

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

DATUM 11 mei 2017
KENMERK CGM/170511-01
ONDERWERP Advies herziening pathogeniteitsclassificatie poliovirus

Geachte mevrouw Dijkma,

De COGEM heeft de pathogeniteitsclassificatie van het poliovirus (behorende tot de soort *Enterovirus C*) heroverwogen. Zij deelt u het volgende mee.

Samenvatting:

In 2002 heeft de COGEM het poliovirus ingeschaald in pathogeniteitsklasse 2. De ontwikkelingen in de wereldwijde bestrijding van het poliovirus vormen voor de COGEM reden om de pathogeniteitsclassificatie van dit virus te herzien.

Polio is een ziekte die voornamelijk kinderen treft onder de vijf jaar. Het poliovirus kan zich gemakkelijk verspreiden via de ontlasting, en kan het lichaam binnenkomen door contact met ontlasting of ontlasting-besmet voedsel en/of water. Infectie verloopt vaak zonder ziekteverschijnselen, maar kan in ernstige gevallen leiden tot verlamming en zelfs een dodelijke afloop hebben.

Er worden 3 typen poliovirus onderscheiden. Poliovirus type 1 komt nog voor in Afghanistan, Pakistan en Nigeria, type 3 is wereldwijd niet meer waargenomen sinds 2012. Poliovirus type 2 is in 2015 officieel uitgeroeid verklaard.

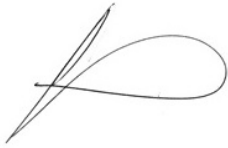
Twee verschillende soorten vaccins zijn beschikbaar tegen de drie typen poliovirus: het orale vaccin OPV dat verzwakte varianten van de drie typen poliovirus bevat, en het geïnactiveerde vaccin IPV, dat inactieve virusdeeltjes bevat. Vanaf 2016 wordt poliovirus type 2 niet meer opgenomen in het OPV, waardoor de immuniteit tegen type 2 wereldwijd af zal nemen.

Gezien de ernst van de ziekte, het feit dat poliovirus type 2 uitgeroeid is, en de hoge kans op verspreiding bij een mogelijke uitbraak door de lage wereldwijde vaccinatiegraad voor type 2, adviseert de COGEM poliovirus type 2 omhoog te schalen naar pathogeniteitsklasse 3. Omdat poliovirus type 1 en 3 nog niet officieel zijn uitgeroeid, en er wereldwijd nog steeds gevaccineerd wordt tegen deze virusvarianten, is de COGEM van oordeel dat de pathogeniteitsklasse van poliovirus type 1 en 3 vooralsnog ongewijzigd kan blijven.



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 poliovirus

COGEM advies CGM/170511-01

1. Inleiding

In 2002 heeft de COGEM het poliovirus (behorende tot de soort *Enterovirus C*) ingeschaald als een klasse 2 pathogeen.¹ Recente ontwikkelingen in de wereldwijde bestrijding van het poliovirus vormen 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. Poliovirus type 1-3

Het poliovirus, waarvan drie verschillende serotypen worden onderscheiden, behoort tot de soort *Enterovirus C*, het genus *Enterovirus* en de familie *Picornaviridae*.² Het virus heeft een enkelstrengs positief genoom van ongeveer 7.500 nucleotiden. Op het RNA ligt één groot ‘open reading frame’ dat codeert voor een polyproteïne, dat wordt gesplitst in meer dan 15 eiwitten.³ Het poliovirus heeft een eiwitmantel dat bestaat uit 60 kopieën van vier verschillende structurele virale eiwitten, VP1, VP2, VP3 en VP4. VP1, VP2, en VP3 liggen aan het oppervlak van de virusmantel en bevatten epitopen die verantwoordelijk zijn voor het induceren van antistoffen tegen het virus. VP4 bevindt zich binnenin de eiwitmantel en wekt geen serologische reactie op.

Om een gastheer cel binnen te dringen, bindt het poliovirus aan de CD155 receptor (ook wel poliovirusreceptor genoemd), een transmembraan glycoproteïne dat onderdeel is van de immunoglobuline superfamilie.⁴

3.1 Ziekteverschijnselen

Het poliovirus is de veroorzaker van de ziekte poliomyelitis, ook wel polio genoemd, die voornamelijk kinderen onder de vijf jaar treft. Polio is een zeer besmettelijke ziekte die het zenuwstelsel aan kan tasten. Er is geen geneesmiddel voor de ziekte. De meeste mensen die geïnfecteerd raken (90%) ervaren geen symptomen of slechts milde symptomen. Anderen kunnen als eerste symptomen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, overgeven, stijve nek en pijn aan de ledematen ervaren. Eén op de 200 infecties leidt tot verlamming. Vijf tot tien procent van de patiënten waarbij verlamming optreedt, overlijdt door problemen met de ademhaling.⁵

Het poliovirus wordt primair verspreid via de fecale-orale route, bijvoorbeeld door het binnenkrijgen van met feces besmet water of voedsel. In het begin van een infectie is het virus in de bovenste luchtwegen aantoonbaar. Gedurende deze korte periode bestaat de kans dat het virus met druppeltjes wordt uitgehoest en is besmetting via de orale-orale route mogelijk. Het virus infecteert het slijmvlies en is goed bestand tegen het zure milieu in de maag. Het poliovirus repliceert voornamelijk in het darmstelsel en kan de cervicale en mesenterische lymfklieren (i.e., in de hals en buikholte) binnendringen en op deze manier in de bloedsomloop terecht komen. In sommige gevallen kan het virus het centrale zenuwstelsel binnendringen en vermenigvuldigen in motor neuronen in het ruggenmerg, de hersenstam of de motor cortex, waardoor het verlamming kan veroorzaken.⁴

3.2 Uitroeijing van het virus

In 1988 is het Global Polio Eradication Initiative (GPEI) gelanceerd door de World Health Assembly (WHA). Het GPEI is een publiek-private samenwerking tussen nationale overheden en vijf partnerorganisaties; de World Health Organisation (WHO), Rotary International, de US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de United Nations Children’s Fund (UNICEF) en de Bill & Melinda Gates Foundation. Sinds de lancering is het aantal poliogegevallen met 99% gedaald, van meer dan 35.000 gerapporteerde gevallen naar 37 gerapporteerde gevallen in 2016.

Poliovirus type 2 is uitgeroeid verklaard in september 2015. De laatste keer dat het virus werd aangetoond, was in 1999 in India. Type 3 poliovirus is wereldwijd niet meer aangetoond sinds

november 2012. Type 1 is nog endemisch in Afghanistan, Pakistan en Nigeria.⁶ In de afgelopen 23 jaar (1994-2016) zijn geen personen met poliomyelitis gemeld in Nederland.⁷

Als onderdeel van het ‘Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018’⁸ heeft de WHO het initiatief genomen om het gebruik van poliovirus type 2 in laboratoria terug te dringen om herintroductie in het milieu te voorkomen.⁹

3.3 Vaccins

Er zijn twee verschillende soorten vaccins in omloop tegen polio, het Sabin levend geattenuëerd oraal poliovirus vaccin (OPV) en het Salk geïnactiveerde poliovirus vaccin (IPV).¹⁰ Het OPV en IPV zijn trivalente vaccins en bieden bescherming tegen de drie typen poliovirus. Het OPV wordt oraal toegediend en is ook in bivalente en monovalente vorm beschikbaar. In Nederland is het IPV opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma en wordt via een injectie in de arm of in het been (subcutaan of intramusculair) toegediend.⁷

Het OPV heeft als voordeel dat het goedkoper is, een betere immuniteit geeft, gemakkelijk toegediend kan worden, en kan verspreiden naar ongevacineerde personen waardoor ook deze personen geïmmuniseerd worden. Het OPV kan een beperkte tijd repliceren in het darmstelsel waardoor antilichamen geproduceerd kunnen worden. Gedurende deze periode kan het geattenuëerde virus uitgescheiden worden en verspreiden in de directe omgeving.¹⁰ In zeldzame gevallen (ongeveer 1 op de 2.7 miljoen eerste doseringen) is gebleken dat het OPV door enkele puntmutaties kan reverteren naar een virulente variant van het virus, ook wel ‘circulating vaccine-derived poliovirus’ (cVDPV) genoemd, dat ook verlamingsverschijnselen kan veroorzaken.^{6,11} Het grootste aandeel van de VDPV gevallen wordt veroorzaakt door poliovirus type 2 (~86%).

Omdat poliovirus type 2 in 1999 officieel uitgeroeid is en verantwoordelijk is voor het grootste aandeel van de VDPV gevallen, heeft het GPEI opgeroepen om vanaf april 2016 het trivalente OPV te vervangen door een bivalent OPV waarin zich alleen geattenuëerde varianten van poliovirus type 1 en 3 bevinden.⁶

4. Classificaties van andere beoordelende instanties

Zowel het Duitse ‘Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit’ (BVL), als het ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA) hebben alle drie de serotypen van het poliovirus ingedeeld in risicogroep 2.^{12,13} In het ‘Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe’ (TRBA) 462 van de BAUA wordt opgemerkt dat de ziekte meldingsplichtig is en dat er een vaccin beschikbaar is. Ook in België is het poliovirus (type 1-3) door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld in risicoklasse 2.¹⁴ Het Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ (FOEN) heeft de 3 typen poliovirussen ook ingedeeld in risicoklasse 2, met de vermelding dat er bij werkzaamheden met het poliovirus additionele veiligheidsmaatregelen gelden en dat de veiligheidsmaatregelen strenger zullen worden naarmate de uitroeiing van polio vordert.¹⁵ Het Britse ‘Health and Safety Executive’ (HSE) heeft type 2 poliovirus (en geattenuëerde stammen van type 2 poliovirus) geclassificeerd in pathogeniteitsklasse 3. Type 1 en 3 bevinden zich in pathogeniteitsklasse 2.¹⁶

5. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in 2002 geadviseerd over de pathogeniteitsklasse van het poliovirus.¹ In dit advies is opgemerkt dat de COGEM een pathogeniteitsklasseverhoging van klasse 2 naar 3 voor het poliovirus noodzakelijk acht, indien de post-eradicatiefase bereikt wordt.

6. Overweging en advies

Polio is een ziekte die zich gemakkelijk kan verspreiden in de omgeving. Infectie verloopt vaak zonder ziekteverschijnselen, maar kan in ernstige gevallen leiden tot verlamming en zelfs een dodelijke afloop hebben. Dit alles in overweging nemende acht de COGEM polio een ernstige ziekte.

In 1999 is het laatste geval van polio door poliovirus type 2 gerapporteerd, en in 2015 is poliovirus type 2 officieel uitgeroeid verklaard. Poliovirus type 3 is in 2012 voor het laatst waargenomen en type 1 is nog endemisch in enkele landen. Omdat poliotype 2 officieel wereldwijd is uitgeroeid, heeft het GPEI opgeroepen om dit serotype vanaf april 2016 geen deel uit te laten maken van het OPV en over te stappen op een bivalent OPV. Dit heeft tot gevolg dat in landen waar het bivalente OPV wordt toegediend, geen immuniteit meer opgebouwd wordt tegen poliovirus type 2. In Nederland wordt nog steeds het trivalente IPV toegediend, waarmee beschermd wordt tegen de drie poliovirus serotypen. Het trivalente IPV wordt ook in Nederland geproduceerd. Bij een eventuele uitbraak van het poliovirus is de kans op verspreiding hoog, mede gezien de besmettelijkheid en het feit dat gevaccineerde personen die geïnfecteerd raken, asymptomatisch het virus kunnen uitscheiden en anderen kunnen besmetten.

Ondanks dat de vaccinatiegraad in Nederland hoog is, blijft een klein aandeel van de Nederlandse populatie niet gevaccineerd. In bepaalde gebieden is daardoor de vaccinatiegraad lager dan gewenst. Wanneer het virus bij een uitbraak ongevaccineerde personen infecteert, neemt de kans op verspreiding toe omdat het virus een langere periode uitgescheiden kan worden. Indien het poliovirus via een geïnfecteerd persoon een land bereikt waar alleen het bivalente OPV toegediend wordt, zal door het gebrek aan immunisatie tegen poliovirus type 2 de kans op besmetting en verspreiding toenemen en bestaat het risico van herintroductie van een uitgeroeid virus. Tegen poliovirus type 1 en 3 wordt wel wereldwijd gevaccineerd en blijft het risico beperkt tot verspreiding onder ongevaccineerde individuen.

Op grond van de bovenstaande overwegingen, en in lijn met het eerdere advies uit 2002 en het WHO Global Action Plan (III)⁹, adviseert de COGEM het poliovirus type 2 omhoog te schalen van pathogeniteitsklasse 2 naar klasse 3. De COGEM is van oordeel dat de pathogeniteitsklasse van poliovirus type 1 en 3 ongewijzigd kan blijven.

Referenties

1. COGEM (2002). Reverse genetics van polio- en non-polio enterovirus. COGEM advies CGM/021017-01

2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (2016). ICTV Taxonomy history: Enterovirus C https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20161325 (bezocht: 3 mei 2017)
3. L  v  que N & Semler BL (2015). A 21st century perspective of poliovirus replication. Perspective of Poliovirus Replication. PLoS Pathog 11: e1004825
4. Racaniello VR (2006). One hundred years of poliovirus pathogenesis. Virology 344: 9-16
5. World Health Organisation (WHO) (2017). Poliomyelitis fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/> (bezocht: 25 april 2017)
6. Global Polio Eradication Initiative (GPEI) (2017). <http://polioeradication.org/> (bezocht: 26 april 2017)
7. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2017). Polio <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/Polio> (bezocht: 01-05-2017)
8. World Health Organization. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva:WHO; 2013.
9. WHO Global Action Plan to minimize polio virus facility-associated risk (GAPIII). WHO/polio/15.05 http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf
10. Bandyopadhyay AS *et al.* (2015). Polio vaccination: past, present and future. Future Microbiol. 10:791-808
11. World Health Organisation (WHO) (2017). What is vaccine-derived polio? <http://www.who.int/features/qa/64/en/> (bezocht: 26 april 2017)
12. Technische Regeln f  r 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: 26 april 2017)
13. Bundesamt f  r Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit' (BVL). Bekanntmachung der Liste risikobewerteter Spender- und Empf  ngerorganismen f  r gentechnische Arbeiten. http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/register_datenbanken/organismenliste.pdf.pdf?__blob=publicationFile&v=9 (bezocht: 26 april 2017)
14. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid/ Institut Scientifique de Sant   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: 26 april 2017)
15. 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)
16. Health and Safety Executive (HSE) (2013). The Approved List of biological agents. <http://www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf> (bezocht: 26 april 2017)