

Aan de staatssecretaris van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
De heer drs. P.L.B.A. van Geel
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 14 december 2006
KENMERK CGM/061214-01
ONDERWERP Advies aanvullende voorschriften bij werkzaamheden met gg-influenza A virussen

Geachte heer Van Geel,

Naar aanleiding van een recent overleg in de vergadering van de Subcommissie Medisch Veterinair van de COGEM betreffende de aanvullende voorschriften bij werkzaamheden met gg-influenza A virussen, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM heeft reeds diverse malen geadviseerd over werkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-) influenza A virussen en de bijbehorende aanvullende voorschriften. Zij heeft recent integraal gekeken naar de afgegeven adviezen. De COGEM is hierbij tot de conclusie gekomen dat het mogelijk is om de aanvullende voorschriften te harmoniseren zonder dat daarmee de veiligheid voor mens en milieu in het geding komt. Op basis hiervan is besloten om een algemeen advies uit te brengen over deze voorschriften voor werkzaamheden op zowel inperkingsniveau ML-III als ML-II.

Bij het uitvoeren van werkzaamheden onder ML-III niveau adviseert de COGEM om open handelingen te laten plaatsvinden in een klasse-II veiligheidskabinet (conform de Regeling ggo). Daarnaast adviseert zij het dragen van handschoenen en een mond- en neuskapje. Zodoende wordt mogelijk direct contact met het virus voorkomen. Het dragen van een bril wordt slechts noodzakelijk geacht bij werkzaamheden met subtype H7 influenzavirussen omdat deze ooginfecties kunnen veroorzaken. Ooginfecties zijn bij andere subtypen influenzavirussen niet bekend. Ook wordt geadviseerd om medewerkers die op een ML-III laboratorium werken te vaccineren tegen circulerende influenzavirussen. Ten tijde van de werkzaamheden dienen zij vrij te zijn van griepsymptomen. Op deze wijze wordt de kans op eventuele uitwisseling van genoomsegmenten tussen gg-virussen en wildtype influenzavirussen geminimaliseerd.

Voor werkzaamheden met sterk verzwakte influenzavirussen onder ML-II niveau acht de COGEM het dragen van een mond- en neuskapje niet noodzakelijk als de medewerkers gevaccineerd zijn. Ook acht zij het dragen van een bril niet noodzakelijk.

Met inachtneming van bovenstaande aanvullende voorschriften, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij werkzaamheden met genetisch gemodificeerde influenza A virussen verwaarloosbaar klein.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. ir. B.P. Loos
Dr. I. van der Leij

Aanvullende voorschriften bij werkzaamheden met genetisch gemodificeerde influenza A virussen

COGEM advies CGM/061214-01

In het verleden heeft de COGEM geadviseerd om alle genetisch gemodificeerde (gg-) influenza A virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 3. Dergelijke virussen kunnen in staat zijn ziekte te veroorzaken bij mens en dier (1). Indien tijdens handelingen met dergelijke gg-virussen een medewerker onverhoopt besmet raakt dan zou deze persoon het virus verder kunnen verspreiden in zijn omgeving. Als de geïnfecteerde tevens drager is van een wildtype influenzavirus kan mogelijk uitwisseling van genoomsegmenten (reassortment) tussen beide virussen plaatsvinden. Het is dan niet geheel uit te sluiten dat een replicatiecompetent virus met nieuwe antigene eigenschappen gevormd wordt. Hoewel de kans hierop zeer klein is, kunnen de gevolgen, tot aan een wereldwijde pandemie, zeer ernstig zijn. Om dit te vermijden, is een adequate bescherming van de medewerker en het milieu noodzakelijk. Laboratoriumwerkzaamheden met genetisch gemodificeerde influenza A virussen dienen daarom minimaal plaats te vinden onder ML-III inperkingsniveau. De COGEM heeft hieraan toegevoegd dat specifieke activiteiten, zoals werkzaamheden met sterk verzwakte virusstammen, mogelijk op een lager niveau (ML-II) uitgevoerd kunnen worden (1).

Om de risico's tijdens werkzaamheden op ML-III en ML-II niveau verder te beperken, heeft de COGEM tot nog toe de volgende aanvullende voorschriften geadviseerd:

- Open handelingen dienen plaats te vinden in een veiligheidskabinet klasse-II.
- Medewerkers dienen gevaccineerd te zijn.
- Medewerkers met griepsymptomen dienen te worden uitgesloten van de werkzaamheden.
- Het dragen van handschoenen is verplicht.
- Het dragen van een bril is verplicht.
- Het dragen van een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149:2001 FFP2) is verplicht.

Inmiddels heeft de COGEM verschillende malen geadviseerd over werkzaamheden met gg-influenza A virussen en de bijbehorende aanvullende voorschriften. Zij heeft daarom recent de tot nu toe afgegeven adviezen tegen het licht gehouden voor wat betreft het nut en de noodzaak van de aanvullende voorschriften. Na evaluatie van de relevante informatie is de COGEM tot de conclusie gekomen dat het mogelijk is om de voorschriften te harmoniseren zonder dat de veiligheid voor mens en milieu in het geding

komt. Deze harmonisatie is van toepassing op werkzaamheden plaatsvindend onder zowel inperkingsniveau ML-III als ML-II.

Aanvullende voorschriften voor werkzaamheden onder ML-III niveau

Verspreiding van het gg-influenza A virus dient te worden tegen gegaan en contact met deze virussen dient geminimaliseerd te worden. Daarom adviseert de COGEM dat medewerkers handschoenen dragen en dat alle open handelingen in een klasse-II veiligheidskabinet plaatsvinden (conform Regeling ggo) (2). Bij werkzaamheden in een dergelijk kabinet is echter niet geheel uit te sluiten dat kleine hoeveelheden van het gg-virus vanuit het kabinet via aerosolen de laboratoriumruimte in komen. Aangezien medewerkers direct voor het veiligheidskabinet werken, adviseert de COGEM dat het dragen van een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) noodzakelijk is om de kans op besmetting verder te reduceren.

Tijdens de werkzaamheden zou het gg-virus zich ook eventueel met spatten kunnen verspreiden. Gezien de mate van inperking van een veiligheidskabinet klasse-II, is de kans dat het gg-virus op deze wijze uit het kabinet vrijkomt zeer klein, maar aanwezig. Daar subtype H7 influenzavirussen ooginfecties kunnen veroorzaken, adviseert de COGEM om bij werkzaamheden met H7 influenzavirussen, waaronder H7N7, een bril te dragen (3;4). Voor zover bij de COGEM bekend, zijn ooginfecties niet geassocieerd aan andere subtypen influenzavirussen. Bij handelingen met andere subtypen influenzavirussen wordt het dragen van een bril door de COGEM daarom niet noodzakelijk geacht.

Om te voorkomen dat medewerkers drager zijn van wildtype influenzavirussen, en dat daarmee reassortment optreedt, adviseert de COGEM om hen te vaccineren tegen influenzavirussen waarvan verwacht wordt dat ze zullen circuleren in het betreffende seizoen. Bovendien adviseert de COGEM om medewerkers die toch griepverschijnselen vertonen, uit te sluiten van deelname aan de werkzaamheden.

Overigens merkt de COGEM hierbij op dat vaccinatie geen volledige bescherming biedt. Een griepvaccin is namelijk samengesteld uit HA en NA van influenza A en B stammen waarvan op basis van wereldwijde surveillancedata wordt verwacht dat ze zullen gaan circuleren in het betreffende seizoen. Het blijkt dat het vaccin 70-90% bescherming biedt (bij gezonde, immunocompetente mensen jonger dan 65 jaar) wanneer de vaccinstammen goed overeenkomen met de circulerende stammen (5). Indien een ander type virus circuleert dan die waarop het vaccin gebaseerd is, is niet geheel uit te sluiten dat een gevaccineerd persoon toch een influenzavirus bij zich draagt. Echter, vaccinatie verkleint de kans dat de medewerker drager is van een wildtype influenzavirus. Daarnaast acht de COGEM de kans dat een medewerker besmet raakt met een gg-

influenzavirus zeer klein vanwege de mate van inperking van het klasse-II veiligheidskabinet, de handschoenen, het mond- en neuskapje en, bij de H7 influenzavirussen, een beschermende bril. De combinatie van deze factoren verlaagt de kans op verspreiding van het gg-virus en de daarmee geassocieerde kans op reassortment aanzienlijk.

Gezien deze maatregelen en overwegingen is de COGEM van mening dat de kans op het optreden van een onbedoelde infectie en vermenigvuldiging van het gg-virus, en de risico's als gevolg hiervan, verwaarloosbaar klein zijn.

Aanvullende voorschriften voor werkzaamheden onder ML-II niveau

In eerdere adviezen heeft de COGEM reeds gemeld dat de influenzavirustypen A/PR/8/34 en A/WSN/33 (beide H1N1), mede op grond van literatuurgegevens, avirulent en sterk geattenuëerd zijn voor mensen (6,7). Bovendien heeft de COGEM destijds geoordeeld dat de kans minimaal is dat door uitwisseling van maximaal twee gensegmenten van deze geattenuëerde stammen met andere influenza A virussen, recombinante virussen ontstaan met een veranderde transmissie, pathogeniteit en fitness in vergelijking met A/PR/8/34 of A/WSN/33 stammen. Daarom was de COGEM van mening dat laboratoriumwerkzaamheden met virussen bestaande uit minimaal 6 of 7 gensegmenten van de A/PR/8/34 of A/WSN/33 stam en 1 of 2 gensegmenten van andere influenzavirussen onder inperkingsniveau ML-II uitgevoerd kunnen worden. Daarbij heeft zij als voorwaarde gesteld dat het hemagglutinine gen geen polybasische klievingsplaats mag bevatten. Uit virusuitbraken in het verleden blijkt de aanwezigheid van deze klievingsplaats een belangrijke aanwijzing te zijn voor de pathogeniteit van virussen van subtypen H5 en H7 (7).

Voor werkzaamheden onder ML-II niveau adviseert zij de volgende voorschriften. De COGEM acht het dragen van handschoenen en het uitvoeren van open handelingen in een klasse-II veiligheidskabinet noodzakelijk om de kans op verspreiding van en infectie met de genoemde ggo's te minimaliseren. Een dergelijk veiligheidskabinet biedt voldoende inperking, in het bijzonder omdat het hier werkzaamheden met sterk verzwakte influenzavirussen betreft die slechts een zeer gering risico voor de gezondheid van de mens vormen (7). De COGEM ziet daarom geen redenen tot het adviseren van het dragen van een mond- en neuskapje bij deze handelingen. Wel is de COGEM van mening dat medewerkers gevaccineerd moeten zijn om te voorkomen dat zij drager zijn van wildtype influenzavirussen. Wanneer medewerkers niet gevaccineerd (kunnen) worden, adviseert de COGEM het dragen van een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) als een extra veiligheidsbarrière. Zij geeft echter de voorkeur aan vaccinatie omdat dit ook bescherming biedt bij de andere werkzaamheden met

influenzavirussen. Verder adviseert de COGEM om medewerkers met griepsymptomen uit te sluiten van de werkzaamheden.

Gezien de mate van inperking van een klasse-II veiligheidskabinet én vanwege de verwaarloosbaar kleine kans dat de genoemde sterk verzwakte virussen ooginfecties veroorzaken, is de COGEM van mening dat een bril in deze situatie geen additionele bescherming biedt.

Rekening houdend met de genoemde maatregelen en overwegingen met betrekking tot werkzaamheden onder ML-II niveau, acht de COGEM de kans op het optreden van een onbedoelde infectie met een sterk verminderd virulent gg-virus, en de risico's als gevolg hiervan, verwaarloosbaar klein zijn.

Advies

Concluderend adviseert de COGEM dat bij werkzaamheden met gg-influenzavirussen onder ML-III niveau de volgende aanvullende voorschriften van toepassing zijn:

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II
- Medewerkers dienen gevaccineerd te zijn
- Medewerkers met griepsymptomen dienen te worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden
- Het dragen van handschoenen is verplicht
- Bij werkzaamheden met H7 gg-influenzavirussen is een beschermende bril verplicht
- Het dragen van een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) is verplicht

Werkzaamheden met genetisch gemodificeerde influenzavirussen die gebaseerd zijn op sterk verzwakte influenzavirussen kunnen, zoals de COGEM eerder geadviseerd heeft, onder ML-II niveau plaatsvinden (6). De COGEM acht hierbij de volgende aanvullende voorschriften van toepassing:

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II
- Medewerkers met griepsymptomen dienen te worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden
- Het dragen van handschoenen is verplicht
- Medewerkers dienen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) te dragen óf gevaccineerd te zijn

Met inachtneming van bovenstaande aanvullende voorschriften, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij werkzaamheden met genetisch gemodificeerde influenza A virussen verwaarloosbaar klein.

Referenties

1. COGEM (2004). Inschaling van Influenza A virusstammen (CGM/040326-03).
2. Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerd organismen. Mei 2004.
3. World Health Organization (WHO) (2005). Avian Influenza: assessing the pandemic threat. Internet: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>.
4. Centers for Disease Control (CDC) (2006). Avian Influenza infection in humans. Internet: http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/pdf/avian_flu_humans.pdf.
5. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding, februari 2003. Internet: http://www.infectieziekten.info/bestanden/protocollen/Influenza_J10-11_protocol_03.pdf
6. COGEM (2005). Pathogeniteitstudies met recombinante Influenza A virussen (CGM/050201-01).
7. World Health Organization (WHO) (2005). WHO biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines. Internet: <http://www.who.int/biologicals/publications/ECBS%202005%-20Annex%205%20Influenza.pdf>