

Advies betreffende: **Toekenning pathogeniteitsklasse voor het aan SARS geassocieerde coronavirus**

Kennisgever:

COGEM kenmerk  
**CGM/030429-01**

BGGO nummer

Datum advies  
**23 mei 2003**

## Inleiding

De ziekte SARS (Severe Acute Respiratory Syndroom) is in november 2002 voor het eerst gesignaleerd in de provincie Guangdong in China en heeft zich daarna verder verspreid naar onder andere Taiwan, Vietnam, Singapore en Canada (3; 4). Recentelijk zijn ook ziektegevallen gerapporteerd uit andere landen, zoals Duitsland en Engeland. In Nederland zijn tot nu toe geen gevallen van SARS bekend. De ziekte SARS heeft een incubatietijd van 2 tot 10 dagen en begint als een soort griep die zich vervolgens kan ontwikkelen tot een longontsteking. De meest voorkomende symptomen van deze ziekte zijn acute hoge koorts, hoofdpijn, ademhalings-moeilijkheden, pijn in de gewrichten en zich slap voelen. Later kunnen zich ernstiger symptomen voordoen aan het ademhalingskanaal zoals droge hoest, minder speeksel en in uitzonderlijke gevallen het ophoesten van speeksel met bloed. Sommige personen vertonen daarnaast versnelde ademhaling en snakken naar adem. De meeste gevallen vertonen symptomen, echter bij kinderen zijn deze symptomen milder (5).

Vanaf november 2002 tot februari 2003 waren er in de provincie Guangdong in China ongeveer 300 ziektegevallen met ademhalingsproblemen en longontstekingen waarvan de oorzaak niet geïdentificeerd kon worden. Deze ziektegevallen bleken gevallen van SARS te zijn. Sinds begin maart 2003 zijn overeenkomstige ziektebeelden waargenomen bij ziekenhuispersoneel in Hongkong en Vietnam (4). SARS is een besmettelijke ziekte. Verspreiding van het virus treedt voornamelijk op via druppeltjes door de lucht en contact via het ademhalingskanaal. Besmetting vindt vooral plaats bij intensief contact met patiënten, maar het virus kan ook door besmette voorwerpen overgedragen worden. Het virus is buiten het lichaam, vooral in faeces, stabiel voor ongeveer één tot twee dagen (5; 6).

Volgens cijfers van de WHO (World Health Organisation) zijn er tot op heden wereldwijd circa 8.000 vermoede en vastgestelde patiënten (6). De meerderheid van de gevallen concentreert zich in gebieden in China. Tot nu toe zijn circa 650 mensen overleden als gevolg van SARS. Dit betekent dat in circa acht procent van de gevallen bij SARS-patiënten fatale complicaties optreden (6; 7). Ongeveer 4.000 patiënten zijn inmiddels van de ziekte hersteld.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat het sterftecijfer leeftijdsafhankelijk is en dat ouderen een verhoogd risico hebben (6).

SARS wordt nagenoeg zeker veroorzaakt door een tot nu toe nog onbekende variant van het coronavirus (1; 2; 11; 12). Coronavirussen zijn enkelstrengs RNA-virussen en

bezitten voor dit type virussen een relatief groot RNA-genoom. De virussen infecteren vogels en een groot aantal zoogdieren, waaronder de mens. Coronavirussen zijn bij mensen onder meer verantwoordelijk voor één op de drie verkoudheden. Vooral de epitheelcellen van de luchtwegen zijn vatbaar voor het virus. Coronavirussen worden op basis van genetische verwantschap onderverdeeld in drie subgroepen. Vergelijking van de nucleotidesequentie van de bekende coronavirussen met de recentelijk opgehelderde genetische sequentie van het SARS-gerelateerde coronavirus heeft aangetoond dat dit nieuwe virus genetisch verschilt van andere bekende coronavirussen in de subgroepen (1; 2). Met behulp van een serologische test kan uitsluitend gegeven kan worden of iemand de ziekte SARS wel of niet heeft. Mede door de opheldering van de nucleotidesequentie van het SARS-gerelateerde coronavirus worden er ook moleculaire diagnostische testen uitgevoerd. Gerichte therapie is vooralsnog niet beschikbaar. Bepaalde antivirale middelen lijken wel te helpen, zoals ribavirine in combinatie met corticosteroïden (4; 10). Ribavirine blijkt *in vitro* echter geen antiviraal effect te hebben op het aan SARS-gerelateerde coronavirus (6; 9). Opmerkelijk is dat een aantal SARS-patiënten ook besmet blijkt te zijn met paramyxovirussen en *Chlamydia pneumoniae*. Het is mogelijk dat deze infecties een helpende rol spelen bij SARS (1).

Recentelijk heeft het Ministerie van VROM een beschikking afgegeven voor werkzaamheden met cDNA sequenties van het aan SARS geassocieerde coronavirus. Hierbij is op grond van het voorzorgsprincipe het betreffende coronavirus ingedeeld als pathogeniteitsklasse 4 virus. In deze hoogste pathogeniteitsklasse is ook het *Ebolavirus*, *Lassavirus* en het *Pokkenvirus* ingedeeld. Onder andere HIV is een pathogeniteitsklasse 3 virus, terwijl het *Hepatitis C virus* en het *Poliovirus* ingedeeld worden in klasse 2 volgens de Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (8). Gezien het feit dat nieuwe wetenschappelijke gegevens beschikbaar zijn gekomen is de COGEM advies gevraagd om de pathogeniteitsklasse te bepalen voor het aan SARS geassocieerde coronavirus.

## Overwegingen en Advies

SARS wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een nieuw type coronavirus (1; 2). Dit aan SARS geassocieerde coronavirus is voor het eerst gesignaleerd in China in november 2002. Over een periode van een half jaar is er meer bekend geworden over SARS. Volgens recente gegevens is SARS fataal in ongeveer acht procent van de gevallen (6). De meerderheid van de ziekte- en sterftegevallen concentreert zich in Zuidoost Azië. In het Westen zijn ook verschillende SARS patiënten geconstateerd, maar de letaliteit en verspreiding van het virus is daar minder ernstig (6). De symptomen van de ziekte zijn vooral vergelijkbaar met een longontsteking met daarbij acute hoge koorts, hoofdpijn, ademhalingsmoeilijkheden en pijn in de gewrichten. Derhalve is de COGEM van mening dat SARS gezien kan worden als een ernstige ziekte.

Een specifieke effectieve profylaxe is nog niet voorhanden, maar verspreiding van SARS kan in veel gevallen effectief tegengegaan worden door quarantaine maatregelen. Het virus verspreid zich primair door intensief contact tussen mensen. De meeste SARS besmettingen zijn ontstaan door mensen die SARS patiënten verzorgden of ermee samenwoonden, dan wel direct contact hadden met besmet materiaal van een SARS patiënt. De verspreidingsroute van SARS is via huidcontact en via druppeltjesinfecties

door bijvoorbeeld hoesten. Het gebruik van speciale mondkapjes zorgen voor bescherming van de luchtwegen zoals gespecificeerd in de "Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)" van de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (7).

Uit de epidemiologische data van het afgelopen half jaar is de verspreidings- en besmettingsroute van SARS duidelijk geworden. Middels quarantaine maatregelen is het virus goed in te perken. De mortaliteit van het aan SARS gerelateerde coronavirus bedraagt circa acht procent. In de "Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)" van de CDC wordt voor het kweken van infectieus SARS virus Biosafety Level (BSL) 3 geadviseerd (7). Dit is de op één na hoogste veiligheidsklasse.

De COGEM is op grond van bovengenoemde argumenten van mening dat het aan SARS gerelateerde coronavirus beschouwd kan worden als een virus van pathogeniteitsklasse 3. De risico's voor mens en milieu zullen verwaarloosbaar klein zijn bij handelingen onder de inperkingmaatregelen die verbonden zijn aan deze pathogeniteitsklasse. Het in de lucht vrij komen of opspatten van virusdeeltjes dient voorkomen te worden door dergelijke werkzaamheden uit te voeren in een veiligheidskabinet van klasse II en door het dragen van bril en gezichtsmasker van minimaal type N95 (7).

## Referenties

1. Drosten, C., Gunther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., et al. (2003). N Engl J Med, Apr 10
2. Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., et al. (2003). N Engl J Med, Apr 16
3. Poutanen, S. M., Low, D. E., Henry, B., Finkelstein, S., Rose, D., Green, K., Tellier, R., Draker, R., et al. (2003). N Engl J Med, Apr 10
4. Tsang, K. W., Ho, P. L., Ooi, G. C., Yee, W. K., Wang, T., Chan-Yeung, M., Lam, W. K., et al. (2003). N Engl J Med, Apr 11
5. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Internet: <http://www.minvws.nl/> (23 april 2003)
6. World Health Organization (WHO), Internet: <http://www.who.int/csr/sars/en/> (6 mei 2003)
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Internet: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/index.htm> (6 mei 2003)
8. Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze Regeling (1998).
9. Health Canada, Update 44 - Severe Acute Respiratory Syndrome, Internet: <http://www.hc-sc.gc.ca/english/index.html> (30 april 2003)
10. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. (2003). N Engl J Med Apr 14
11. Peiris, J. S., Lai, S. T., Poon, L. L., Guan, Y., Yam, L. Y., Lim, W., Nicholls, J., et al. (2003). Lancet 361, blz. 1319-25
12. Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S., Nix, W. A., Campagnoli, R., et al. (2003). Science, May 1.