

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 02 november 2015
KENMERK CGM/151102-02
ONDERWERP Advies definities van verschillende varianten van *Influenza A virus*

Geachte staatssecretaris,

Naar aanleiding van een adviesvraag over hoe de verschillende varianten van influenza A virussen gedefinieerd kunnen worden, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om criteria op te stellen voor aviariair influenza A virus, humaan seizoensgebonden influenza A virus en pandemisch influenza A virus.

Aviariair influenza A virus infecteert vogels. Een infectie met dit virus kan, afhankelijk van het type, zonder ziekteverschijnselen verlopen, maar kan ook zeer ernstige ziekteverschijnselen veroorzaken met een hoge mortaliteit. Sommige aviariaire influenza A virussen kunnen mensen infecteren en ernstige ziekteverschijnselen veroorzaken.


Humaan seizoensgebonden influenza A virus veroorzaakt een ziekte bij de mens. Het virus komt in Nederland vooral voor in de wintermaanden.

Pandemische influenza A virussen zijn vaak nieuwe subtypes die niet eerder bij de mens voorkwamen of subtypes die enkele decennia niet bij de mens voorkwamen, hierdoor is er geen of weinig immuniteit tegen deze virussen. Het virus kan gemakkelijk van mens-op-mens overgedragen worden. Daarom kunnen na infectie met een pandemisch influenza A virus veel mensen ziek worden. Als een nieuw influenza A virus gemakkelijk verspreidt onder mensen en in meerdere landen en in minimaal twee WHO regio's ziekte bij mensen veroorzaakt, kan het influenza A virus door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) als een pandemisch influenza A virus worden aangemerkt.



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

Definities van verschillende varianten van *Influenza A virus*

COGEM advies CGM/151102-02

Inleiding

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag over de werkzaamheden met humane seizoensgebonden influenza A virussen is de COGEM gevraagd om criteria op te stellen waarmee onderscheid gemaakt kan worden tussen aviariair influenza A virus, humaan seizoensgebonden influenza A virus en pandemisch influenza A virus.

Influenza A virus

Influenza A virus (FLUAV) kan mensen, vogels en zoogdieren infecteren. Het virus heeft een negatief enkelstrengs RNA genoom en behoort tot de familie *Orthomyxoviridae* en het genus *Influenza virus A*.¹ Het RNA genoom van FLUAV bestaat uit acht unieke genoomsegmenten en codeert voor minstens 10 eiwitten, waaronder drie eiwitten die het RNA-polymerase vormen (PB1, PB2 en PA), het nucleoproteïne (NP), de matrixeiwitten M1 en M2, het haemagglutinine (HA), het neuraminidase (NA), en de niet-structurele eiwitten NS1 en NS2.^{1,2} Het HA is betrokken bij de aanhechting van het virus aan een gastheer cel, terwijl het NA een rol speelt bij het vrijkomen van virusdeeltjes uit een geïnfecteerde cel. Beide eiwitten spelen een belangrijke rol bij de gastheerspecificiteit en de aanmaak van antistoffen tegen FLUAV.^{3,4} Tijdens de replicatie van influenza A virussen kunnen kleine veranderingen in het virale genoom ontstaan, waardoor de virussen niet goed herkend kunnen worden door het immuunsysteem.

De typering van influenzavirussen vindt plaats op basis van de aanwezige HA en NA subtypen. In totaal zijn er 18 verschillende haemagglutinine subtypen (H1 t/m H18) en 11 verschillende neuraminidase subtypen (N1 t/m N11) bekend.^{2,5,6} Alle subtypen behalve H17, H18, N10 en N11 komen voor bij watervogels.² In het verleden circuleerden de subtypen H1N1, H2N2 en H3N2 bij mensen.² Vanaf 1977 zijn dit alleen de subtypen H1N1 en H3N2.^{1,7} Verschillende influenza A subtypen (bijvoorbeeld de vogelvirussen H5N1, H7N9 en H9N2, en het varkensvirus H3N2) infecteren incidenteel mensen en kunnen een ernstige ziekte veroorzaken.

Wanneer een dier of mens op hetzelfde moment door influenza A virussen van verschillende subtypen wordt geïnfecteerd, ontstaat er een situatie waarbij een mix van verschillende genoomsegmenten van de virussen in de geïnfecteerde cel aanwezig is. Hierdoor kunnen influenza A virussen ontstaan die een nieuwe combinatie van de genoomsegmenten van beide virussen bevatten. Deze zogenaamde reassortanten kunnen zowel in vogels, varkens als mensen ontstaan.⁸ Wanneer deze virussen mensen kunnen infecteren, goed van mens-op-mens overgedragen kunnen worden en er weinig of geen immuniteit tegen deze virussen is, bestaat de kans deze virussen snel verspreiden. Hierdoor kunnen veel mensen tegelijkertijd griep krijgen.

Bij gezonde mensen kan een infectie met humaan seizoensgebonden influenza A virus zonder ziekteverschijnselen verlopen, maar meestal wordt infectie geassocieerd met milde tot matige

symptomen, zoals hoesten, koorts en koude rillingen, spierpijn, hoofdpijn en moeheid. Deze klachten duren enkele dagen tot een week. Bij ouderen, jonge baby's, zwangeren en mensen met een onderliggende ziekte kan een infectie met humaan seizoensgebonden influenza A virus leiden tot ernstigere ziekteverschijnselen en een verhoogde kans om te overlijden.⁷

Overweging

Aviaire influenza A virussen

Aviaire influenza A virussen hebben vogels als primaire gastheer. Aviaire influenza A virussen die na infectie geen of milde symptomen veroorzaken, worden beschouwd als laag pathogeen. Aviaire influenza virussen van de subtypen H5 en H7 kunnen in pluimvee evolueren tot hoog pathogene aviaire influenza (HPAI) virussen. Deze virussen kunnen in pluimvee in een korte tijd een hoge mortaliteit veroorzaken.⁹ De verspreiding van aviaire influenza A virus vindt plaats via aerosolen, mest en transportmiddelen.

Wilde watervogels zijn de bron van de meeste subtypen FLUAV.² Verondersteld wordt dat het merendeel van de FLUAV isolaten die worden gevonden bij andere dieren, zoals varkens en paarden, of bij de mens, oorspronkelijk van aviaire herkomst zijn.⁸

Door contact met besmette dieren of mest kunnen mensen geïnfecteerd raken met aviaire influenza A virussen. Sommige van deze virussen kunnen bij mensen een ernstige ziekte veroorzaken.⁹ Overdracht van mens-op-mens van deze virussen is moeizaam en vindt alleen incidenteel plaats. Voorbeelden van zoönotische aviaire influenza A virussen die bij mensen ernstige ziekte veroorzaakt hebben, zijn H5N1 en H7N9.¹⁰

Humane seizoensgebonden influenza A virussen

Humane seizoensgebonden influenza A virussen hebben als primaire gastheer de mens. Deze virussen komen wereldwijd voor en worden aangeduid met de term humane seizoensgebonden influenza A virussen, omdat ze in een gematigd klimaat vooral tijdens de wintermaanden voorkomen. In tropische gebieden kunnen uitbraken het hele jaar door plaatsvinden.¹¹

Over het algemeen veroorzaakt het virus een milde tot matige zelf limiterende ziekte en herstelt de patiënt zonder behandeling. Ernstige ziekte en overlijden komen vooral voor bij ouderen en mensen met een onderliggende ziekte.

Tijdens de replicatie van seizoensgebonden influenza A virussen ontstaan puntmutaties in het virale genoom, waardoor kleine veranderingen in de oppervlakte eiwitten HA en NA kunnen ontstaan en het immuunsysteem het humane seizoensgebonden influenza A virus niet herkent.¹² Daarom worden de componenten die onderdeel zijn van het griepvaccin twee keer per jaar geëvalueerd. Dit is ook de reden waarom mensen tijdens hun leven vaak meerdere keren griep krijgen.¹⁵

Pandemische influenza A virussen

In de afgelopen eeuw zijn er vijf grieppandemieën geweest. De pandemieën in 1918, 1977 en 2009 werden veroorzaakt door de introductie van H1N1 virussen. Een H2N2 virus veroorzaakte in 1957 een pandemie en in 1968 werd een pandemie veroorzaakt door een H3N2 virus.¹

Een griep пандеміе kan ontstaan wanneer een nieuw FLUAV in de humane populatie wordt geïntroduceerd, er geen of weinig immuniteit is tegen dit FLUAV en het virus gemakkelijk van mens-op-mens overgedragen kan worden. Vaak gaat het om een nieuw subtype dat nog niet eerder in de mens voorkwam. Het kan ook gaan om een subtype dat eerder in de mens heeft gecirculeerd en na enkele decennia opnieuw in de humane populatie terecht komt. Omdat er geen of weinig immuniteit tegen deze virussen is, kunnen veel mensen in een relatief korte tijd geïnfecteerd worden.

Wanneer een epidemie zich wereldwijd verspreidt, wordt normaliter gesproken van een пандеміе. Voor een griep пандеміе wordt deze definitie echter slechts gebruikt als het een FLUAV betreft waartegen in de populatie weinig immuniteit is. Als een nieuw FLUAV gemakkelijk verspreidt onder mensen en in meerdere landen en in minimaal twee WHO regio's ziekte bij mensen veroorzaakt, kan het FLUAV door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) als een пандемісh influenza A virus worden aangemerkt.^{13,14} Doordat er in een korte periode veel mensen ziek kunnen worden, heeft een uitbraak van een пандеміе een groot effect op de samenleving. Wanneer het duidelijk is dat er een пандеміе aankomt, is het mogelijk om de bevolking voor te lichten en maatregelen te nemen om de verspreiding van het virus te beperken.

Pандемісhе influenza A virussen kunnen ook buiten het winterseizoen ziekte veroorzaken. De ernst van de ziekteverschijnselen is afhankelijk van het пандемісhе influenza A virus. Er wordt geschat dat tijdens de 'Spaanse griep' пандеміе in 1918-1919 tussen de 20 en 50 miljoen mensen wereldwijd overleden zijn, terwijl er tijdens de latere пандеміеën in 1957, 1968 en 2009 veel minder sterfgevallen waren.¹⁵ Tijdens een пандеміе kunnen behalve ouderen en mensen met een onderliggende ziekte ook mensen uit andere leeftijdsgroepen ernstig ziek worden.

Conclusie

Op basis van bovenstaande overweging is de COGEM tot de volgende criteria gekomen die als leidraad kunnen dienen voor het definiëren van aviair influenza A virus, пандемісh influenza A virus en humaan seizoensgebonden influenza A virus.

Aviair influenza A virus:

- Vogels zijn de primaire gastheer;
- Sommige van deze virussen kunnen mensen infecteren en een ziekte bij de mens veroorzaken;
- Het virus kan niet van mens-op-mens verspreiden.

Humaan seizoensgebonden influenza A virus:

- De primaire gastheer is de mens;
- Er bestaat immuniteit tegen deze virussen in de populatie, omdat de virussen genetisch zeer verwant zijn met de virussen die voorgaande seizoenen circuleerden;
- Het virus wordt vooral in de wintermaanden in Nederland aangetroffen.

Pandemisch influenza A virus:

- Het virus is nieuw in de humane populatie of heeft enkele decennia niet in de humane populatie gecirculeerd;
- Het virus verspreidt zich gemakkelijk van mens-op-mens;
- Het virus verspreidt zich in meerdere landen, veroorzaakt ziekte in minimaal twee WHO regio's en wordt door de WHO als een pandemisch influenza A virus aangemerkt.

Referenties

1. McCauley JW *et al.* (2012). The Negative Sense Single Stranded RNA viruses. Family *Orthomyxoviridae*. 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. Wright PF *et al.* (2013). Orthomyxoviruses. In: *Fields virology*, volume 1, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
3. Brown EG (2000). Influenza virus genetics. *Biomed Pharmacother.* 54: 196-209
4. Zambon MC (2001). The pathogenesis of influenza in humans. *Rev Med Virol.* 11: 227-241
5. Tong S *et al.* (2012) A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109: 4269-4274
6. Tong S *et al.* (2013). New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 9, e1003657
7. World Health Organization (WHO) (2014). Media centre. Influenza (Seasonal) www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/ (bezocht: 12 oktober 2015)
8. Zhou NN *et al.* (1999). Genetic reassortment of avian, swine, and human Influenza A viruses in American pigs. *J Virol.* 73: 8851-8857
9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2014). LCI-richtlijn Influenza van dierlijke oorsprong. www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijlijnen/LCI_richtlijn_Influenza_van_dierlijke_oorsprong (bezocht: 9 oktober 2015)
10. World Health Organization (WHO) (2014). Media centre. Avian influenza. www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/ (bezocht: 9 oktober 2015)
11. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2011). LCI-richtlijn Influenza. www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_rijlijnen/LCI_richtlijn_Influenza (bezocht: 8 oktober 2015)
12. Hensley SE *et al.* (2009). Hemagglutinin receptor binding avidity drives influenza A virus antigenic drift. *Science* 326: 734-736
13. World Health Organization (WHO). WHO regional offices. www.who.int/about/regions/en/ (bezocht: 20 oktober 2015)
14. World Health Organization (WHO) (2009). Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/ (bezocht: 20 oktober 2015)

15. World Health Organization (WHO) (2014). Influenza virus infections in humans (February 2014)
www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf (bezocht: 21 oktober 2015)