

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

DATUM 14 oktober 2015
KENMERK CGM/151014-01
ONDERWERP Advies classificatie van *Murid herpesvirus 1*, *Cyprinid herpesvirus 3* en *Spring viraemia of carp virus*

Geachte mevrouw Mansveld,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de classificatie van drie virussoorten deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

Vanwege de toevoeging aan de lijst 4.1 van Bijlage 4 van de Regeling ggo, is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Murid herpesvirus 1* (MuHV-1), *Cyprinid herpesvirus 3* (CyHV-3) en *Spring viraemia of carp virus* (SVCV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen strikte dierpathogenen zijn. MuHV-1 veroorzaakt bij muizen ziekte zonder waarneembare symptomen. Het virus komt wereldwijd voor waarbij 90% van de wilde muizenpopulaties het virus bij zich draagt. Verspreiding van MuHV-1 naar de mens is nooit waargenomen. Op basis van deze argumenten adviseert de COGEM MuHV-1 als strikt dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2. CyHV-3 en SVCV veroorzaken ernstige ziekten bij zoetwatervissen, voornamelijk karpers. De door deze virussen veroorzaakte ziekten kennen een hoge mortaliteit die voornamelijk vissenkwekerijen treft. Verspreiding naar de mens is nooit waargenomen. CyHV-3 en SVCV komen voor in Nederland. Transmissie vindt plaats via besmette dieren, besmet water of besmette materialen. Gebaseerd op de aard van de ziekte, de wijze van verspreiding die onder meer afhankelijk is van de watertemperatuur, en de beschikbaarheid van effectieve inperkingsmaatregelen om verspreiding van de virussen uit laboratoria te voorkomen, adviseert de COGEM CyHV-3 en SVCV als strikt dierpathogeen 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,

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

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

Pathogeniteitsclassificatie *Murid herpesvirus 1*, *Cyprinid herpesvirus 3* en *Spring viraemia of carp virus*

COGEM advies CGM/151014-01

Inleiding

Vanwege de toevoeging aan de Lijst 4.1 van Bijlage 4 van de Regeling ggo, is de COGEM verzocht te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de drie virussen *Murid herpesvirus 1* (MuHV-1), *Cyprinid herpesvirus 3* (CyHV-3) en *Spring viraemia of carp virus* (SVCV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

***Murid herpesvirus 1* (MuHV-1)**

MuHV-1 behoort tot de familie *Herpesviridae*, genus *Muromegalovirus*.¹ Andere namen voor het virus zijn Mouse cytomegalovirus en Mouse herpesvirus 1.^{2,3} MuHV-1 is een dubbelstrengs DNA (dsDNA) virus met een genoom van 230 kbp.^{4,5}

MuHV-1 kent een beperkt gastheerbereik. Het virus komt algemeen bij muizen voor en is enzoötisch onder muizenpopulaties.⁶ Ongeveer 90% van de wilde muizen is drager.⁷ Verondersteld wordt dat de prevalentie in laboratoriumpopulaties lager is.⁸

MuHV-1 is dodelijk voor immuun gecompromitteerde dieren. Bij gezonde dieren gaat een infectie alleen met subklinische verschijnselen gepaard. Het virus is in veel weefsels latent aanwezig, waaronder in de speekselklieren. Pathologische veranderingen zijn beperkt tot inclusies van virusdeeltjes in de celkernen in vergrote speekselklieren ('cytomegalie').⁷ Overdracht van MuHV-1 vindt plaats via besmet speeksel, bijvoorbeeld via een beet van een geïnfecteerde muis.^{7,8}

***Cyprinid herpesvirus 3* (CyHV-3)**

CyHV-3 behoort tot de familie *Alloherpesviridae*, genus *Cyprinivirus*.¹ Het virus is ook bekend onder de naam Koi herpesvirus (KHV) en Carp nephritis and gill necrosis virus (CNGV).^{2,3,9} CyHV-3 is een dsDNA virus met een genoom van 295 kbp.^{10,11} Het virus is aan het eind van de jaren negentig van de vorige eeuw voor het eerst beschreven en veroorzaakt de ziekte 'koi herpesvirus disease' (KHVD).^{12,13,14,15} KHVD komt voor bij karpers (*Cyprinus carpio*) waaronder de koikarper, en kruisingen van karpers met andere siervissen zoals de goudvis.^{12,16}

Besmette vissen dragen CyHV-3 latent bij zich en zolang de watertemperatuur lager is dan 13°C, ontwikkelen zich geen ziekteverschijnselen. De typische KHVD verschijnselen treden pas op als de watertemperatuur tussen de 18 en 28°C is. De ziekte start met lusteloosheid.⁹ Vervolgens ontstaan er huidbloedingen, necrose van de kieuwen, en raken nieren, lever, hersenen en darmen geïnfecteerd. Bij een watertemperatuur van 23°C bedraagt de mortaliteit 80 tot 100%.^{9,17} De geïnfecteerde vis scheidt grote hoeveelheden CyHV-3 bevattend slijm en necrotisch weefsel af in het omringende water waardoor KHVD zeer besmettelijk is.⁹

Bij een laag percentage van de geïnfecteerde karpers is blijvend dragerschap van het virus beschreven. Ook goudvissen kunnen drager zijn van CyHV-3 en het virus verspreiden. Zij ontwikkelen echter geen KHVD.^{9,17} Wereldwijd wordt KHVD in aquacultures en viskwekerijen

waargenomen (Noord-Amerika, Europa, Midden-Oosten en Azië). CyHV-3 is enzoötisch in Noord-Amerika, Duitsland, Groot-Brittannië en Japan.^{9,17,18} In Nederland is KHVD alleen in kwekerijen (gesloten systemen, bassins) waargenomen.^{18,19}

Wereldwijd vindt er veel kweek van karpers plaats ten behoeve van de voedsel- en siervissenindustrie, en leidt KHVD tot grote economische verliezen.^{17,20} Er zijn vaccins tegen CyHV-3 beschikbaar, maar deze worden niet op grote schaal toegepast.^{21,22} Dragerschap van karpers gevaccineerd met geattenuëerde CyHV-3 stammen, heeft bij gemengde populaties tot ziekte van het niet geïmmuniseerde deel van de karperpopulatie geleid.^{9,17}

KHVD is opgenomen op de internationale lijst van meldingsplichtige dierziekten van het aquatisch milieu van de 'World Organisation for Animal Health' (OIE).²³ Tevens is KHVD opgenomen op Bijlage IV deel 2 van de lijst van niet-exotische ziekten behorende bij Richtlijn 2006/88/EG van de Europese Raad.²⁴ De dierziekten die op deze lijst voorkomen, zijn aangifteplichtig.²⁵

Spring viraemia of carp virus (SVCV)

SVCV behoort tot de familie *Rhabdoviridae*, genus *Sprivivirus*, en is ook bekend onder de naam *Rhabdovirus carpio*.^{1,26} Het virus is in het bezit van een negatief, enkelstrengs RNA genoom van 11 kb.^{27,28} SVCV veroorzaakt de ziekte 'spring viraemia of carp' (SVC) en is voor het eerst in 1971 beschreven.²⁹ Het virus infecteert de gewone karper *Cyprinus carpio*, de koikarper en verschillende andere zoetwatervissoorten.^{26,30,31}

SVC kenmerkt zich onder meer door inwendige bloedingen en bloedingen aan huid en kieuwen, een gezwollen buik, en ontstekingen aan buikvlies en zwemblaas.²⁶ De mortaliteit onder jonge karpers kan oplopen tot 70%. Verspreiding van het virus vindt plaats als de temperatuur van het water laag is, onder meer via feces en urine. De eerste klinische verschijnselen van SVC worden waargenomen op het moment dat het water een temperatuur van 10°C bereikt. Tussen de 15°C en 17°C is de mortaliteit het hoogst, omdat de vissen bij deze temperatuur niet in staat zijn voldoende immuniteit te ontwikkelen. Bij een watertemperatuur van meer dan 20°C neemt de mortaliteit af.³⁰ Het virus gedijt goed in regio's waar de watertemperatuur in de winter laag. SVCV is enzoötisch in Europa en komt ook voor in Noord Amerika en Azië.^{26,30}

Binnen de siervissenindustrie en aquacultuur leidt SVC, net als KHVD, tot grote economische verliezen.³² Er zijn verschillende experimentele vaccins beschikbaar, maar de effectiviteit voor grootschalig gebruik is tot nog toe onvoldoende gebleken.^{26,32}

SVC is opgenomen op de internationale lijst van meldingsplichtige dierziekten van het aquatisch milieu van de OIE.²³ Tevens is SVC opgenomen op Bijlage IV deel 2 van de lijst van niet-exotische ziekten behorende bij Richtlijn 2006/88/EG van de Europese Raad.²⁴ De dierziekten die op deze lijst voorkomen, zijn aangifteplichtig.²⁵

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.

Classificatie dierpathogenen

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.³³ 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.³⁴ 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.

Classificaties wereldwijd

De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over de pathogeniteitsclassificatie van MuHV-1, CyHV-3 en SVCV.

MuHV-1

MuHV-1 is in België door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld als dierpathogeen van risicoklasse 2.³⁵ In de Duitse ‘Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe’ (TRBA) 462 en door het Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ (FOEN) wordt het virus ingedeeld als dierpathogeen behorende tot risicogroep 2.^{36,37}

CyHV-3

CyHV-3 wordt in de Duitse TRBA 462 ingedeeld als dierpathogeen behorende tot risicogroep 2.³⁶

SVCV

SVCV is in België door het WIV-ISP ingedeeld als dierpathogeen van risicoklasse 3.³⁵ In de Duitse TRBA 462 en door het Zwitserse FOEN wordt het virus ingedeeld als dierpathogeen behorende tot risicogroep 2.^{36,37} Door de ‘Haut Conseil des Biotechnologies’ in Frankrijk is SVCV geclassificeerd als een dierpathogeen van risicogroep 3.³⁸

Overweging en advies

Classificatie MuHV-1

MuHV-1 is alleen pathogeen voor de muis. Ziekteverschijnselen bij immunocompetente muizen zijn subklinisch van aard. Het virus is enzoötisch aanwezig in de muizenpopulatie en ongeveer

90% van de muizen is drager van het virus. Overdracht vindt voornamelijk plaats via een beet van een geïnfecteerde muis. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens met dit virus geïnfecteerd kan worden.

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseert de COGEM MuHV-1 als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Classificatie CyHV-3

CyHV-3 veroorzaakt een ernstige ziekte (KHVD) bij karpers en kruisingen van karpers met andere siervissen. De COGEM is van mening dat het virus enzoëtisch is in Nederland. KHVD wordt voornamelijk in kwekerijen waargenomen. Het optreden van de ziekte is afhankelijk van de watertemperatuur. Transmissie van het virus vindt plaats via besmette dieren, besmet water of besmette materialen. Het virus is niet aerogeen overdraagbaar. KHVD is een meldingsplichtige dierziekte.

Een vaccin tegen KHVD is beperkt beschikbaar. Daarnaast is in de aquacultuur verspreiding van het virus tegen te gaan door strikte hygiëne- en quarantainemaatregelen in acht te nemen, en de watertemperatuur aan te passen. CyHV-3 veroorzaakt alleen ziekte bij dieren, er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens met dit virus geïnfecteerd kan worden. Daarom is zij van mening dat CyHV-3 een strikt dierpathogeen virus is.

KHVD is een ernstige vissenziekte met een hoge mortaliteit die voornamelijk vissenkwekerijen treft. Mede gezien de wijze van verspreiding van CyHV-3 die verloopt via besmet water en besmet materiaal, de afhankelijkheid van de ernst van de ziekte van de watertemperatuur, en de beschikbaarheid van effectieve inperkingsmaatregelen om verspreiding van het virus uit laboratoria te voorkomen, adviseert de COGEM CyHV-3 als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Classificatie SVCV

SVCV veroorzaakt een ernstige ziekte (SVC) bij karpers en verschillende andere zoetwatervissoorten. De COGEM is van mening dat het virus enzoëtisch is in Nederland. SVC wordt voornamelijk in kwekerijen waargenomen. Het optreden van de ziekte is afhankelijk van de watertemperatuur. Transmissie van het virus vindt plaats via besmette dieren, besmet water of besmette materialen. Het virus is niet aerogeen overdraagbaar. SVC is een meldingsplichtige dierziekte.

In de aquacultuur is verspreiding van het virus tegen te gaan door strikte hygiëne- en quarantainemaatregelen in acht te nemen, en de watertemperatuur aan te passen. SVCV veroorzaakt alleen ziekte bij dieren, er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens met dit virus geïnfecteerd kan worden. Daarom is zij van mening dat SVCV een strikt dierpathogeen virus is.

SVC is een ernstige vissenziekte met een hoge mortaliteit die voornamelijk vissenkwekerijen treft. Mede gezien de wijze van verspreiding van SVCV die verloopt via besmet water en besmet materiaal, de afhankelijkheid van de ernst van de ziekte van de watertemperatuur, en de beschikbaarheid van effectieve inperkingsmaatregelen om verspreiding van het virus uit laboratoria te voorkomen, adviseert de COGEM SVCV als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses Master Species List (2014). http://talk.ictvonline.org/files/ictv_documents/m/msl/5208.aspx (bezoekt: 8 oktober 2015)
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (2015). <http://ictvonline.org/taxonomyReleases.asp> (bezoekt: 8 oktober 2015)
3. 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
4. Rawlinson WD *et al.* (1996). Analysis of the complete DNA sequence of murine cytomegalovirus. *J Virol* 70: 8833-8849
5. Cheng TP *et al.* (2010). Stability of murine cytomegalovirus genome after *in vitro* and *in vivo* passage. *J Virol* 84: 2623–2628
6. National Research Council (1991). Infectious diseases of mice and rats: a report of the Institute of Laboratory Animal Resources Committee on Infectious Diseases of Mice and Rats. National Academy Press, Washington D.C.
7. Beutler B *et al.* (2005). Genetic dissection of innate immunity to infection: the mouse cytomegalovirus model. *Curr Opin Immunol* 17: 36–43
8. Baker DG (1998). Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. *Clin Microbiol Rev* 11: 231-266
9. Hanson L *et al.* (2011). Herpesviruses that infect fish. *Viruses* 3: 2160-2191
10. Waltzek TB *et al.* (2005). Koi herpesvirus represents a third cyprinid herpesvirus (CyHV-3) in the family Herpesviridae. *J Gen Virol* 86: 1659–1667
11. Aoki T *et al.* (2007). Genome sequences of three koi herpesvirus isolates representing the expanding distribution of an emerging disease threatening koi and common carp worldwide. *J Virol* 81: 5058–5065
12. Hedrick RP *et al.* (1999). An herpesvirus associated with mass mortality of juvenile and adult koi *Cyprinus carpio*. *Fish Health Newsl Am Fish Soc* 27: 7
13. Bretzinger A *et al.* (1999). Mass mortality in koi carp, *Cyprinus carpio*, associated with gill and skin disease. *Bull Eur Assoc Fish Pathol* 19: 182-185
14. Haenen OLM *et al.* (2004). The emergence of koi herpesvirus and its significance to European aquaculture. *Bull Eur Assoc Fish Pathol* 24: 293–307
15. Ariav R *et al.* (1999). First report of newly emerging viral disease of *Cyprinus carpio* species in Israel. In Proceedings of the EAAP 9th International Conference, Rhodes, Greece

16. Bergmann SM *et al.* (2010). Susceptibility of koi × crucian carp and koi × goldfish hybrids to koi herpesvirus (KHV) and the development of KHV disease (KHVD). *J Fish Dis* 33: 267–272
17. Gotesman M *et al.* (2013). CyHV-3: the third cyprinid herpesvirus. *Dis Aquat Org* 105: 163–174
18. Engelsma MY & Haenen OLM (2009). Informatieblad Koi Herpesvirus (KHV) bij karper en koi. Central Veterinary Institute of Wageningen UR
19. Haenen OLM *et al.* (2009). Results of global koi herpesvirus questionnaire 2009. Poster
20. Pearson H (2004). Carp virus crisis prompts moves to avert global spread. *Nature* 427: 577
21. Office International des Epizooties (2015). Manual of Diagnostic Tests for Aquatic Animals. www.oie.int/international-standard-setting/aquatic-manual/access-online/ (bezocht: 8 oktober 2015)
22. Ilouze M *et al.* (2011). The outbreak of carp disease caused by CyHV-3 as a model for new emerging viral diseases in aquaculture: a review. *Ecol Res* 26: 885–892
23. Office International des Epizooties (2015). Aquatic animal health code. www.oie.int/en/international-standard-setting/aquatic-code/access-online/ (bezocht: 8 oktober 2015)
24. De Raad van de Europese Unie (2006). Richtlijn 2006/88/EG betreffende veterinairerechtelijke voorschriften voor aquacultuurdieren en de producten daarvan en betreffende de preventie en bestrijding van bepaalde ziekten bij waterdieren. Publicatieblad van de Europese Unie L328/14
25. Nederlandse Voedsel- en warenautoriteit. www.nvwa.nl/onderwerpen/dieren-dierlijke-producten/dossier/voorkomen-en-bestrijden-van-dierziekten/melden-dierziekten (bezocht: 8 oktober 2015)
26. Ahne W *et al.* (2002). Spring viremia of carp (SVC). *Dis Aquat Org* 52: 261–272
27. Hoffmann B *et al.* (2002). Determination of the complete genomic sequence and analysis of the gene products of the virus of spring viremia of carp, a fish rhabdovirus. *Virus Res* 84: 89–100
28. Teng Y *et al.* (2007). Characterization of complete genome sequence of the *Spring viremia of carp virus* isolated from common carp (*Cyprinus carpio*) in China. *Arch Virol* 152: 1457–1465
29. Fijan N *et al.* (1971). Isolation of the viral causative agent from the acute form of infectious dropsy of carp. *Veterinarski Archiv* 41:125-138
30. Goodwin AE (2009). *Spring viremia of carp virus* (SVCV): Global status of outbreaks, diagnosis, surveillance, and research. *The Israeli Journal of Aquaculture – Bamidgah* 61: 180-187
31. Dixon P (2015). Datasheet *Spring viraemia of carp virus*. In: *Invasive Species Compendium*. Wallingford, UK, www.cabi.org/isc (bezocht: 8 oktober 2015)
32. Cui LC *et al.* (2015). Recombinant *Lactobacillus* expressing G protein of *Spring viremia of carp virus* (SVCV) combined with ORF81 protein of koi herpesvirus (KHV): A promising way to induce protective immunity against SVCV and KHV infection in cyprinid fish via oral vaccination. *Vaccine* 33: 3092–3099
33. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
34. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
35. 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: 8 oktober 2015)
36. 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: 8 oktober 2015)
37. 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: 8 oktober 2015)
38. Haut Conseil des Biotechnologies (2014). Manuel du HCB pour l'utilisation confiné d'organismes génétiquement modifiés.
www.hautconseildesbiotechnologies.fr/en/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf (bezocht: 8 oktober 2015)