

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

**DATUM** 6 juli 2016  
**KENMERK** CGM/160706-01  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie zes virussen

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een adviesvraag van het Bureau ggo over de classificatie van zes virussoorten (COG 16-003) deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is verzocht te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het *Hendra virus* (HeV), *Nipah virus* (NiV), *Equid alphaherpesvirus 4* (EHV-4), *Equine rhinitis A virus* (ERAV), *Teschovirus A* (PTV) en *Thosea asigna virus* (TaV). Tevens is de COGEM gevraagd of het EHV-4, ERAV, PTV en TaV strikt dierpathogene virussen zijn. Het HeV en NiV veroorzaken een ernstige ziekte bij de mens met een hoge mortaliteit. Daarnaast veroorzaakt het HeV een zeer ernstig ziektebeeld bij paarden en is het NiV pathogeen voor varkens. Het natuurlijke reservoir voor beide virussen zijn bepaalde vleermuissoorten. De virussen komen niet algemeen onder paarden en varkens voor. Voor het HeV is er een vaccin (voor paarden) op de markt. Voor beide virussen geldt dat verspreiding van het virus alleen is tegen te gaan door strikte management-maatregelen toe te passen. Gezien deze gegevens adviseert de COGEM het HeV en NiV in te delen in pathogeniteitsklasse 4.

Het TaV is alleen pathogeen voor een specifieke tropische vlindersoort die in Nederland niet in het milieu voorkomt. Het EHV-4, ERAV en PTV zijn pathogeen voor bepaalde zoogdiersoorten en kennen elk een nauw gastheerbereik. De virussen zijn enzoötisch onder paarden (EHV-4, ERAV) en varkens (PTV) aanwezig. Voor alle drie de virussen zijn vaccins beschikbaar. Voor zover bij de COGEM bekend, veroorzaken het EHV-4, ERAV, PTV en TaV geen ziekte bij de mens. Gezien bovenstaande gegevens adviseert de COGEM het EHV-4, ERAV, PTV en TaV als strikt dierpathogeen 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 belangenverstrengelingen is het COGEM lid prof. dr. R.C. Hoeben niet betrokken geweest bij de besluitvorming over de classificatie van het Thosea asigna virus.*

# **Pathogeniteitsclassificatie van het *Hendra virus*, *Nipah virus*, *Equid alphaherpesvirus 4*, *Equine rhinitis A virus*, *Teschovirus A* en *Thosea asigna virus***

## **COGEM advies CGM/160706-01**

### **1. Inleiding**

De COGEM is verzocht te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de zes virussoorten *Hendra virus* (HeV), *Nipah virus* (NiV), *Equid alphaherpesvirus 4* (EHV-4), *Equine rhinitis A virus* (ERAV), *Teschovirus A* (PTV) en *Thosea asigna virus* (TaV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

#### **1.1 *Hendra virus* (HeV)**

Het HeV behoort tot de familie *Paramyxoviridae*, genus *Henipavirus* en is een niet-gesegmenteerd negatief ss-RNA virus met een genoom van ongeveer 18,2 kilobasen.<sup>1,2</sup> Het RNA wordt omgeven door een eiwitmantel welke door een lipidenmembraan wordt omhuld. Het virus is nauw verwant aan het NiV (zie paragraaf 1.2).<sup>3,4</sup>

Het HeV is pathogeen voor mensen en paarden. Een infectie begint met griepachtige verschijnselen zoals koorts, lusteloosheid, hoofdpijn, spierpijn en misselijkheid. Vervolgens veroorzaakt het virus vasculitis (bloedvatontsteking), verspreidt zich over het hele lichaam, en kan tot multi-orgaanfalen, ernstige luchtweginfecties en encefalitis (hersenontsteking) leiden.<sup>3,4</sup> Na genezing kan het virus latent aanwezig blijven en op een later tijdstip opnieuw voor ziekteverschijnselen zorgen.<sup>6,17</sup>

Infecties met HeV zijn in 1994 voor het eerst in Australië gerapporteerd. Het betrof twee onafhankelijke incidenten waarbij 22 paarden besmet werden.<sup>5</sup> Het virus veroorzaakte ernstige luchtweginfecties waaraan uiteindelijk 15 paarden overleden. Daarnaast werden er twee stalmedewerkers en een dierenarts met het virus besmet van wie er twee overleden. De prevalentie van HeV infecties is laag, maar niet exact bekend.<sup>5,6</sup> Tot juni 2015 zijn er 7 ziektegevallen bij de mens en 94 ziektegevallen bij paarden gerapporteerd, allen in Australië. De mortaliteit is hoog: vier van de 7 mensen en 84 van de 94 paarden zijn aan de HeV-infectie overleden.<sup>5</sup>

Het natuurlijke reservoir van het HeV is de Australische vleerhond. Deze dieren vertonen geen ziekteverschijnselen.<sup>5,7</sup> De vleerhonden fourageren 's nachts op fruit en bloesem, en rusten overdag als zij in grote aantallen aan boomtakken hangen. Het HeV wordt waarschijnlijk via hun urine uitgescheiden, maar mogelijk ook via speeksel, feces en bloed. Transmissie van het virus naar paarden vindt hoogstwaarschijnlijk oro-nasaal via met urine besmet voedsel plaats. Mogelijk worden paarden ook via neus en ogen besmet wanneer zij zich onder bomen bevinden waarin de vleerhonden verblijven.<sup>5</sup> Studies hebben aangetoond dat aerogene transmissie van het HeV tussen paarden onderling niet waarschijnlijk is. Verdere verspreiding vindt hoogst waarschijnlijk plaats via direct contact.<sup>5,7</sup> Ook besmetting van de mens vindt hoogst waarschijnlijk op deze wijze plaats, aangezien alle geïnfecteerde personen direct contact hadden met paarden of in hun directe nabijheid kwamen.<sup>5,6</sup> Directe transmissie van vleerhonden naar de mens is tot nog toe niet beschreven. Ook mens op mens transmissie is niet gerapporteerd.<sup>5,7</sup>

Infecties met HeV zijn door middel van strikte managementmaatregelen te bestrijden.<sup>5</sup> Er zijn geen effectieve antivirale middelen beschikbaar.<sup>6</sup> In 2015 is er voor paarden een beschermend vaccin op de Australische markt gebracht (Equivac<sup>®</sup>).<sup>6,8</sup> Daarnaast wordt er momenteel in een Australische klinische fase 1 studie het monoklonale antilichaam ‘m102.4 mAb’ getest. Dit monokonaal biedt bescherming en is inmiddels succesvol bij een tiental mensen toegepast.<sup>8</sup>

#### *Eerder COGEM advies en classificaties van andere beoordelende instanties*

De COGEM heeft niet eerder over het HeV geadviseerd. Het Duitse ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA), de Franse ‘Haut Conseil des Biotechnologies’ (HCB), de ‘Health and Safety Executive’ (HSE) van het Verenigd Koninkrijk en de ‘National Institutes of Health’ (NIH) van de Verenigde Staten hebben HeV ingedeeld in de hoogste risicogroep 4.<sup>9,10,11,12</sup> Deze instanties nemen pathogeniteit voor de mens in ogenschouw. De ‘Department for Environment, Food and Rural Affairs’ (DEFRA; Verenigd Koninkrijk en Schotland) heeft het HeV geclassificeerd als een dierpathogeen van het hoogste risiconiveau (risicogroep 4).<sup>13</sup> Het Duitse ‘Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit/ Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit’ (BVL/ZKBS) en het Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ (FOEN) hebben het virus eveneens in de hoogste risicogroep 4 ingedeeld.<sup>14,15</sup> Deze twee instanties nemen zowel pathogeniteit voor mens als dier in ogenschouw. Het Belgische Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid (WIV-ISP) heeft HeV als humaan pathogeen ingedeeld in de hoogste risicogroep 4, en als dierpathogeen ingedeeld in risicogroep 3.<sup>16</sup>

#### **1.2 Nipah virus (NiV)**

Het NiV behoort - evenals het HeV - tot de familie *Paramyxoviridae*, genus *Henipavirus*, en is nauw verwant aan het HeV.<sup>1</sup>

Ziektesymptomen bij een NiV infectie bij de mens lijken op die van een HeV infectie en beginnen eveneens met griepachtige verschijnselen zoals koorts, hoofdpijn, duizeligheid en overgeven.<sup>3</sup> Daarnaast kenmerkt de infectie zich door het optreden van bewustzijnsverlies. Vervolgens veroorzaakt het virus vasculitis, verspreidt zich over het gehele lichaam, en kan tot multi-orgaanfalen en encefalitis leiden.<sup>11,12</sup> Het optreden van ernstige luchtweginfecties komt minder vaak voor dan bij HeV infecties.<sup>3</sup> Na genezing kan het virus latent aanwezig blijven en op een later tijdstip opnieuw voor ziekteverschijnselen zorgen.<sup>6,17</sup> Naast pathogeen voor de mens, is het NiV ook pathogeen voor varkens. Het virus veroorzaakt een infectie van de luchtwegen en kenmerkt zich door het blaffende hoesten (‘barking pig syndrome’).<sup>7</sup> De mortaliteit van NiV infecties bij de mens varieert van 35 tot 75%, bij varkens bedraagt deze ongeveer 5%.<sup>3,4,6,7,17</sup> Infecties met het NiV zijn in 1999 voor het eerst in Maleisië gerapporteerd. Hierbij waren honderden varkens en zeker 350 mensen betrokken. Sindsdien zijn er in Zuid-Oost Azië diverse malen epidemieën bij varkens en mensen gemeld, vooral in Bangladesh en India.<sup>3,4,6,7,17</sup>

Het natuurlijke reservoir van het NiV zijn vleermuisensoorten die voorkomen in Zuid-Oost Azië en bepaalde delen van Afrika, met name bepaalde vleerhonden.<sup>7</sup> Deze dieren vertonen geen ziekteverschijnselen. De vleerhonden fourageren ’s nachts op fruit en bloesem, en rusten overdag als zij in grote aantallen aan boomtakken hangen. Het NiV wordt waarschijnlijk via hun urine uitgescheiden,

maar mogelijk ook via speeksel, feces en bloed. Transmissie van het virus vindt vervolgens plaats via besmette uitwerpselen en fruitrestanten.<sup>7</sup>

De wijze van overdracht van het NiV naar de mens kan op verschillende manieren plaatsvinden. Tijdens de epidemie in Maleisië werd het virus eerst van vleermuizen naar varkens overgedragen, gevolgd door een snelle oro-nasale varken-varken en varken-mens transmissie, onder meer bij medewerkers van varkensboerderijen en slachthuizen.<sup>7</sup> Dit leidde tot een handels- en vervoersverbod en de ruiming van miljoenen varkens.<sup>18</sup> Daarentegen vond er bij de epidemieën in Bangladesh en India rechtstreekse overdracht van de vleermuis naar de mens plaats, onder meer via besmet voedsel en sap van dadelpalmen.<sup>7,19</sup> Daarnaast vond er herhaaldelijk directe transmissie van mens naar mens plaats. Dit kwam bij de epidemie in Maleisië slechts incidenteel voor.<sup>7,17</sup>

Infecties met NiV zijn door middel van strikte managementmaatregelen te bestrijden.<sup>7,18</sup> Er zijn geen effectieve antivirale middelen beschikbaar.<sup>6</sup> Verschillende vaccins zijn in diermodellen getest, maar er is op dit moment nog geen vaccin op de markt gebracht.<sup>6,8</sup> Daarnaast wordt momenteel in een Australische klinische fase 1 studie het eerder genoemde monoklonale antilichaam 'm102.4 mAb' ook tegen het NiV getest. Het monoklonaal is inmiddels in een noodsituatie bij één patiënt, die was blootgesteld aan NiV, succesvol toegepast.<sup>8</sup>

#### *Eerder COGEM advies en classificaties van andere beoordelende instanties*

De COGEM heeft niet eerder over het NiV geadviseerd. Het Duitse BAUA, de Franse HCB en het Engelse HSE hebben NiV ingedeeld in de hoogste risicogroep 4.<sup>9,10,11</sup> De DEFRA (Verenigd Koninkrijk en Schotland) heeft NiV geclassificeerd als een dierpathogeen van het hoogste risiconiveau (risicogroep 4).<sup>13</sup> Het Duitse BVL/ZKBS en het Zwitserse FOEN hebben het virus eveneens in de hoogste risicogroep 4 ingedeeld.<sup>14,15</sup> Het Belgische WIV-ISP heeft NiV als humaan pathogeen ingedeeld in de hoogste risicogroep 4, en als dierpathogeen ingedeeld in risicogroep 3.<sup>16</sup>

### **1.3 Equid alphaherpesvirus 4**

Het *Equid alphaherpesvirus 4* (EHV-4) behoort tot de familie *Herpesviridae*, genus *Varicellovirus*.<sup>1</sup> Andere namen voor het virus zijn Equine rhinopneumonitis virus en Equid herpesvirus 4.<sup>1,20</sup> EHV-4 is een dubbelstrengs DNA (dsDNA) virus met een genoom van 146 kbp. Het DNA bevindt zich in een eiwitmantel die door een lipidenmembraan omgeven wordt.<sup>20,21</sup>

EHV-4 kent een beperkt gastheerbereik (paarden) en komt wereldwijd (onder meer Nederland) algemeen in paardenpopulaties voor.<sup>21,22,23</sup> Het virus infecteert de bovenste luchtwegen. Ziekteverschijnselen bestaan - naast verkoudheid - uit koorts, een loopneus, conjunctivitis, sloomheid en gebrek aan eetlust. Indien een paard eenmaal besmet is, blijft het virus levenslang latent aanwezig en kan het op een later tijdstip opnieuw ziekte veroorzaken.

Het virus verspreidt zich via neus-neus contact en hoesten. Besmetting van veulens vindt al snel na de geboorte plaats.<sup>24</sup> In tegenstelling tot het verwante *Equid alphaherpesvirus 1* (EHV-1; voorheen Equid herpesvirus 1<sup>1</sup>), veroorzaakt EHV-4 incidenteel spontane abortus en geen neurologische aandoeningen.<sup>21,22,24</sup> Er zijn verschillende vaccins tegen het EHV-4 op de markt.<sup>21,25</sup>

#### *Eerder COGEM advies en classificaties van andere beoordelende instanties*

De COGEM heeft in 2015 geadviseerd het aan het EHV-4 verwante EHV-1 als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.<sup>26</sup> Het Belgische WIV-ISP, de Franse HCB en het Zwitserse FOEN hebben het EHV-4 als dierpathogeen ingedeeld in risicogroep 2.<sup>10,15,16</sup> De Duitse BAUA beschouwt het EHV-4 als niet pathogeen voor de mens (risicogroep 1). Wel geeft zij aan om werkzaamheden met het virus op inperkingsniveau 2 uit te voeren vanwege zijn pathogene eigenschappen voor dieren.<sup>9</sup> De Duitse BVL/ZKBS, die de milieurisico's van genetisch gemodificeerde organismen beoordeelt, heeft het EHV-4 eveneens in risicogroep 2 ingedeeld.<sup>14</sup>

#### **1.4 Equine rhinitis A virus**

Het *Equine rhinitis A virus* (ERAV) behoort tot de familie *Picornaviridae*, genus *Aphthovirus*.<sup>1,27</sup> Een andere naam voor het virus is Equine rhinovirus.<sup>27</sup> Het virus is verwant aan het *Foot-and-mouth disease virus* (FMDV) dat eveneens tot het genus *Aphthovirus* behoort.<sup>27,28,29</sup> ERAV is een niet-gesegmenteerd positief enkelstrengs RNA (ss-RNA) virus met een genoom van ongeveer 7,8 kb. Het RNA wordt omgeven door een eiwitmantel.<sup>27,29</sup>

De natuurlijke gastheer van het ERAV zijn paarden. Het virus veroorzaakt luchtweginfecties en kent een beperkt gastheertropisme. De belangrijkste ziekteverschijnselen zijn hoge koorts, een loopneus, keelontsteking, bronchitis en hoesten, maar een infectie kan ook subklinisch verlopen.<sup>30</sup> Volgens de literatuur is het doormaken van een ERAV-infectie mogelijk gerelateerd aan het ontwikkelen van astma bij paarden.<sup>31</sup>

Het virus is in neus- en keelholte aanwezig, maar wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden.<sup>30</sup> Op basis van de aanwezigheid van antistoffen in de bloedbaan, blijkt de prevalentie van ERAV onder paarden in Duitsland, Oostenrijk en Nederland tussen de 66 en 90% te bedragen.<sup>22,30</sup> Er is een vaccin tegen het ERAV op de markt.<sup>32</sup>

Het virus lijkt in staat de mens te infecteren. In een Oostenrijkse studie onder 137 dierenartsen werd bij 2,7% neutraliserende antistoffen tegen het virus aangetoond, maar deze vertoonden een lage titer.<sup>33</sup> Er is eenmaal melding gemaakt dat het ERAV ernstige ziekteverschijnselen bij de mens heeft veroorzaakt. Het betrof een vrijwilliger die zich nasaal had laten inoculeren.<sup>34</sup>

#### *Eerder COGEM advies en classificaties van andere beoordelende instanties*

De COGEM heeft niet eerder over het ERAV geadviseerd. Het Belgische WIV-ISP en het Zwitserse FOEN hebben het ERAV als dierpathogeen ingedeeld in risicogroep 2.<sup>14,16</sup> De Duitse BAUA beschouwt het ERAV als niet pathogeen voor de mens. Wel raadt zij aan om werkzaamheden met het virus op inperkingsniveau 2 uit te voeren vanwege zijn pathogene eigenschappen voor dieren.<sup>9</sup> De Duitse BVL/ZKBS heeft het ERAV eveneens in risicogroep 2 ingedeeld.<sup>14</sup>

#### **1.5 Teschovirus A**

Het *Teschovirus A* (PTV) behoort tot de familie *Picornaviridae*, genus *Teschovirus*.<sup>1</sup> Een andere naam voor het virus is Porcine teschovirus.<sup>27</sup> PTV is een niet-gesegmenteerd positief ss-RNA virus met een genoom van 7,1 kb. Het RNA wordt omgeven door een eiwitmantel.<sup>27,35</sup> Er zijn meer dan 10 serotypes van het virus bekend.<sup>36,37</sup>

Het PTV kent een beperkt gastheerbereik. Het virus komt wereldwijd bij varkens en wilde zwijnen voor waarbij zowel subklinisch dragerschap als ernstige ziekteverschijnselen zijn gerapporteerd.<sup>37,38,39,40</sup> De belangrijkste ziekteverschijnselen zijn polio-encefalomyelitis, diarree, onvruchtbaarheid en luchtweg-infecties. Van serotype 1 (PTV-1) komen stammen voor die in virulentie verschillen.<sup>40</sup> De virulente stammen veroorzaken ‘Tesch disease’, een ernstige vorm van polio-encefalomyelitis. Teschen disease wordt sporadisch waargenomen in Centraal-Europa en Afrika. Minder virulente stammen veroorzaken ‘Talfan disease’, een milde vorm van polio-encefalomyelitis. ‘Talfan disease’ komt voor in West-Europa, Noord-Amerika, Australië en Azië.<sup>40,41</sup> Het virus is aanwezig op de tonsillen en in het maagdarmkanaal, en wordt uitgescheiden via de urine en faeces.<sup>36,40,42</sup>

Transmissie van PTV vindt plaats via de oro-fecale route.<sup>40</sup> Hoewel het virus in de varkenspopulatie circuleert, zijn er in West-Europa sinds 1980 geen ziektemeldingen meer gedaan. Er is een vaccin beschikbaar, maar dit wordt niet meer toegepast omdat het virus vanwege de toepassing van strikte managementmaatregelen geen ziektelast meer in de varkenspopulatie veroorzaakt.<sup>40,43</sup>

#### *Eerder COGEM advies en classificaties van andere beoordelende instanties*

De COGEM heeft niet eerder over het PTV geadviseerd. Het Belgische WIV-ISP heeft PTV-1 geclassificeerd als een dierpathogeen van klasse 3.<sup>16</sup> De serotypes 2 tot en met 11 heeft zij ingedeeld in risicogroep 2. De Duitse BAUA beschouwt het PTV als niet pathogeen voor de mens. Wel raadt zij aan om werkzaamheden met het virus op inperkingsniveau 2 uit te voeren vanwege zijn pathogene eigenschappen voor dieren.<sup>9</sup>

#### **1.6 *Thosea asigna virus***

Het *Thosea asigna virus* (TaV) behoort tot de familie *Permutotetraviridae*, genus *Alphapermutotetravirus*.<sup>1</sup> Een andere naam voor het virus is *Setothosea asigna virus*.<sup>44</sup> TaV is een niet-gesegmenteerd positief ss-RNA virus met een genoom van 6,5 kb.<sup>45</sup> Het RNA wordt omgeven door een eiwitmantel.<sup>44,46</sup>

Het TaV is voor het eerst in 1978 beschreven.<sup>46</sup> Het virus is alleen pathogeen voor vlinderachtigen en komt voor bij de larven van de slakrupsvlinder (*Thosea asigna*) bij wie het de cellen van het maagdarmkanaal infecteert.<sup>44</sup> De slakrupsvlinder is een plaaginsect van olie- en kokosnootpalmen in Maleisië en Indonesië.<sup>44,46</sup>

De COGEM heeft niet eerder over het TaV geadviseerd. Classificaties door andere beoordelende instanties zijn bij de COGEM niet bekend.

#### **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.

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.<sup>47</sup> 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.<sup>48</sup> 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.

### **3. Overweging en advies**

#### ***3.1 Classificatie Hendra virus (HeV)***

Het HeV veroorzaakt een zeer ernstig ziektebeeld bij mensen en paarden. De door dit virus veroorzaakte infecties kennen een hoge mortaliteit. Het natuurlijke reservoir voor het virus is de Australische vleerhond, onder mensen en paarden komt het virus niet voor. Het virus is slechts enkele malen in Australië gesignaleerd. Voor paarden is er onlangs een beschermend vaccin op de Australische markt gebracht. Hoewel er voor de mens een vaccin is ontwikkeld dat al enige malen met succes is toegepast, is dit nog niet uitgebreid getest en niet algemeen beschikbaar. Gezien het zeer ernstige ziektebeeld dat het virus bij mens en paard veroorzaakt, adviseert de COGEM het HeV in te delen in pathogeniteitsklasse 4.

#### ***3.2 Classificatie Nipah virus (NiV)***

Het NiV veroorzaakt een zeer ernstig ziektebeeld bij mensen en varkens en kent voor de mens een hoge mortaliteit. Het natuurlijke reservoir voor het virus betreft bepaalde Afrikaanse en Aziatische vleermuissoorten, onder mensen en varkens komt het virus niet algemeen voor. Er is geen specifiek vaccin tegen het virus beschikbaar. Gezien het zeer ernstige ziektebeeld dat een NiV-infectie bij de mens veroorzaakt, adviseert de COGEM het NiV in te delen in pathogeniteitsklasse 4.

#### ***3.3 Classificatie Equid alphaherpesvirus 4 (EHV-4)***

Het EHV-4 veroorzaakt ziekte bij paarden (verkoudheid) en komt algemeen onder de paardenpopulatie voor, waaronder in Nederland. Er zijn verschillende vaccins voor paarden tegen het virus op de markt. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens met dit virus geïnfecteerd kan worden. Aangezien het EHV-4 enzoötisch is binnen de paardenpopulatie, er vaccins tegen beschikbaar zijn, het virus geen ernstig ziektebeeld veroorzaakt en bovendien alleen pathogeen is voor dieren, adviseert de COGEM het EHV-4 als een strikt dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

### **3.4 Classificatie Equine rhinitis A virus (ERAV)**

Het ERAV veroorzaakt ziekte bij paarden (verkoudheid) en komt algemeen binnen de paardenpopulatie voor, waaronder in Nederland. In het bloed van mensen die direct contact hebben met paarden worden neutraliserende antistoffen aangetroffen. Op basis van de lage titer van deze antistoffen acht de COGEM het echter zeer waarschijnlijk dat het antistoffen betreft tegen andere picornavirussen die een kruisreactie geven met ERAV. Afgezien van een melding uit de jaren zeventig van een vrijwillige vaccinatie met een vermoedelijke hoge dosis virus waarbij de betreffende referentie niet inzichtelijk is in het publieke domein, zijn er bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens met dit virus geïnfecteerd kan worden. Voor paarden is er een vaccin tegen het virus op de markt. Aangezien het ERAV enzoötisch is binnen de paardenpopulatie, er een vaccin tegen virale infectie beschikbaar is, het virus geen ernstig ziektebeeld veroorzaakt en bovendien alleen pathogeen is voor dieren, adviseert de COGEM het ERAV als een strikt dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

### **3.5 Classificatie Teschovirus A (PTV)**

Het PTV veroorzaakt ziekte bij varkens en komt algemeen binnen de varkens- en wilde zwijnenpopulatie voor, waaronder in Nederland. Binnen het serotype 1 (PTV-1) bestaan er virulente varianten die een ernstig ziektebeeld kunnen veroorzaken, maar deze komen alleen sporadisch voor in Centraal-Europa en Afrika. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens met het PTV geïnfecteerd kan worden. Het virus is goed te bestrijden door het nemen van strikte managementmaatregelen. Er is een vaccin tegen het PTV beschikbaar. Aangezien het PTV enzoötisch is binnen de varkens- en zwijnenpopulatie, het virus in het algemeen geen ernstig ziektebeeld veroorzaakt, verspreiding van het virus goed is tegen te gaan door het nemen van strikte managementmaatregelen, er een vaccin tegen virale infectie beschikbaar is, en het virus alleen voor dieren pathogeen is, adviseert de COGEM het PTV als een strikt dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

### **3.6 Classificatie Thosea asigna virus (TaV)**

Het TaV is pathogeen voor een specifieke vlindersoort die voorkomt in Zuidoost Azië. De COGEM is niet bekend met publicaties waaruit blijkt dat de mens, andere gewervelde diersoorten of planten met het virus geïnfecteerd kunnen worden. De COGEM stelt dat het TaV alleen pathogeen is voor vlinders en adviseert het virus als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

## **4. Conclusie**

Samengevat adviseert de COGEM het HeV en NiV in te delen in pathogeniteitsklasse 4, en het EHV-4, ERAV, PTV en TaV als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

## **5. Referenties**

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (2015). Virus Taxonomy. [www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp](http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp) (bezoekt 30 juni 2016)

2. Wang L-F *et al.* (2012). Family *Paramyxoviridae*. 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
3. Marsh GA & Wang L-F (2012). Hendra and Nipah viruses: why are they so deadly? *Curr. Opin. Virol.* 2: 242-247
4. Aljofan M (2013). Hendra and Nipah infection: Emerging paramyxoviruses. *Virus Res.* 177: 119-126
5. Field HE (2016). Hendra virus ecology and transmission. *Curr. Opin. Virol.* 16: 120-125
6. Ong KC & Wong KT (2015). Henipavirus encephalitis: recent developments and advances. *Brain Pathology* 25: 605-613
7. Clayton BA *et al.* (2012). Henipaviruses: an updated review focusing on the pteropid reservoir and features of transmission. *Zoonoses and Public Health* 60: 69-83
8. Broder CC *et al.* (2016). *Hendra virus* and *Nipah virus* animal vaccines. *Vaccine*. S0264-410X(16)30072-X. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.075. [Epub ahead of print]
9. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA; 2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462) [www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-462.html](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-462.html) (bezoekt 6 juni 2016)
10. Haut Conseil des Biotechnologies (HCB; 2014). Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. [www.hautconseildesbiotechnologies.fr/en/system/files/file\\_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf](http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/en/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf) (bezoekt 30 juni 2016)
11. Health and Safety Executive (HSE) (2013). The approved list of biological agents. [www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf](http://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf) (bezoekt 30 juni 2016)
12. National Institutes of Health (NIH) (2016). NIH guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules. [http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Guidelines.html](http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/NIH_Guidelines.html) (bezoekt 30 juni 2016)
13. Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) (2015). Animal pathogens. Guidance on controls. [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/400360/animal-pathogens-guidance-controls.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/400360/animal-pathogens-guidance-controls.pdf) (bezoekt 30 juni 2016)
14. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit/ Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (BVL/ZKBS) (2016). Liste risikobewerteter Spender- und Empfängerorganismen. [www.bvl.bund.de/DE/06\\_Gentechnik/03\\_Antragsteller/06\\_Institutionen\\_fuer\\_biologische\\_Sicherheit/01\\_ZKBS/03\\_Organismenliste/gentechnik\\_zkbs\\_organismenliste\\_node.html](http://www.bvl.bund.de/DE/06_Gentechnik/03_Antragsteller/06_Institutionen_fuer_biologische_Sicherheit/01_ZKBS/03_Organismenliste/gentechnik_zkbs_organismenliste_node.html) (bezoekt 14 juni 2016)
15. Federal Office for the Environment (FOEN) (2010). Classification of Organisms. Part 2: Viruses. [www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01614/index.html?lang=en](http://www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01614/index.html?lang=en) (bezoekt 30 juni 2016)
16. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) (2008). Biosafety and Biotechnology Unit (SBB), Belgian Biosafety Server. [www.biosafety.be/RA/Class/ClassBEL.html](http://www.biosafety.be/RA/Class/ClassBEL.html) (bezoekt 30 juni 2016)
17. Field H & Kung N (2011). Henipaviruses – unanswered questions of lethal zoonoses. *Curr. Opin. Virol.* 1: 658-661
18. Tee KK *et al.* (2009). Emerging and re-emerging viruses in Malaysia, 1997-2007. *Int. J. Infect. Dis.* 13: 307-318

19. Islam MS *et al.* (2016). Nipah virus transmission from bats to humans associated with drinking traditional liquor made from date palm sap, Bangladesh, 2011-2014. *Emerg. Infect. Dis.* 22: 664-670
20. 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
21. Ma G *et al.* (2013). Equine herpesviruses type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4). Masters of co-evolution and a constant threat to equids and beyond. *Veterinary Microbiology* 167: 123-134
22. Van Maanen C (2002). Equine herpesvirus 1 and 4 infections: An update. *Veterinary Quarterly* 24: 57-78
23. Van Maanen C *et al.* (2005). The prevalence of antibodies against *Equine influenza virus*, *Equine herpesvirus 1* and *4*, *Equine arteritis virus* and *Equine rhinovirus 1* and *2* in Dutch standardbred horses. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74: 140-145
24. Faculteit Diergeneeskunde, de Groep Geneeskunde van het Paard van de KNMvD en de Gezondheidsdienst voor Dieren (2012). Rhinopneumonie.  
[www.diergeneeskunde.nl/media/filebank/08c8f10a1eb042238d999c283fee7020/rhinopneumonie.pdf](http://www.diergeneeskunde.nl/media/filebank/08c8f10a1eb042238d999c283fee7020/rhinopneumonie.pdf)  
(bezoekt 30 juni 2016)
25. Patel JR & Heldens J (2005). Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) – epidemiology, disease and immunoprophylaxis: A brief review. *Veterinary Journal* 170: 14-23
26. COGEM (2015). Classificatie van Equid herpesvirus 1. COGEM advies CGM/150415-01
27. Knowles NJ *et al.* (2012). Family *Picornaviridae*. 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
28. Wutz G *et al.* (1996). Equine rhinovirus serotypes 1 and 2: relationship to each other and to aphthoviruses and cardiociruses. *J. Gen. Virol.* 77: 1719-1730
29. Diaz-Mendez A *et al.* (2013). Genomic analysis of a Canadian equine rhinitis A virus reveals low diversity among field isolates. 46: 280-286
30. Horsington J *et al.* (2013). Equine picornaviruses: Well known but poorly understood. *Vet. Microbiol.* 167: 78-85
31. Houtsma A *et al.* (2015). Association between inflammatory airway disease of horses and exposure to respiratory viruses: a case control study. *Multidisciplin. Resp. Med.* 10: 33-44
32. Boehringer Ingelheim. [www.bivetmedica.com/species/equine/resources/understanding\\_equinerhinitisavirus/prevention\\_and\\_treatment.html](http://www.bivetmedica.com/species/equine/resources/understanding_equinerhinitisavirus/prevention_and_treatment.html) (bezoekt 14 juni 2016)
33. Kriegshäuser G *et al.* (2005). Prevalence of neutralizing antibodies to *Equine rhinitis A* and *B viruses* in horses and man. *Vet. Microbiol.* 106: 293-296
34. Plummer G (1962). An equine respiratory virus with enterovirus properties. *Nature* 195: 519-520
35. Villanova F *et al.* (2016). Analysis of full-length genomes of Porcine teschovirus (PTV) and the effect of purifying selection on phylogenetic trees. *Arch. Virol.* 161: 1199–1208
36. Zell R *et al.* (2001). Porcine teschoviruses comprise at least eleven distinct serotypes: molecular and evolutionary aspects. *J. Virol.* 75: 1620-1631
37. Boros A *et al.* (2012). Porcine teschovirus in wild boars in Hungary. *Arch. Virol.* 8: 1573–1578

38. Hahnefeld H *et al.* (1965). Talfan disease der Schweine in Deutschland. I. Mitteilung: Isolierung und Charakterisierung von Teschenvirus Subtyp Talfan bei Saugferkeln im Bezirk Dresden. Arch. Exp. Veterinaermed. 12: 185-218
39. Harding JDJ *et al.* (1957). A transmissible polio-encephalomyelitis of pigs (Talfan disease). Vet. Rec. 69: 824-832
40. Zimmermann JJ *et al.* (2012). Picornaviruses. In: Diseases of swine. Eds John Wiley and sons. <https://books.google.nl/books?hl=nl&id=VOZF1RaJqeEC&dq=Talfan+disease+der+Schweine+in+Deutschland&q=teschovirus#v=onepage&q=PTVteschovirus&f=false>
41. Sun H *et al.* (2015). New serotypes of porcine teschovirus identified in Shanghai, China. Arch. Virol. 160: 831-835
42. Tsai A T-H *et al.* (2016). The urinary shedding of porcine teschovirus in endemic field situations. Vet. Microbiol. 182: 150-155
43. World Organisation for Animal Health (2008). Teschovirus encephalomyelitis. OIE Terrestrial Manual. [www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/2.08.09\\_TESCHOVIRUS\\_ENCEPH.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.08.09_TESCHOVIRUS_ENCEPH.pdf) (bezocht 30 juni 2016)
44. Dorrington RA *et al.* (2012). Family *Tetraviridae*. 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
45. Pringle FM *et al.* (1999). A novel capsid expression strategy for *Thosea asigna virus* (*Tetraviridae*). J. Gen. Virol. 80: 1855-1863
46. Reinganum C *et al.* (1978). A new group of RNA viruses from insects. J. Gen. Virol. 40: 195-202
47. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
48. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02