

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

**DATUM** 12 april 2019  
**KENMERK** CGM/190412-01  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie van Bovine kobuvirus 1

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier 'Bovine kobuvirus 1' (IG 19-063\_2.13-000), ingediend door Universiteit Utrecht, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Bovine kobuvirus 1. Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd kan worden.

Bovine kobuvirus 1 is in verband gebracht met diarree in runderen. Het is echter onduidelijk of er een causaal verband bestaat tussen aanwezigheid van het virus en de ziekteverschijnselen, aangezien het virus (of antilichamen tegen het virus) ook in gezonde dieren worden aangetroffen. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens of andere dieren met dit virus geïnfecteerd kunnen worden, ook zijn er in mensen en andere dieren geen antilichamen gevonden tegen bovine kobuvirus.

De COGEM merkt op dat bovine kobuvirus 1 een virus is binnen de species *Aichivirus B*. Omdat van de andere virussen binnen de species *Aichivirus B* (i.e., ferret kobuvirus 1 en ovine kobuvirus) geen tot milde ziekteverschijnselen beschreven zijn, en deze virussen alleen gedetecteerd zijn in dieren, adviseert de COGEM om bovine kobuvirus 1, ferret kobuvirus 1 en ovine kobuvirus gezamenlijk onder *Aichivirus B* op te nemen als strikt dierpathogene virussen in pathogeniteitsklasse 2. Samenvattend is de COGEM van oordeel dat *Aichivirus B* als strikt dierpathogeen ingedeeld kan worden in pathogeniteitsklasse 2 en geplaatst kan worden op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.



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

# **Pathogeniteitsclassificatie van Bovine kobuvirus 1 (species *Aichivirus B*)**

## **COGEM advies CGM/190412-01**

### **1. Inleiding**

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag getiteld 'Bovine kobuvirus 1' (IG 19-063), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Bovine kobuvirus 1, voor plaatsing van deze virussen op lijst 4.1, Bijlage 4 van de Regeling GGO.<sup>1</sup> Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

### **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.

### **2.1 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>2</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>3</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. Bovine kobuvirus 1**

Bovine kobuvirus 1 behoort tot de familie *Picornaviridae* en het genus *Kobuvirus*. De ‘International Committee on Taxonomy’ (ICTV) heeft de soortnaam van *Bovine kobuvirus* (BKV) in 2012 veranderd in *Aichivirus B*.<sup>4</sup> Inmiddels worden zes soorten uit het genus *Kobuvirus* (i.e. *Aichivirus A t/m F*) officieel erkend door de ICTV. Hierbij worden 16 virussen genetisch onderscheiden op basis van fylogenetische clustering. Onder *Aichivirus B* vallen 3 virussen,<sup>5,6</sup> namelijk bovine kobuvirus 1, ferret kobuvirus 1, en ovine kobuvirus.

Kobuvirussen bevatten een enkelstrengs positief RNA genoom dat codeert voor een enkel polyproteïne. Door klieving wordt dit polyproteïne tot verschillende eiwitproducten verwerkt. De genomorganisatie van alle kobuvirussen komt sterk overeen, en wordt onderverdeeld in het niet-structurele eiwit L (‘leader’), gevolgd door drie capsid eiwitten (VP0, VP3 en VP1) en zeven niet-structurele eiwitten (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C en 3D).<sup>7</sup>

Bovine kobuvirus 1 is voor het eerst beschreven in 2003.<sup>8</sup> Het virus werd gedetecteerd in een celkweek met serum afkomstig van kalveren, dat mogelijk besmet was geraakt met runderfeces. Het virus werd ook geïsoleerd uit mest afkomstig van rundvee. Bijna 60% van het geanalyseerde

runderserum bevatte neutraliserende antilichamen tegen dit virus. Antilichamen tegen dit virus zijn in mensen nog niet gedetecteerd.<sup>7,8</sup> Ook in andere diersoorten, namelijk apen, varkens, paarden, honden en katten, zijn geen antilichamen tegen bovine kobuvirussen gedetecteerd.<sup>7</sup>

Kobuvirussen worden via de ontlasting uitgescheiden. Bovine kobuvirus is geïsoleerd uit feces van koeien in verschillende landen, ook binnen Europa. De wereldwijde prevalentie van *Aichivirus B* wordt geschat tussen de 1 en 34,5%.<sup>6</sup> Transmissie van het virus verloopt waarschijnlijk via de orale-fecale route, waarbij besmetting op kan treden door contact met besmet voedsel of water, of direct contact met een besmet individu.<sup>6,7</sup> De aanwezigheid van bovine kobuvirus in serum, en de detectie van het verwante porcine kobuvirus (species *Aichivirus C*) in bloed van gezonde varkens doet vermoeden dat het virus ook in de bloedbaan terecht kan komen.<sup>9</sup>

Omdat het virus zowel uit feces afkomstig van gezonde als zieke koeien (diarree) is geïsoleerd, heerst er nog onduidelijkheid of het bovine kobuvirus de oorzaak is van ziekte.<sup>10</sup> Ook is in de wetenschappelijke literatuur nog niet bekend welke cellen geïnfecteerd kunnen worden door het virus, aan welke receptoren het virus kan binden en hoe het virus in de cel terecht kan komen.<sup>6</sup> Het verwante Aichi virus (species *Aichivirus A*) is in verband gebracht met gastro-intestinale infecties bij de mens.<sup>11,12</sup> Ook voor dit virus is het onderliggende mechanisme achter infectie en ziekte nog niet bekend.

In 2017 is een geval beschreven waarbij bovine kobuvirus is geïsoleerd uit hersenvocht van een ziek kalf. Het kalf had in eerste instantie aanhoudende diarree en koorts, maar na enkele dagen traden ook neurologische verschijnselen op (o.a., hypotonie). Omdat PCR testen op hersenvocht voor verschillende mogelijk-verantwoordelijke virussen negatief waren, is met behulp van Next Generation Sequencing gekeken naar overeenkomsten met andere virussen. Uit de analyses bleek overeenkomst te zijn met het bovine kobuvirus.<sup>13</sup> Het virus kon echter niet aangetoond worden met PCR in verschillende organen (waaronder hersenen, longen, en darmen) en werd niet aangetroffen in feces.

De andere virussen die vallen onder *Aichivirus B* betreffen ferret kobuvirus 1,<sup>14</sup> en ovine kobuvirus.<sup>15</sup> Deze virussen zijn op basis van de aminozuurhomologie onderverdeeld in *Aichivirus B*. Ferret kobuvirus is voornamelijk geïsoleerd uit feces van fretten die als huisdier worden gehouden, van zowel gezonde fretten als fretten met diarree. Ovine kobuvirus is geïsoleerd uit jonge gezonde schapen, waarbij ten tijde van bemonstering geen gevallen van diarree waren gerapporteerd.

#### **4. Eerder COGEM advies**

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over Bovine kobuvirus 1. Wel heeft de COGEM het verwante *Aichivirus A* uit het genus *Kobuvirus* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>16</sup>

#### **5. Classificaties door andere beoordelende instanties**

Bovine kobuvirus is door het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA) ingedeeld als dierpathogeen behorende tot risicogroep 1.<sup>17</sup> Hierbij wordt opgemerkt dat vanuit veterinaire oogpunt veiligheidsmaatregelen getroffen moeten worden, vergelijkbaar met beschermingsniveau 2, om ontsnapping van de virussen naar het milieu te voorkomen. De inschaling

door deze buitenlandse instantie geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

## 6. Overweging en advies

Bovine kobuvirus 1 is in verband gebracht met diarree in runderen. Het is echter onduidelijk of er een causaal verband bestaat tussen aanwezigheid van het virus en de ziekteverschijnselen, aangezien het virus (of antilichamen tegen het virus) ook in gezonde dieren worden aangetroffen. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat de mens, of andere dieren met dit virus geïnfecteerd kunnen worden, ook zijn er in mensen en andere dieren geen antilichamen gevonden tegen bovine kobuvirus. Om deze redenen beschouwt de COGEM bovine kobuvirus 1 als strikt dierpathogeen.

Bovine kobuvirus 1 is in verband gebracht met milde ziekteverschijnselen (diarree). In een enkel geval is bovine kobuvirus 1 geassocieerd met neurologische verschijnselen in een kalf, maar aanwezigheid van het virus kon niet op een andere manier bevestigd worden, en er zijn voor zover bekend geen andere publicaties waarin bovine kobuvirus wordt gerelateerd aan neurologische problemen in runderen.

De COGEM merkt op dat bovine kobuvirus 1 een virus is binnen de species *Aichivirus B*. Omdat er ook van de andere virussen onder de species *Aichivirus B* (i.e., ferret kobuvirus 1 en ovine kobuvirus) geen tot milde ziekteverschijnselen beschreven zijn, en deze virussen alleen gedetecteerd zijn in dieren, adviseert de COGEM om bovine kobuvirus 1, ferret kobuvirus 1 en ovine kobuvirus gezamenlijk onder *Aichivirus B* op te nemen als strikt dierpathogene virussen in pathogeniteitsklasse 2.

Alles in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat *Aichivirus B* als strikt dierpathogeen ingedeeld kan worden in pathogeniteitsklasse 2 en geplaatst kan worden op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

## Referenties

1. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013.  
<https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2019-04-01> (bezoekt: 1 april 2019)
2. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
3. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
4. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV taxonomy history: Aichivirus B  
[https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode\\_id=201852016](https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201852016) (bezoekt: 1 april 2019)
5. International Committee on Taxonomy of Viruses, 10<sup>th</sup> report of the ICTV. Genus: Kobuvirus  
[https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/positive-sense-rna-viruses/picornavirales/w/picornaviridae/686/genus-kobuvirus](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/picornavirales/w/picornaviridae/686/genus-kobuvirus) (bezoekt: 2 april 2019)

6. Khamrin P *et al.* (2014). Epidemiology of human and animal kobuviruses. *Virusdisease* 25: 195–200
7. Reuter G *et al.* (2011). Kobuviruses – a comprehensive review. *Rev. Med. Virol.* 21: 32-41
8. Yamashita T *et al.* (2003). Isolation and characterization of a new species of kobuvirus associated with cattle. *J. Gen. Virol.* 84: 3069-3077
9. Reuter G *et al.* (2010). Evolution of porcine kobuvirus infection, Hungary. *Emerg. Infect. Dis.* 16: 696-698
10. Gomez DE & Weese JS (2017). Viral enteritis in calves. *Can. Vet. J.* 58: 1267-1274
11. Yamashita T *et al.* (1991). Isolation of cytopathic small round viruses with BS-C-1 cells from patients with gastroenteritis. *J. Infect. Dis.*, 164: 954-957
12. Yamashita T *et al.* (1998). Complete nucleotide sequence and genetic organization of Aichi virus, a distinct member of the *Picornaviridae* associated with acute gastroenteritis in humans. *J Virol.* 72: 8408–8412
13. Moreira AS *et al.* (2017). Identification by next-generation sequencing of Aichivirus B in a calf with enterocolitis and neurologic signs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 29: 208-211
14. Smits SL *et al.* (2013). Metagenomic Analysis of the Ferret Fecal Viral Flora. *PLoS ONE* 8(8): e71595
15. Reuter G *et al.* (2010). Kobuvirus in domestic sheep, Hungary. *Emerg. Infect. Dis.* 16: 869–870
16. COGEM (2017). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen. COGEM advies CGM/170522-03
17. Technische Regeln für 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=5](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile&v=5) (bezocht: 1 april 2019)