

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 24 augustus 2018  
**KENMERK** CGM/180824-01  
**ONDERWERP** Advies classificatie *Cercopithecine alphaherpesvirus 9*

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier IG 18-155\_2.8-000 getiteld 'Omlaagschaling t.b.v. HSV-dossier' ingediend door het Erasmus MC, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is in verband met de plaatsing op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo), gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Cercopithecine alphaherpesvirus 9* (CeHV-9). Daarnaast is aan de COGEM gevraagd of CeHV-9 strikt pathogeen is voor dieren, en op welke wijze het virus zich verspreidt.

CeHV-9 wordt via aerosolen en (in)direct contact overgedragen. Het virus is hoofdzakelijk geassocieerd met milde ziektegevallen en veroorzaakt bij bepaalde apensoorten (non-humane primaten) een blaasjesvormige huiduitslag in de vorm van waterpokken. Na infectie blijft het virus latent in de neuronen aanwezig. Bij apen met een verzwakte weerstand kan het virus gereactiveerd worden wat tot de huiduitslag gordelroos kan leiden. Infecties met CeHV-9 kunnen effectief met antivirale middelen behandeld worden. Er zijn geen aanwijzingen dat CeHV-9 ziekte veroorzaakt bij de mens. Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM daarom van oordeel dat CeHV-9 een strikt dierpathogeen virus is, en adviseert zij CeHV-9 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 IenW

*Met het oog op eventuele belangenverstrengeling zijn de COGEM leden prof. dr. C. M. F. Dirven en dr. S. Herfst niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.*

# **Pathogeniteitsclassificatie van *Cercopithecine alphaherpesvirus 9***

## **COGEM advies CGM/180824-01**

### **1. Inleiding**

In verband met een vergunningaanvraag van het Erasmus MC (IG 18-155), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Cercopithecine alphaherpesvirus 9* (CeHV-9) en plaatsing van dit virus op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo). Daarnaast is de COGEM gevraagd of CeHV-9 strikt pathogeen is voor dieren en op welke wijze het virus zich verspreidt.

Bijlage 4 van Regeling ggo bestaat uit lijsten van micro-organismen die pathogeen zijn voor mens, dier of plant.<sup>1</sup> Lijst 4.1 betreft de indeling in klassen van pathogene virussen. In deze lijst wordt voor ieder virus aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend. Dit is van belang omdat bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties (Bijlage 5 van de Regeling ggo)<sup>1</sup>, naast de indeling in pathogeniteitsklassen, ook onderscheid wordt gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn en virussen die pathogeen zijn voor zowel mens als dier.

### **2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)**

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in oenschouw 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. Cercopithecine alphaherpesvirus 9**

CeHV-9, ook wel Simian varicella virus of Cercopithecine herpesvirus 9 genoemd, is een dubbelstrengs DNA virus (125 kbp) omhuld door een lipidenmembraan.<sup>2</sup> De 'International Committee on Taxonomy of Viruses' (ICTV) heeft CeHV-9 ingedeeld bij het genus *Varicellovirus*, subfamilie *Alphaherpesvirinae*, familie *Herpesviridae*.<sup>3</sup>

CeHV-9 veroorzaakt huiduitslag in de vorm van waterpokken en gordelroos bij niet-humane primaten. Het vocht in de gevormde blaasjes is zeer besmettelijk. CeHV-9 wordt via aerosolen en contact met besmet materiaal of besmette lichaamsvloeistoffen (blaasjesmateriaal) overgedragen.<sup>2,4</sup> Na infectie verspreidt het virus zich via de dendritische cellen, (alveolaire) macrofagen, lymfeknopen en uiteindelijk de bloedbaan (via vooral T-lymfocyten) naar de huidcellen. Na een incubatietijd van maximaal 2 weken treden de eerste ziekteverschijnselen op (huiduitslag en waterpokken), eventueel gevolgd door koorts, lethargie, verlies aan eetlust, hepatitis en longontsteking. De ernst van de verschijnselen verschilt per apensoort en immuunstatus, en varieert van asymptomatisch tot ernstig, in zeldzame gevallen met een fatale afloop.<sup>2,4</sup> CeHV-9 kan ook de neuronen infecteren, daar latent aanwezig blijven en bij een verzwakte immuniteit of stress gereactiveerd worden, waarna huiduitslag optreedt in de vorm van gordelroos.<sup>2</sup> Infecties met CeHV-9 kunnen met een hoge dosering antivirale middelen effectief behandeld worden.<sup>4</sup>

CeHV-9 is verwant aan het *Human alphaherpesvirus 3* (HHV-3), dat waterpokken en gordelroos bij de mens veroorzaakt. Binnen het CeHV-9 genoom vertonen 68 van de 71 open reading frames een zeer grote homologie met die van HHV-3.<sup>2</sup>

### **4. Eerdere COGEM adviezen**

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over CeHV-9. Wel heeft zij andere species behorende tot het genus *Varicellovirus* geclassificeerd.<sup>5</sup> HHV-3 heeft zij ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. *Suid alphaherpesvirus 1* (ook bekend als Pseudorabiesvirus en Aujeszky's disease virus) heeft zij als strikt dierpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. Andere alphaherpesvirussen binnen het genus *Varicellovirus*, zoals het *Bovine alphavirus 1* en *Equid alphaherpesvirus 1*, heeft zij als strikt dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld.

#### **4.1 Strikt dierpathogene virussen**

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>6</sup> De definitie die de COGEM 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>7</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.

#### **5. Overweging en advies**

CeHV-9 wordt via aerosolen en (in)direct contact overgedragen en veroorzaakt waterpokken bij niet-humane primaten.<sup>2,4</sup> In zeldzame gevallen veroorzaakt het virus ernstige ziekteverschijnselen. CeHV-9 blijft na infectie latent in de neuronen aanwezig. Bij apen met een verzwakte weerstand kan reactivatie optreden waardoor gordelroos kan ontstaan. Infecties met het virus kunnen effectief met antivirale middelen behandeld worden. Het bovenstaande in overweging nemende, adviseert de COGEM CeHV-9 in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

In de literatuur zijn geen aan CeHV-9 gerelateerde ziektebeelden bij de mens gerapporteerd. Er zijn verschillende uitbraken van CeHV-9 infecties bij in gevangenschap levende non-humane primatenkolonies beschreven.<sup>4</sup> Tijdens deze uitbraken waren er geen aanwijzingen dat de betrokken diervverzorgers ziekteverschijnselen ten gevolge van een CeHV-9 infectie vertoonden. Ook zijn er bij de COGEM uit de dagelijkse klinische virologische praktijk geen meldingen bekend dat CeHV-9 ziekte bij de mens veroorzaakt. De COGEM is op grond van deze bevindingen van oordeel dat CeHV-9 een strikt dierpathogeen virus is.

Samenvattend stelt de COGEM dat CeHV-9 via aerosolen en (in)direct contact overgedragen wordt, en adviseert zij het virus als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en toe te voegen aan lijst 4.1 van Bijlage 4 van de Regeling ggo.

## Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2017-01-01> (bezocht: 16 augustus 2018)
2. Ouwendijk WJD & Verjans GMGM (2015). Pathogenesis of varicelloviruses in primates. *J. Pathol.* 235: 298-311
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). [https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode\\_id=20171445](https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20171445) (bezocht: 16 augustus 2018)
4. Gray WL (2008). Simian varicella in Old World Monkeys. *Comp. Med.* 58: 22-30
5. COGEM (2017). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen. COGEM advies CGM/170522-03
6. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
7. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02