik van EIHV-1 acht de COGEM het verspreidingspotentieel van EIHV-1 in Nederland verwaarloosbaar klein. Behandeling met antivirale middelen kan het overlijden van een zieke olifant voorkomen. Daarnaast zijn quarantainemaatregelen in het verleden succesvol geweest. Er is nog geen vaccin beschikbaar.

Omdat het virus alleen een ziekte veroorzaakt in olifanten en er geen aanwijzingen zijn dat de mens met dit virus geïnfecteerd kan worden, is de COGEM van mening dat EIHV-1 een strikt dierpathogeen is.

De COGEM adviseert op basis van het beperkte gastheerbereik en het beperkte verspreidingspotentieel dit virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Classificatie van MODV

Het MODV infecteert hertmuizen. Het is onbekend of deze dieren na een natuurlijke infectie ziek worden. Hertmuizen zijn de natuurlijke gastheer en komen alleen voor in Noord-Amerika. Er zijn in Noord-Amerika antilichamen tegen MODV aangetoond in verschillende knaagdiersoorten.

Er zijn twee gevallen gerapporteerd waarin MODV of een aan MODV verwant virus een infectie veroorzaakt heeft bij de mens. De COGEM constateert dat er aanwijzingen zijn dat MODV of een aan MODV verwant virus (incidenteel) de mens kan infecteren. Het is echter niet aangetoond dat een infectie met dit virus een ziekte in de mens veroorzaakt.

Er zijn geen aanwijzingen dat MODV via een vector overgedragen kan worden. Overdracht van het virus kan onder laboratoriumomstandigheden plaatsvinden via urine, melk en aerosolen. Er is geen behandeling of vaccin tegen MODV beschikbaar.

Omdat er incidenteel in mensen antilichamen gevonden zijn tegen MODV of een nauw aan MODV verwant virus en er twee mensen met een ziekte gerapporteerd zijn die mogelijk door MODV veroorzaakt is, kan de COGEM niet geheel uitsluiten dat MODV een ziekte bij de mens kan veroorzaken.

Hoewel de COGEM niet kan uitsluiten dat een natuurlijke infectie van hertmuizen met MODV tot een ziekte kan leiden, heeft zij geen aanwijzingen dat het virus een ernstig ziektebeeld veroorzaakt. Op basis van de biologische karakteristieken van het virus en het feit dat de natuurlijke gastheer niet in Nederland voorkomt, adviseert de COGEM dit virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Referenties

1. Pellett PE *et al.* (2012). Family Herpesviridae. In *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
2. Wilkie GS *et al.* (2013). Complete genome sequences of elephant endotheliotropic herpesviruses 1A and 1B determined directly from fatal cases. *J Virol.* 87: 6700-6712
3. Stanton JJ *et al.* (2014). Detection of elephant endotheliotropic herpesvirus infection among healthy Asian elephants (*Elephas maximus*) in South India. *J Wildl Dis.* 50: 279-287
4. American Association of Zoo Veterinarians (2013). *Infectious Disease Committee Manual 2013*. Endotheliotropic elephant herpesvirus (EEHV). www.aazv.org/resource/resmgr/IDM/IDM_Endotheliotropic_Elephan.pdf (bezocht: 10 augustus 2015)
5. Stanton JJ *et al.* (2010). Detection of pathogenic elephant endotheliotropic herpesvirus in routine trunk washes from healthy adult Asian elephants (*Elephas maximus*) by use of a real-time quantitative polymerase chain reaction assay. *Am J Vet Res.* 71: 925-933
6. Schaftenaar W (2010). Nonfatal clinical presentation of elephant endotheliotropic herpes virus discovered in a group of captive Asian elephants (*Elephas maximus*). *J Zoo Wildl Med.* 41: 626-632
7. Simmonds P *et al.* (2012). Family Flaviviridae. In *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
8. Wilson & Reeder (2005). *Mammal Species of the World, 3rd edition (MSW3)* database of mammalian taxonomy. Bucknell University. www.departments.bucknell.edu/biology/resources/msw3/browse.asp?id=13000464 (bezocht: 27 augustus 2015)
9. Zarnke RL & Yuill TM (1985). Modoc-like virus isolated from wild deer mice (*Peromyscus maniculatus*) in Alberta. *J Wildl Dis.* 1985 21: 94-99
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Arbovirus Catalog*. wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusDetails.aspx?ID=304&SID=9 (bezocht: 27 augustus 2015)
11. Fairbrother A & Yuill TM (1987). Experimental infection and horizontal transmission of Modoc virus in deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *J Wildl Dis.* 23: 179-185
12. Davis JW (1974). Modoc viral infections in the deer mouse *Peromyscus maniculatus*. *Infect Immun.* 10: 1362-1369

13. Adams AP *et al.* (2013). Pathogenesis of Modoc virus (Flaviviridae; Flavivirus) in persistently infected hamsters. *Am J Trop Med Hyg.* 88: 455-460
14. Shope RE (2003). Epidemiology of other arthropod-borne flaviviruses infecting humans. *Adv Virus Res.* 61: 373-391
15. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
16. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
17. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA) (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462).
www.baua.de/cae/servlet/contentblob/672902/publicationFile/48593/TRBA-462.pdf (bezocht: 6 augustus 2015)
18. 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.
www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf (bezocht: 6 augustus 2015)
19. Federal Office for the Environment FOEN (2013). Classification of Organisms. Part 2: Viruses. Status January 2013 www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01614/index.html?lang=en (bezocht: 6 augustus 2015)