



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 CGM/060420-04
KENMERK 20 april 2006
ONDERWERP Advies Classificatie van dierpathogene virussen

Geachte heer Van Geel,

Hierbij bied ik u het advies aan "Classificatie van dierpathogene virussen - criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen".

Samenvatting:

De Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (Regeling GGO) voorziet in maatregelen om mens en milieu te beschermen bij de vervaardiging van en handelingen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Virussen zijn in de Regeling GGO op basis van hun pathogeniteit ingedeeld in vier klassen. Deze indeling is gebaseerd op criteria voor humaan pathogenen. Dierpathogene virussen zijn in klasse 2 ingedeeld. Voor een aantal dierpathogene virussen is in het verleden een uitzonderingsklasse 2D ingevoerd, waarvoor per geval aanvullende eisen gesteld kunnen worden. De COGEM is gevraagd om nieuwe criteria op te stellen voor de classificatie van dierpathogene virussen.

De COGEM adviseert ggo-activiteiten met dierpathogene virussen in te delen in vier pathogeniteitsklassen, waarbij criteria gehanteerd worden die betrekking hebben op het dierpathogene karakter en de milieurisico's, zoals verspreidingsroute, de overleving van het pathogeen in het milieu, de mate van infectieusiteit van besmette dieren en de mortaliteit. In haar overwegingen beschouwt de COGEM de veestapel als onderdeel van het milieu. Bij elke pathogeniteitsklasse heeft de COGEM inperkende maatregelen aangegeven die essentieel zijn om verspreiding vanuit een laboratorium naar het milieu tegen te gaan. Deze inrichtingsvoorschriften kunnen afwijken van de voorschriften voor werkzaamheden met humaan pathogenen, aangezien dierpathogene virussen geen ziekte kunnen veroorzaken in mensen en bescherming van de laboratoriummedewerker niet aan de orde is.

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, a vertical line through the center, 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. R.C. Zwart
Dr. P.W. de Leeuw
Dr. C.P. Veerman, Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit

Classificatie van dierpathogene virussen

Criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen

COGEM advies CGM/060420-04

Commissie Genetische Modificatie (COGEM)

De COGEM heeft tot taak de regering te adviseren over de risicoaspecten van genetisch gemodificeerde organismen en te signaleren over ethische en maatschappelijke aspecten van genetische modificatie (Wet milieubeheer §2.3).

Dit advies is voorbereid door een werkgroep bestaande uit:

Dr. D. van Zaane (<i>voorzitter</i>)	Wageningen Universiteit en Researchcentrum, Wageningen
Prof. dr. J.G. van Bakkum	Emeritus buitengewoon hoogleraar, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
Dr. T.G. Kimman	Lab Toetsing Rijksvaccinatieprogramma, Rijksinsti- tuut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
Dr. C. van Maanen	Gezondheidsdienst voor Dieren, Deventer

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	3
1. Inleiding	7
1.1 Dierpathogene virussen	7
1.2 Adviesvraag	8
1.3 Opbouw van het advies	10
2. Criteria en classificatie dierpathogene virussen	11
2.1 Indeling en criteria	12
2.2 Inperkingsmaatregelen pathogeniteitsklassen	15
2.3 Overige adviesvragen	17
3. Advies indeling dierpathogene virussen	21
Referenties	33
Bijlage 1: Classificatie voor laboratoriumactiviteiten met dierpathogenen volgens het OIE	35
Bijlage 2: Internationale classificatie van een aantal maatschappelijk belangrijke dierpathogene virussen	37

Samenvatting

De Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (Regeling GGO) voorziet in maatregelen om mens en milieu te beschermen bij de vervaardiging van en handelingen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Virussen zijn in de Regeling GGO op basis van hun pathogeniteit ingedeeld in vier klassen. Deze indeling is gekoppeld aan inperkingsmaatregelen voor onder andere laboratoria en diervverblijven. Werkzaamheden met virussen van de hoogste pathogeniteitsklasse vinden hierbij onder de hoogste inperkingsomstandigheden plaats.

De inperkingsmaatregelen richten zich zowel op het voorkòmen van eventuele verspreiding van virussen naar het milieu als op het voorkòmen van besmetting van de laboratoriummedewerker. In tegenstelling tot virussen die mensen infecteren zijn dierpathogene virussen in principe niet pathogeen voor mensen en vereisen in een laboratorium geen extra maatregelen om de laboratoriummedewerker te beschermen.

In het verleden is een aantal dierpathogene virussen daarom door de COGEM ingedeeld in een uitzonderingsklasse, de zogenaamde 2D pathogenen (1). Deze uitzonderingsklasse bleek echter niet toegestaan tijdens de implementatie van de Europese Richtlijn 98/81/EC in de Regeling GGO. Op verzoek van het Ministerie van VROM heeft de COGEM daarom maart 2003 een advies opgesteld waarin nieuwe criteria voor de classificatie van dierpathogene virussen zijn opgesteld (CGM/030331-02). Tevens zijn de verschillende 2D pathogenen geclassificeerd.

Het bleek echter dat er behoefte is aan een nadere uitwerking van de met de klasse gemoeide inrichtings en werkvoorschriften voor de bescherming van de laboratoriummedewerker en het milieu. In overleg met het ministerie van VROM heeft de COGEM daarom besloten om het eerdere advies te herzien. Naast dat er in dit advies wordt ingegaan op noodzakelijke werk en inrichtingsvoorschriften, zijn ook de criteria voor de klasse-indeling herzien en is de indeling van de 2D pathogenen geactualiseerd.

De COGEM adviseert ggo-activiteiten met dierpathogene virussen in te delen in vier klassen (1, 2, 3 en 4). Dierpathogene virussen van klasse 4 kunnen zeer ernstige ziekten bij dieren veroorzaken, terwijl dierpathogene virussen van klasse 1 geen ziekte veroorzaken. De criteria die bij de pathogeniteitsklassen gebruikt zijn, hebben betrekking op het dierpathogene karakter en de milieuroisico's, zoals verspreidingsroute, de overleving van het pathogeen in het milieu, het vermogen tot infectie van dieren door besmette dieren en de mortaliteit (zie

tekstbox 'Criteria classificatie dierpathogenen'). In haar overwegingen beschouwt de COGEM de veestapel als onderdeel van het milieu.

Dierpathogene virussen die zoönosen veroorzaken dienen volgens de COGEM ingedeeld te worden volgens de pathogeniteitsklasse indeling zoals deze gehanteerd wordt voor humane pathogenen. Hierbij dienen inperkingsmaatregelen getroffen te worden om zowel het milieu als de laboratoriummedewerker te beschermen. Indien het dierpathogene karakter echter zwaardere inperkingsmaatregelen vraagt dan op grond van het humaan pathogene karakter vereist is dan zijn aanvullende inperkingsmaatregelen noodzakelijk.

De COGEM heeft de virussen die thans in de uitzonderingsklasse 2D zijn ingedeeld volgens de nieuwe systematiek geïnclassificeerd (zie onderstaande tabel), waarbij tevens enkele aanvullingen zijn aangebracht.

Tabel. Advies indeling in pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen

Dierpathoegen	Indeling 1998	Advies
<i>Afrikaanse paardenpestvirus</i>	2D	2
<i>Afrikaanse varkenspestvirus</i>	2D	4
<i>Bluetongue virus</i>	2D	2
<i>Geiten- en Schapenpokkenvirus</i>	2D	3
<i>Klassieke varkenspestvirus</i>	2D	4
<i>Lumpy skin disease virus</i>	2D	3
<i>Mond- en Klauwzeervirus</i>	2D	4
<i>Myxomavirus</i>	-	2
<i>Newcastle disease virus</i>	2D	3
<i>Peste-des-petits-ruminants Virus</i>	2D	3
<i>Pseudorabiesvirus</i>	2D	2
<i>Runderpestvirus</i>	2D	3
<i>Vesiculair exantheemvirus</i>	2D	2
<i>Vesiculaire varkensziektevirus</i>	2D	3
<i>Viraal hemorragisch syndroom van konijnen</i>	2D	2
<i>Vogelgriepvirus</i>	-	3

Bij elke pathogeniteitsklasse heeft de COGEM inperkende maatregelen aangegeven die essentieel zijn om verspreiding vanuit een laboratorium in het milieu zodanig te beperken dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar zijn. Aangezien de bescherming van de laboratoriummedewerker niet aan de orde is, omdat dierpathogene virussen geen ziekte kunnen veroorzaken in mensen, zijn een aantal inrichtings- en werkvoorschriften zoals die voor de huidige laboratoria gelden niet noodzakelijk. De COGEM adviseert om als basisniveau minimaal ML-II of DM-II inperkingsniveau te hanteren voor ggo-werkzaamheden met dierpathogene virussen. Voor ggo-activiteiten met dierpathogene virussen van klasse 3 of 4 zijn hogere inperkingsniveaus vereist, waarbij alleen inrichtings- en werkvoorschriften nodig zijn die noodzakelijk zijn

vanwege het dierpathogene karakter en het milieurisico. Dit betekent ook dat sommige maatregelen genomen kunnen worden bij de 'voordeur' van de instelling, bijvoorbeeld op de grens van het onderdrukgebied, en niet noodzakelijkerwijs op laboratoriumniveau waar de ggo-werkzaamheden plaatsvinden.

Criteria classificatie dierpathogenen

Dierpathogeen virus van klasse 1: Het virus of de virusstam wordt gebruikt als vaccinatiemiddel, of is niet pathogeen en leidt niet tot een ziektebeeld.

Dierpathogeen virus van klasse 2*: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is over het algemeen enzoötisch aanwezig, waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu gering zijn;
- Vectoren spelen geen rol in de transmissie;
- Op populatieniveau is er beperkte transmissie door direct contact;
- Er treedt geen aërogene transmissie van belang op;
- Het virus persisteert niet buiten de gastheer;
- De mortaliteit is veelal gering;
- Een effectief vaccin is beschikbaar en wordt in de praktijk toegepast.

Dierpathogeen virus van klasse 3: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren een ernstige ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is niet enzoötisch aanwezig, waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu aanzienlijk kunnen zijn;
- Vectortransmissie is mogelijk;
- Op populatieniveau is er relatief gemakkelijke transmissie door direct contact;
- Aërogene transmissie kan voorkomen;
- Indirecte transmissie is mogelijk via bijvoorbeeld personen, transportmiddelen, afval en dierlijke producten;
- Het virus kan buiten de gastheer persisteren;
- De mortaliteit kan hoog zijn;
- Er is geen effectief vaccin beschikbaar of preventieve vaccinatie vindt in de praktijk niet plaats.

Dierpathogeen virus van klasse 4: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren een zeer ernstige ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is niet enzoötisch aanwezig waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu zeer ernstig zijn;
- Vectortransmissie is mogelijk;
- Op populatieniveau is er zeer gemakkelijk transmissie door direct contact;
- Aërogene transmissie kan bij sommige virussen een grote rol spelen;
- Als gevolg van het gastheerbereik van het virus kan er gemakkelijk transmissie tussen soorten optreden;
- Indirecte transmissie via personen, transportmiddelen, afval en dierlijke producten speelt een belangrijke rol;
- Het virus kan buiten de gastheer makkelijk persisteren;
- De mortaliteit kan hoog zijn;
- Er is geen effectief vaccin beschikbaar of preventieve vaccinatie vindt in de praktijk niet plaats.

* De criteria kunnen niet afzonderlijk gehanteerd worden, maar altijd in samenhang met elkaar. Bij de classificatie moet daarom voor elk diervirus de pathogeniteitsklasse gekozen worden waarbij de viruseigenschappen overeenkomen met de meeste criteria in vergelijking met de criteria voor andere pathogeniteitsklassen.

De COGEM wijst erop dat de in dit advies opgestelde criteria en inperkingsmaatregelen voor dierpathogene virussen in principe toepasbaar zijn voor alle virussen van gewervelde dieren. Ten aanzien van virussen van ongewervelde dieren kan de classificatie niet standaard gevolgd worden en adviseert de COGEM om een geval-voor-geval benadering te hanteren, aangezien dit een zeer diverse groep van virussen en gastheren betreft met sterk uiteenlopende eigenschappen.

1. Inleiding

1.1 Dierpathogene virussen

Micro-organismen en virussen worden wat betreft hun pathogeniteit onderverdeeld in verschillende klassen. Het systeem voor de classificatie van ziekteverwekkers voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's), is opgesteld op basis van de classificatie van humane pathogenen. De indeling in vier klassen (1, 2, 3 en 4, waarbij klasse 4 de hoogste pathogeniteitsklasse is) is gebaseerd op de definities van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (2). De criteria hebben betrekking op de volksgezondheid, waaronder het vermogen van het pathogeen om zich te verspreiden en ziekte te veroorzaken bij gezonde volwassenen, de ernst van het ziektebeeld, en de mogelijkheid tot preventie en therapeutische interventie.

Aan de klasse-indeling van pathogenen is een inschalingsstelsel voor werkzaamheden met ggo's gekoppeld, waarbij werkzaamheden met de hoogste pathogeniteitsklasse onder de hoogste inperkingsomstandigheden plaatsvinden. Ook de inrichtings- en werkvoorschriften voor ggo-werkzaamheden in laboratoria en diervverblijven (ML-I t/m ML-IV en DM-I t/m DM-IV) zijn gebaseerd op werkzaamheden met humaan pathogenen. Hierbij staan zowel het voorkomen van eventuele verspreiding in het milieu van ggo's als het voorkomen van besmetting van de laboratoriumwerker centraal.

Deze in de Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (Regeling GGO) (1) gehanteerde indelingscriteria voldoen voor de classificatie van humane pathogenen, maar kunnen niet eenvoudig toegepast worden voor dierpathogenen die geen bedreiging vormen voor de mens. De meeste dierpathogenen worden ingedeeld als klasse 2 pathogeen, waarbij werkzaamheden in een ML-II ruimte dienen plaats te vinden. Aangezien deze micro-organismen of virussen niet pathogeen zijn voor de mens vereisen ze in een laboratorium geen extra maatregelen om de laboratoriummedewerker te beschermen en voldoet een ML-II ruimte voor inperking.

Voor een aantal dierpathogene virussen biedt een ML-II laboratorium echter onvoldoende inperking en zijn aanvullende inrichtings- en werkvoorschriften noodzakelijk, teneinde verspreiding in het milieu en infectie van dieren tegen te gaan. Aangezien er geen noodzaak is om de laboratoriummedewerker te beschermen zijn deze aanvullende eisen afwijkend van de voorschriften voor werkzaamheden met humaan pathogenen in ML-III of ML-IV ruimtes.

In het verleden zijn daarom de betreffende dierpathogene virussen ingedeeld in een uitzonderingsklasse, de zogenaamde 2D pathogenen (zie tabel I) (1).

Hierbij werden per virus specifieke inperkingsmaatregelen voorgeschreven die in de praktijk resulteerde in een inschaling die overeenkwam met klasse 3 of 4 pathogenen. Deze werkwijze bleek echter bij de implementatie van de Europese Richtlijn 98/81/EC in de Regeling GGO niet toegestaan. Derhalve heeft het Ministerie van VROM de COGEM verzocht om nieuwe criteria op te stellen voor de classificatie van dierpathogene virussen.

Tabel I Dierpathogene virussen voorheen geclassificeerd als 2D volgens de Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze Regeling (1).

Dierpathogene virussen	Afkorting
<i>Afrikaanse paardenpestvirus</i>	AHSV
<i>Afrikaanse varkenspestvirus</i>	AVPV
<i>Bluetongue Virus</i>	BTV
<i>Geiten- en Schapenpokkenvirus</i>	G&SV
<i>Klassieke varkenspestvirus</i>	KVPV
<i>Lumpy skin disease virus</i>	LSDV
<i>Mond- en Klauwzeervirus</i>	MKZV
<i>Myxomavirus</i> ¹	MYXV
<i>Newcastle disease virus</i>	NDV
<i>Peste des Petits Ruminants Virus</i>	PPRV
<i>Pseudorabiesvirus</i>	PRV
<i>Runderpestvirus</i>	RPV
<i>Vesiculair exantheemvirus</i>	VESV
<i>Vesiculaire varkensziektevirus</i>	SVDV
<i>Viraal hemorragisch syndroom van konijnen</i> ¹	RHDV
<i>Vogelgriepvirus</i>	FPV

¹ Deze virussen waren niet geclassificeerd als 2D in de Regeling GGO (1).

1.2 Adviesvraag

De COGEM is door het Ministerie van VROM verzocht om nieuwe criteria op te stellen voor de classificatie van dierpathogene virussen. Onderstaand zijn de gedetailleerde adviesvragen van het Ministerie van VROM in cursief geciteerd.

1. Welke criteria moeten toegepast worden bij de classificatie van dierpathogene virussen? Hierbij wordt de COGEM gevraagd aan te geven waarom het overgrote deel van de dierpathogenen ondergebracht worden in klasse 2, en er slechts een beperkt aantal pathogenen hoger wordt ingeschaald. Zij wordt expliciet gevraagd om een nieuwe set definities uit te werken die vergelijkbaar zijn met de WHO definities voor humaan

pathogenen. Deze definities moeten leiden tot, waarschijnlijk, meerdere klassen, zodanig dat de nu als 2D aangemerkte organismen beredeneerd in die klassen ondergebracht kunnen worden. Aansluitend wordt de COGEM gevraagd in welke klassen de 2D dierpathogenen ondergebracht moeten worden.

Deze classificatie moet dusdanig toegepast kunnen worden dat alle werkzaamheden met dierpathogene virussen van een bepaalde klasse in principe uitgevoerd kunnen worden in hetzelfde niveau van laboratorium of dierverblijf. Als vuistregel kan wellicht gelden dat werkzaamheden met dierpathogene virussen van klasse 2 uitgevoerd kunnen worden in een ML2 laboratorium of een DM2 dierverblijf, werkzaamheden met dierpathogene virussen van klasse 3 in ML3 en DM3. Hierbij kunnen dan nog altijd aanvullende eisen gesteld worden, maar het basis inschalingsniveau ligt vast conform de classificatie.

- 2. Indien er gevallen zijn waarin de classificatie niet standaard gevolgd kan worden (en de inschaling dus niet parallel loopt aan de classificatie), wordt de COGEM verzocht criteria op te stellen die aangeven wanneer hiervan afgeweken moet worden en welk inschalingsniveau gevolgd moet worden in bepaalde situaties.*
- 3. Moet er onderscheid gemaakt worden in de classificatie, de inschaling en aanvullende voorschriften ten aanzien van de werkzaamheden met pathogene diervirussen in laboratoria en voor de werkzaamheden in dierverblijven met proefdieren in associatie met deze dierpathogene virussen? Kan de COGEM specifieke voorbeelden aangeven wanneer in een laboratorium gewerkt kan worden op ML-2 terwijl in een dierverblijf op DM3 gewerkt moet worden. Zo ja, welke criteria worden hierbij toegepast?*
- 4. Hoe moet er onderscheid gemaakt worden in de classificatie, de inschaling en de aanvullende voorschriften ten aanzien van het soort proefdier. De COGEM wordt verzocht hierbij eveneens aandacht te besteden aan de verschillende aspecten die een rol spelen bij de werkzaamheden met gewervelde en ongewervelde dieren. In dat geval zou ook moeten worden nagegaan hoe de inschalingscriteria voor gewervelde dieren kunnen worden toegepast op pathogenen voor ongewervelde dieren. De COGEM wordt verzocht de eventuele gewijzigde criteria die een rol spelen bij de classificatie, de inschaling en de aanvullende voorschriften nader uit te werken.*

1.3 Opbouw van het advies

Het advies is opgebouwd uit verschillende onderdelen. Na de inleiding in het eerste hoofdstuk worden in het tweede hoofdstuk de criteria voor de classificatie van de dierpathogene virussen vastgesteld. Als eerste wordt het aantal klassen bepaald waarin dierpathogene virussen ingedeeld dienen te worden. Vervolgens worden er voor elk van de pathogeniteitsklassen indelingscriteria opgesteld gebaseerd op milieurisico's. Hierbij wordt de veestapel als onderdeel van het milieu beschouwd. Daarna worden de maatregelen bij elke pathogeniteitsklasse bepaald die essentieel zijn om verspreiding vanuit een laboratorium in het milieu te beperken.

Tot slot worden in het derde hoofdstuk, op grond van de opgestelde criteria, dierpathogene virussen ingedeeld in één van de pathogeniteitsklassen. Het betreft virussen die ziekte kunnen veroorzaken bij landbouwhuisdieren, zoals deze zijn opgenomen in de Regeling GGO (1), en enkele andere virussen die in Nederland veel voorkomende zoogdieren kunnen infecteren. Uitbraken van deze dierpathogene virussen hebben potentieel grote gevolgen voor de dierpopulatie en kunnen grote sociaal-economische schade aanrichten. Gezien de maatschappelijke aspecten van uitbraken van deze dierziekten en hun bestrijding zullen met name deze dierpathogene virussen in het advies nader belicht worden.

2. Criteria en classificatie dierpathogene virussen

Dierpathogene virussen kennen grote verschillen in pathogeniteit, virulentie en verspreidingspotentieel en de effecten die zij te weeg kunnen brengen in het milieu. Een onderverdeling van dierpathogene virussen in verschillende pathogeniteitsklassen is noodzakelijk om effectieve maatregelen te kunnen nemen om bij ggo-handelingen verspreiding in het milieu tegen te gaan. Hierbij dient het aantal pathogeniteitsklassen vastgesteld te worden. Voor elke pathogeniteitsklasse dienen daarbij criteria opgesteld te worden die kenmerkend zijn voor de indeling van dierpathogene virussen. Tevens moet bepaald worden welke inrichtings- en werkvoorschriften minimaal vereist zijn voor werkzaamheden in laboratoria en dierverblijven. Hierbij moet bedacht worden dat maatregelen voor werkzaamheden met dierpathogene virussen alleen dienen ter voorkoming van ontsnapping uit een laboratorium. De bescherming van de laboratoriummedewerker is niet aan de orde aangezien dierpathogene virussen geen ziekte kunnen veroorzaken in mensen. Daarom zijn een aantal inrichtings- en werkvoorschriften die voor de huidige ML en DM laboratoria gelden, zoals volledig beschermende kleding (zogenaamde 'maanpakken'), niet noodzakelijk voor de inperking van dierpathogene virussen.

Sommige dierpathogene virussen zijn ziekteverwekkend voor zowel dieren als mensen (zoönotische virussen). De COGEM is van mening dat zoönotische virussen ingedeeld dienen te worden volgens de pathogeniteitsklasse indeling zoals deze gehanteerd wordt voor humane pathogenen. Hierbij dienen inperkingsmaatregelen getroffen te worden conform de humane pathogeniteitsklasse om de laboratoriummedewerker en het milieu te beschermen. Indien op grond van de dierpathogeniteitsklasse strengere inperkingsmaatregelen nodig zijn om het milieu te beschermen dan zijn aanvullende maatregelen vanuit de dierpathogeniteitsklasse indeling noodzakelijk.

De criteria en inperkingsmaatregelen die in dit hoofdstuk beschreven worden voor dierpathogene virussen zijn in principe toepasbaar voor alle ggo-activiteiten met virussen van gewervelde dieren. De COGEM wijst er op dat virussen van insecten en andere ongewervelde dieren een zeer grote diversiteit kennen. Hierdoor is het volgens de COGEM onmogelijk voor deze groep virussen algemeen geldende criteria op te stellen die standaard gevolgd kunnen worden. Om die reden adviseert de COGEM om een geval-voor-geval benadering te hanteren voor virussen van ongewervelde dieren.

2.1 Indeling en criteria

Bij het vaststellen van het aantal pathogeniteitsklassen en de indeling van dierpathogene virussen in de diverse klassen, dienen volgens de COGEM vooral de volgende aspecten in overweging genomen te worden: het verspreidingspotentieel, de mortaliteit en de beschikbaarheid en effectiviteit van een vaccin. Het verspreidingspotentieel van een ziekte wordt onder meer bepaald door de verspreidingsroute (o.a. aërogeen, direct of indirect, door menselijke tussenkomst, transportmiddelen), de overleving van het pathogeen buiten de gastheer (persistentie), en het vermogen andere dieren te infecteren door de besmette dieren tijdens incubatietijd en ziekte. De mortaliteit en morbiditeit kunnen niet alleen tussen verschillende ziekten sterk uiteenlopen, maar ook tussen verschillende virusstammen die een ziekte teweegbrengen. De effectiviteit van een vaccin en de immunestatus van de gastheerpopulatie zijn ook belangrijke elementen bij de classificatie van dierpathogene virussen.

Pathogeniteitsklassen dierpathogene virussen

Voor de bepaling van het aantal pathogeniteitsklassen kan niet alleen de indeling in vier klassen voor humaan pathogenen als richtlijn dienen, maar ook de indeling die gehanteerd wordt door de Wereldorganisatie voor Diergezondheid ('Office International des Epizooties, OIE'). Deze organisatie heeft een groot aantal dierpathogene virussen gecategoriseerd die ernstige tot zeer ernstige ziekte kunnen veroorzaken en die de potentie hebben om zich snel te verspreiden (3). Daarbij is de indeling van de OIE met name gericht op het regelen van de internationale meldingsplicht van ziektegevallen op bedrijven. De ernst van de ziekten wordt door de OIE mede bepaald aan de hand van hun economische betekenis, hun verspreidingspotentieel en infectiepotentie. De OIE heeft criteria geformuleerd voor de classificatie van dierpathogene virussen in vier verschillende klassen met het oog op laboratoriumhandelingen (zie bijlage 1). De indelingswijze van de OIE kan echter niet direct vertaald worden naar de Regeling GGO, daar sociaal-economische factoren geen directe relatie hebben tot milieurisico's.

Daarnaast hebben verscheidene landen classificaties voor dierpathogene virussen opgesteld, waarbij veelal een onderverdeling te zien is in vier pathogeniteitsklassen. De daarbij gehanteerde criteria hebben echter niet alleen betrekking op milieurisico's, maar ook op sociaal-economische aspecten en regelgeving gericht op import (zie bijlage 2). De indruk wordt gewekt dat men zich vooral richt op de praktijksituatie bij het houden van landbouwhuisdieren waarbij hoofdzakelijk overwegingen van ziektebestrijding een rol spelen.

Gezien de bovengenoemde diverse, onderling gerelateerde internationale indelingen adviseert de COGEM om dierpathogene virussen ten behoeve van ggo-activiteiten in te delen in vier verschillende klassen, aangeduid als klasse 1, 2, 3 en 4. Met een dergelijke indeling kan voldoende differentiatie tussen verschillende pathogene virussen verkregen worden. Daarnaast is het aantal klassen hiermee vergelijkbaar met de indeling van humane pathogenen.

Alle bij dieren voorkomende virussen worden ondergebracht in klasse 2, 3 of 4. Uitzonderingen, die in klasse 1 kunnen worden geplaatst, zijn virussen of virusstammen waarvan de onschadelijkheid is aangetoond (apathogene virusstammen), bijvoorbeeld doordat ze als vaccin zijn toegelaten. Dierpathogene virussen van klasse 3 en 4 kunnen onder geïnfecteerde dieren grote sterfte veroorzaken en verspreiden zich snel in de populatie. Sommige dierpathogene virussen van klasse 3 en 4 pathogenen komen of in ons land niet enzoëtisch voor, of verkeren in de laatste fase van een eradicatieprogramma.

Criteria pathogeniteitsklassen

Onderstaand worden voor de vier pathogeniteitsklassen kenmerkende criteria aangegeven. Het vaststellen van éénduidige criteria waarmee op simpele wijze diervirussen ingedeeld kunnen worden is niet eenvoudig. Verschillende stammen van hetzelfde virus kunnen bijvoorbeeld grote verschillen vertonen in morbiditeit en soms mortaliteit. Naar inzien van de COGEM en de door haar geraadpleegde experts is met name de mate waarin een virus zich kan verspreiden naar en in het milieu een belangrijk criterium voor classificatie. De opgestelde criteria zijn het resultaat van langdurig overleg tussen experts op dit gebied. Vele mogelijke criteria zijn hierbij de revue gepasseerd. Naar de mening van de COGEM geven de uiteindelijk gekozen criteria het beste handvat om tot een indeling te komen. De COGEM benadrukt dat de bedoelde criteria niet afzonderlijk gehanteerd kunnen worden, maar altijd in samenhang met elkaar. Bij de classificatie moet daarom voor elk diervirus de pathogeniteitsklasse worden gekozen waarbij de viruseigenschappen overeenkomen met de meeste criteria in vergelijking met de criteria voor andere pathogeniteitsklassen. In een aantal gevallen zal een pathogeen zowel voldoen aan sommige criteria van de ene als de andere klasse. De totale weging van de criteria bepaalt de indeling, net zoals dat gebeurt met de classificatie van humane pathogenen. Daarmee is de uitkomst van de weging slechts gedeeltelijk objectiveerbaar en blijft expert judgement onderdeel van de uitkomst.

De COGEM onderscheidt de volgende vier pathogeniteitsklassen voor dierpathogene virussen op basis van de aangegeven criteria:

Dierpathogeen virus van klasse 1: Het virus of de virusstam wordt gebruikt als vaccinatiemiddel, of is niet pathogeen en leidt niet tot een ziektebeeld.

Dierpathogeen virus van klasse 2: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is over het algemeen enzoötisch aanwezig, waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu gering zijn;
- Vectoren spelen geen rol in de transmissie;
- Op populatieniveau is er beperkte transmissie door direct contact;
- Er treedt geen aërogene transmissie van belang op;
- Het virus persisteert niet buiten de gastheer;
- De mortaliteit is veelal gering;
- Een effectief vaccin is beschikbaar en wordt in de praktijk toegepast.

Dierpathogeen virus van klasse 3: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren een ernstige ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is niet enzoötisch aanwezig, waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu aanzienlijk kunnen zijn;
- Vectortransmissie is mogelijk;
- Op populatieniveau is er relatief gemakkelijke transmissie door direct contact;
- Aërogene transmissie kan voorkomen;
- Indirecte transmissie is mogelijk via bijvoorbeeld personen, transportmiddelen, afvallen en dierlijke producten;
- Het virus kan buiten de gastheer persisteren;
- De mortaliteit kan hoog zijn;
- Er is geen effectief vaccin beschikbaar of preventieve vaccinatie vindt in de praktijk niet plaats.

Dierpathogeen virus van klasse 4: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren een zeer ernstige ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is niet enzoötisch aanwezig waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu zeer ernstig zijn;
- Vectortransmissie is mogelijk;
- Op populatieniveau is er zeer gemakkelijk transmissie door direct contact;

- Aëroge transmissie kan bij sommige virussen een grote rol spelen;
- Als gevolg van het gastheerbereik van het virus kan er gemakkelijk transmissie tussen soorten optreden;
- Indirecte transmissie via personen, transportmiddelen, afval en dierlijke producten speelt een belangrijke rol;
- Het virus kan buiten de gastheer makkelijk persistentie;
- De mortaliteit kan hoog zijn;
- Er is geen effectief vaccin beschikbaar of preventieve vaccinatie vindt in de praktijk niet plaats.

2.2 Inperkingsmaatregelen pathogeniteitsklassen

De bovengenoemde classificatie van pathogeniteitsklassen is gebaseerd op de potentiële risico's van onbedoelde introductie in het milieu ten gevolge van laboratoriumactiviteiten en dierproeven. Aangezien dierpathogene virussen niet pathogeen zijn voor de mens, zijn de inperkingsmaatregelen primair gericht op het voorkomen van ontsnapping uit een laboratorium en niet op de bescherming van laboratoriummedewerkers of anderen binnen het inperkingsgebied.

Een groot aantal van de inrichtingsvoorschriften van ML-III en ML-IV laboratoria zijn er juist op gericht de laboratoriummedewerker te beschermen tegen het risico van infectie met het pathogeen waarmee gewerkt wordt. Gezien de afwezigheid van dergelijke risico's bij werkzaamheden met dierpathogene virussen, zijn een aantal van deze inrichtingsvoorschriften feitelijk overbodig.

Voorbeelden hiervan zijn het gebruik van een veiligheidskabinet klasse III, de noodzaak voor zichtcontact of het dragen van volledige beschermende kleding. In plaats van een klasse III veiligheidskabinet kan een klasse II kabinet worden gebruikt, immers het verschil tussen klasse II en III ligt in de voorzieningen om besmetting van de medewerkers te voorkomen. Zichtcontact in een ML-IV of DM-IV laboratorium, waarbij de werknemer bijvoorbeeld continu gemonitord wordt, is noodzakelijk zodat bij ongelukken de andere medewerkers snel kunnen ingrijpen om een eventuele besmetting van de medewerker te voorkomen of tegen te gaan. Bij werkzaamheden met dierpathogenen is hiervoor geen risico en kan dit voorschrift vervallen. Het dragen van volledig beschermende kleding is alleen bedoeld om besmetting en infectie van de medewerker met humaan pathogenen te voorkomen.

Bij ML-III en ML-IV laboratoria zijn de inrichtingsvoorschriften dusdanig dat alleen de medewerkers in de ruimte zelf blootgesteld worden aan eventuele risico's en niet de werkers in naburige ruimten. Vanwege de afwezigheid van risico's voor de mens is hiervoor bij werkzaamheden met dierpathogenen geen noodzaak. De inrichtingsvoorschriften voor werkzaamheden met dierpathogene

virussen zijn er primair op gericht verspreiding van het pathogeen naar het milieu tegen te gaan. Dit betekent dat sommige maatregelen niet op de grens van het laboratorium genomen hoeven te worden (zoals sluisen, doorgeefautoclaven, verhoogde drempels ter voorkoming het weglekken van vloeistoffen uit de ruimte). Het is even effectief uit het oogpunt van het tegengaan van verspreiding van ggo's of dierpathogene virussen om deze maatregelen te nemen op de grens van een unit met meerdere ruimten en de buitenwereld.

Het laten vervallen van onnodige inrichtingsvoorschriften of deze te nemen op de grens van een groter gebied met meerdere laboratoria – zonder dat de veiligheid voor mens of milieu in het geding komt – verhoogt de efficiëntie en daarmee de veiligheid, en werkt sterk kostenbesparend voor de vergunninghouder.

Ten overvloede wijst de COGEM erop dat dit niet betekent dat deze maatregelen op de grens van een grotere unit genomen moeten worden of dat sommige voorschriften moeten vervallen. Ook bij het gebruik van een standaard ML-III, ML-IV, DM-III of DM-IV ruimte volgens de richtlijnen met de bijbehorende werk en inrichtingsvoorschriften blijft de veiligheid voor het milieu gewaarborgd (1).

De COGEM hanteert als standaard inschaling voor ggo-werkzaamheden met dierpathogene virussen minimaal inperkingsniveau ML-II of DM-II.

Onderstaand zijn voor elk van de gedefinieerde pathogeniteitsklassen voor ggo-activiteiten met dierpathogene virussen specifieke inrichtings- en werkvoorschriften voor ruimten beschreven die de verspreiding van de dierpathogene virussen zodanig beperken dat de risico's voor het milieu verwaarloosbaar klein zijn:

Pathogeniteitsklasse 2

Laboratorium- en/of proefdierexperimenten dienen plaats te vinden in ruimten die voldoen aan de ML-II en DM-II inrichtings- en werkvoorschriften.

Pathogeniteitsklasse 3

Laboratorium- en proefdierexperimenten dienen in gebouwen plaats te vinden die voldoen aan de ML-III of DM-III inrichtings- en werkvoorschriften met de volgende aanpassingen:

- Een autoclaaf is aanwezig in het ggo-gebied of onderdrukgebied;
- Het is toegestaan dat de toegangssluis op de grens van het onderdrukgebied gesitueerd is, bijvoorbeeld op de overgang tussen gebouw en buitenwereld.
De ggo werkruimte bevindt zich in het onderdrukgebied.

Pathogeniteitsklasse 4

Laboratorium- en proefdierexperimenten dienen in gebouwen plaats te vinden die voldoen aan de ML-IV of DM-IV inrichtings- en werkvoorschriften met de volgende aanpassingen:

- Het is toegestaan dat de toegangsluis met een douche op de grens van het onderdrukgebied gesitueerd is, bijvoorbeeld op de overgang tussen gebouw en buitenwereld. De ggo-werkruimte bevindt zich in het onderdrukgebied;
- Een drempel bij iedere deur in het kozijn is niet noodzakelijk, maar wel op de grens van het onderdrukgebied;
- Zichtcontact met medewerkers in de werkruimte is niet noodzakelijk;
- Een doorgeefautoclaaf is aanwezig op de grens van het onderdrukgebied;
- Een veiligheidskabinet van tenminste klasse II is in de werkruimte aanwezig;
- Het dragen van volledig beschermende kleding, zogenaamde 'maanpakken', is niet noodzakelijk. Het dragen van passende beschermende kleding zoals voor pathogeniteitsklasse 3 pathogenen geldt, is voldoende.

2.3 Overige adviesvragen

Het ministerie van VROM heeft in haar adviesvraag nog een aantal deelvragen gesteld (zie paragraaf 1.2) die hieronder beantwoord worden.

In de tweede deelvraag wordt de COGEM verzocht om, indien er gevallen zijn waarin de classificatie niet standaard gevolgd kan worden (en de inschaling dus niet parallel loopt aan de classificatie), criteria op te stellen die aangeven wanneer hiervan afgeweken moet worden en welk inschalingsniveau gevolgd moet worden in bepaalde situaties.

De COGEM ziet geen reden tot verdere nuancering van de opgestelde criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen voor de specifieke gevallen. De COGEM is zich ervan bewust dat in bepaalde gevallen de classificatie niet standaard gevolgd kan worden en dat er aangepaste maatregelen nodig zijn. Deze uitzonderingen zijn echter niet te voorspellen en dienen derhalve per geval beoordeeld te worden.

In de derde deelvraag wordt verzocht of er onderscheid gemaakt moet worden in de classificatie, de inschaling en aanvullende voorschriften ten aanzien van de werkzaamheden met dierpathogene virussen in laboratoria en voor de werkzaamheden in dierverspreiden met proefdieren in associatie met deze dierpathogene virussen. Daarbij wordt de COGEM verzocht om specifieke

voorbeelden aan te geven wanneer in een laboratorium gewerkt kan worden op ML-II terwijl in een dierverslijf op DM-III gewerkt moet worden.

De COGEM is van mening dat er geen onderscheid gemaakt hoeft te worden tussen de werkzaamheden met genetisch gemodificeerde dierpathogene virussen in laboratoria en werkzaamheden in dierverslijven met proefdieren. De COGEM onderscheidt echter wel de inrichtings- en werkvoorschriften voor laboratoria (ML) en dierverslijven (DM), zoals deze ook gelden in de huidige Regeling GGO voor handelingen met humane virussen. Daarbij hanteert de COGEM als standaard inschaling voor ggo-werkzaamheden met dierpathogene virussen minimaal inperkingsniveau ML-II of DM-II.

Als laatste wordt door het ministerie van VROM gevraagd of er onderscheid gemaakt dient te worden in de classificatie, de inschaling en de aanvullende voorschriften ten aanzien van het soort proefdier. De COGEM wordt verzocht hierbij eveneens aandacht te besteden aan de verschillende aspecten die een rol spelen bij de werkzaamheden met gewervelde en ongewervelde dieren. In dat geval zou ook moeten worden nagegaan hoe de inschalingscriteria voor gewervelde dieren kunnen worden toegepast op pathogenen voor ongewervelde dieren. De COGEM wordt verzocht de eventuele gewijzigde criteria die een rol spelen bij de classificatie, de inschaling en de aanvullende voorschriften nader uit te werken.

De criteria en inperkingsmaatregelen die in dit advies beschreven worden voor dierpathogene virussen zijn volgens de COGEM in principe toepasbaar voor alle ggo-activiteiten met virussen van gewervelde dieren. De COGEM acht het niet noodzakelijk om onderscheid te maken in de classificatie, de inschaling en de aanvullende voorschriften ten aanzien van het soort gewerveld proefdier. De COGEM wijst er op dat virussen van insecten en andere ongewervelde dieren een zeer grote diversiteit kennen. Hierdoor is het volgens de COGEM onmogelijk voor deze groep virussen algemeen geldende criteria op te stellen die standaard gevolgd kunnen worden. Om die reden adviseert de COGEM om een geval-voor-geval benadering te hanteren voor virussen van ongewervelde dieren.

De COGEM wijst erop dat naast de in het onderhavige advies geadviseerde maatregelen ook voldaan moet worden aan andere vigerende regelgeving.

Voor activiteiten met genetisch gemodificeerde dierpathogene virussen in laboratoria is een vergunning op grond van het Besluit GGO nodig. Laboratoriumwerkzaamheden met niet-genetisch gemodificeerde virussen vinden plaats onder de wet- en regelgeving voor arbeidsomstandigheden (Arbo). Daarbij is een vergunning van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) vereist voor werkzaamheden met zogenaamde

quarantainevirussen. Hiertoe behoren onder andere de in hoofdstuk 3 genoemde dierpathogene virussen die in het onderhavige advies zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3 en 4.

Uit bovenstaande blijkt dat laboratoriumwerkzaamheden met dierpathogene virussen onder verschillende regelingen vallen afhankelijk van de aard van de werkzaamheden. In sommige gevallen sluit de regelgeving voor wildtype dierpathogene virussen niet optimaal aan met de regelgeving voor ggo-werkzaamheden met dierpathogene virussen. De COGEM heeft er kennis van genomen dat het ministerie van LNV aan verdere uitwerking en afstemming van de regelgeving werkt.

3. Advies indeling dierpathogene virussen

Gezien de grote diversiteit aan dierpathogene virussen zullen in dit hoofdstuk slechts enkele virale dierpathogenen, in alfabetische volgorde, behandeld worden. Dit zijn dierpathogene virussen die ziekte kunnen veroorzaken in landbouwhuisdieren en in Nederland voorkomende zoogdieren, waaronder koeien, varkens en pluimvee, en konijnen. Daarbij zijn dit de meest gangbare dierpathogene virussen waarmee in Nederlandse laboratoria gewerkt wordt. Een aantal van deze virussen zijn ook opgenomen in de Regeling GGO, de zogenaamde 2D dierpathogene virussen (1). De COGEM komt tot een indeling in pathogeniteitsklassen, zoals samengevat in Tabel II, op grond van onderstaande milieu-risico overwegingen, waarbij de COGEM de veestapel als onderdeel van het milieu ziet.

Afrikaanse paardenpestvirus (AHSV)

Het *Afrikaanse paardenpestvirus* (*African horse sickness virus*) is een endotheliotroop van de familie *Reoviridae*, genus *Orbivirus* (4; 5). Van het virus dat paardachtigen infecteert zijn negen serotypen beschreven. De symptomen zijn koorts en zwellingen over het hele lichaam, vaak gevolgd door de dood. De mortaliteit van het virus in paarden is 70-95% in muilezels ongeveer 50%, en in ezels 10%. De gebruikelijke gastheren zijn paarden, muilezels, ezels en zebra's. Soms worden ook olifanten, kamelen en honden geïnfecteerd na contact met besmet bloed of paardenvlees. De ziekte is niet direct besmettelijk, maar wordt verspreid door insecten, waaronder *Culicoides spp.*, muggen (*Culex*, *Anopheles* en *Aedes spp.*) en teken (*Hyalomma* en *Rhipicephalus*). Doordat deze vectoren voornamelijk in delen van tropisch Afrika voorkomen is AHSV in deze gebieden enzoötisch. In Spanje, Portugal en het Midden-Oosten zijn in de jaren tachtig ook uitbraken geweest (18; 19). Het virus kan zich daar echter niet handhaven.

Het *Afrikaanse paardenpestvirus* worden niet door de mens verspreid en is niet erg besmettelijk (18). Tegen het virus kan gevaccineerd worden (3, 25). In Nederland is de verspreiding van het virus zeer gering als gevolg van het ontbreken van een geschikte vector. Op grond van bovengenoemde argumenten acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 2 voor dit virus gerechtvaardigd. Hierbij dient opgemerkt te worden dat mogelijk als gevolg van klimaatsverandering uitbreidende verspreidingsgebieden van vectoren en virussen kunnen gaan optreden, waardoor de indeling herzien zou moeten worden.

Afrikaanse varkenspestvirus (AVPV)

Afrikaanse varkenspest is een ziekte van tamme en wilde Europese varkens veroorzaakt virus dat als enige behoort tot de *Asfarviridae* (4; 5; 16). De natuurlijke gastheren voor het *Afrikaanse varkenspestvirus* zijn Afrikaanse wilde varkens, onder andere het wrattenzwijn. De ziekte is in delen van Afrika ten zuiden van de Sahara enzoötisch, en is van daaruit ingevoerd in Spanje, Portugal en Italië. De ziekte bereikte ook België (1985) en Nederland (1986). In Europa komt de ziekte bijna niet voor, maar wel op het Italiaanse eiland Sardinië. Het ziektebeeld van ASFV in Europese varkens wisselt van peracut tot chronisch, waarbij sub-klinische infecties voorkomen. Varkens kunnen symptoomloze virusdragers zijn. De mortaliteit is in varkens vaak 100% voor de acute vorm. De symptomen lijken veel op de Klassieke varkenspest. Het virus kan alleen geïdentificeerd worden door laboratoriumtesten. Het virus blijft lange tijd levensvatbaar in bloed, uitwerpselen en weefsels, en is resistent tegen fysische en chemische invloeden. ASFV wordt overgebracht door direct contact met bloed en uitwerpselen van geïnfecteerde dieren. Daarnaast kan het virus zich ook indirect verspreiden via besmet vlees en vleeswaren, en door teken van het genus *Ornithodoros* (4; 16). Deze teken komen in Nederland niet voor. Momenteel is er nog geen vaccin beschikbaar (25).

Het *Afrikaanse varkenspestvirus* veroorzaakt een zeer ernstige ziekte. Het virus kan gemakkelijk verspreid worden en heeft een hoge persistentie buiten de gastheer. Op basis bovengenoemde argumenten en het feit dat er geen vaccin voorhanden is, acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 4 noodzakelijk.

Bluetongue Virus (BTV)

Bluetongue is een virusziekte van herkauwers veroorzaakt door een *Orbivirus*, familie *Reoviridae* (4; 5). De mortaliteit van het virus in schapen is ongeveer 10% en het virus is niet besmettelijk. Schapen zijn vatbaar voor het virus, maar ook runderen, geiten, herten en dromedarissen kunnen optreden als gastheer. Virusverspreiding vindt plaats door contact met besmet bloed en sperma. Buiten de gastheer is het virus in aanwezigheid van eiwit (bijvoorbeeld bloed) zeer stabiel (5). Het virus kan worden overgedragen door insecten (*Culicoides spp.*). BTV kent een groot aantal serotypen die voorkomen in landen rond de evenaar, waaronder Afrika, Amerika, Australië, Zuid Azië en Oceanië. In deze regio's komt ook *Culicoides* voor. Het insect is echter in een aantal landen in Europa ook waargenomen waaronder Spanje, Portugal en Griekenland (17). In Noordwest Europa komen *Culicoides spp* voor, maar het is niet bekend of zij het BTV kunnen overbrengen. Sommige serotypen van BTV veroorzaken ernstige ziekte en sterfte bij schapen. De symptomen van BTV zijn ontstekingen, zwellingen, opgezwollen blauwe tong, pneumonie en abortus.

Infecties van runderen verlopen vaak symptomeloos, maar runderen spelen een rol bij de virusverspreiding (18). In Zuid-Europa worden dieren ingeënt tegen bluetongue (25).

Mede gezien de ernst van de ziekte en de geringe verspreidingsroute, als gevolg van het ontbreken van een geschikte vector (*Culicoides spp*), acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 2 vooralsnog gerechtvaardigd. Hierbij merkt de COGEM op dat mogelijk als gevolg van klimaatsverandering, uitbreidende verspreidingsgebieden van vectoren en virussen gaan optreden, waardoor de indeling herzien zou moeten worden.

Geiten- en Schapenpokkenvirus (G&SV)

Het *Capripoxvirus* veroorzaakt een infectie van kleine herkauwers (4; 5). De infectie gaat gepaard met vorming van pokken op de huid en de ontwikkeling van longlaesies. Het virus is verwant aan het virus dat pokken bij mensen veroorzaakt, maar de ziekte is niet besmettelijk voor mensen.

In gevoelige dierpopulaties waar de ziekte lange tijd afwezig is geweest, kan de mortaliteit hoog zijn. Het virus is erg stabiel, kan jaren overleven en infectieus blijven in huidkorsten (4; 5; 21). Virusverspreiding vindt plaats door direct contact, waaronder inhalatie, maar ook door indirect contact met voer, strooisel en transportmiddelen. In enzoötische gebieden wordt gebruik gemaakt van vaccins. Het virus is enzoötisch in Afrika, Middenoosten en Azië.

Het *Geiten- en Schapenpokkenvirus* komen al decennia lang niet meer voor in Nederland. Vroeger werd aangenomen dat de ziekten van schaaap en geit veroorzaakt werden door verschillende virussen. Uit schapen geïsoleerde virussen zijn echter ook in staat geiten te infecteren en vice versa. Sommige Capripoxvirussen infecteren beide soorten in gelijke mate (21). Het *Geiten- en Schapenpokkenvirus* worden tegenwoordig beschouwd als één virus (22). Er bestaan vaccins tegen schapen- en geitenpokken, maar deze zijn in Nederland echter niet beschikbaar (25). Mede gezien de hoge persistentie van het virus buiten de gastheer en het feit dat het geen enzoötische virus is, acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 3 noodzakelijk.

Klassieke varkenspestvirus (KVPV)

KVP oftewel *Classical swine fever virus* behoort tot de familie *Flaviviridae*, genus *Pestivirus* (4; 5). Er is één serotype van het virus bekend. Alleen Europese tamme en wilde varkens zijn voor de ziekte vatbaar. Het virus is in grote delen van Europa uitgeroeid, maar kan incidenteel weer uitbreken. In Duitsland komt de ziekte bijvoorbeeld regelmatig voor onder wilde zwijnen (25). KVP is een zeer besmettelijke ziekte bij varkens. Het ziektebeeld kan variëren van peracut en acuut tot chronisch en subklinisch. In de acute vorm wordt de ziekte gekarakteriseerd door hoge koorts, meerdere oppervlakkige en

interne bloedingen, hoge morbiditeit en mortaliteit. In de chronische vorm is er anorexia en koorts welke minder ernstig is dan van de acute vorm. Soms is herstel waar te nemen van volwassen dieren. KVP kan soms een hoge mortaliteit hebben bij hele jonge dieren. Bloed, weefsel, en lichaamsvocht van besmette dieren bevat KVPV. Na intra-uteriene infectie ontstaan immuuntolerante virusdragers die gezond lijken, maar grote hoeveelheden virus uitscheiden. Transmissie vindt plaats door direct en indirect contact. Mensen, kleding, vervoermiddelen, strooisel, en slachtproducten kunnen het virus overbrengen. Virus in gedroogde mest blijft lang infectieus. Transmissie van het virus door de lucht over korte afstanden kan ook mogelijk zijn (14). In de laatste jaren zijn er markervaccins beschikbaar tegen KVPV, maar die zijn nog niet algemeen geaccepteerd (25).

Het *Klassieke varkenspestvirus* is een zeer ernstige ziekte die zeer besmettelijk is, waardoor de verspreiding van de virussen in de dierpopulatie buiten een laboratorium groot is (4; 5). Op basis van bovengenoemde argumenten en het feit dat het virus een hoge persistentie heeft buiten de gastheer, acht de COGEM een indeling in klasse 4 noodzakelijk.

Lumpy skin disease virus (LSDV)

Het virus is een Capripoxvirus en infecteert vooral runderen, buffels en giraffen in tropisch Afrika (4; 5). De morbiditeit en mortaliteit van de ziekte is erg variabel. LSDV kan zich ook vermenigvuldigen in schapen en geiten. Transmissie van het virus vindt plaats via besmet speeksel, hoewel insecten zoals muggen (*Culex mirificens* en *Aedes natriomus*) en vliegen (*Stomoxys calcitrans* en *Biomyia fasciata*) mogelijk ook een rol spelen bij de verspreiding van het virus. Het virus kan slechts vier dagen overleven in deze insecten (4; 25). In huidkorsten blijft het virus lang aantoonbaar (3). Tot 1995 is er slechts één geval bekend van een uitbraak buiten Afrika, namelijk in Israël. De symptomen zijn koorts, opzwellingen van de huid gevolgd door pijnlijke knobbeltjes op de huid en in verschillende slijmvliezen. Abortus, pleuritis en secundaire bacteriële infecties kunnen het ziektebeeld compliceren. De ziekte veroorzaakt vooral verliezen bij melkvee. In enzoötische gebieden wordt gevaccineerd. Op grond van bovengenoemde argumenten acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 3 voor het exotische *Lumpy skin disease virus* gerechtvaardigd.

Mond- en Klauwezeervirus (MKZV)

Het *Mond- en Klauwezeervirus (Foot and Mouth Disease Virus)* behoort tot de familie van *Picornaviridae*, genus *Aphthovirus*, waarvan zeven immunologisch verschillende serotypen bekend zijn (4; 5). Het is een zeer besmettelijke ziekte van herkauwers en varkens waarbij het ziektebeeld dramatisch kan zijn. Er

treedt uitgebreide blaarvorming op in de mondholte en aan de klauwen, bij varkens ook aan de snuit, bij melkkoeien en zeugen aan de uier. Klauwlaesies kunnen resulteren in ernstige aantasting van de hoeven, secundaire infecties leiden tot gewrichtsontstekingen. MKZ is vaak dodelijk voor jonge dieren als gevolg van myocarditis. Bij schapen is het ziektebeeld vaak minder duidelijk, de ziekte kan zich daardoor ongemerkt verspreiden. Herkauwers kunnen na besmetting jarenlang virusdrager blijven. Besmette dieren scheiden al tijdens de incubatietijd veel virus uit. Transmissie vindt plaats door direct en indirect contact zoals via druppels, mensen, besmette kleding, vervoermiddelen en dierlijke producten. Het virus verspreidt zich ook door de lucht, in gematigde zones kan het zich tot 60 km over land en tot 300 km over zee verplaatsen (5; 15). MKZV geldt als de meest besmettelijke dierziekte. Het MKZV blijft onder normale omstandigheden lang infectieus. Bij een normale temperatuur in stalstof blijft het virus ongeveer 8-14 dagen infectieus en blijft zelfs jarenlang infectieus bij een temperatuur van 20 graden onder nul (4; 25). Het virus is in Europa in de periode '70 tot '90 met behulp van massavaccinaties en sanitaire maatregelen uitgeroeid. Er zijn markervaccins ontwikkeld, maar die zijn nog niet algemeen geaccepteerd.

Het *Mond- en Klauwzeervirus* is een zeer ernstige en besmettelijke ziekte (sterke aerogene transmissie), waardoor de verspreiding van het virus in de dierpopulatie buiten een laboratorium groot is (4; 5). De COGEM acht een indeling van dit virus in klasse 4 noodzakelijk.

Myxomavirus (MYXV)

Dit virus behoort tot de *Poxviridae* familie en veroorzaakt myxomatose in konijnen (5; 24). De ziekte is al vanaf de jaren '50 uit de vorige eeuw in Nederland bekend en wordt als enzoïtisch beschouwd. De ziekte komt voor bij Europese wilde konijnen, tamme konijnen en Europese hazen. Konijnen van het geslacht *Sylvilagus* zijn niet gevoelig voor de ziekte myxomatose. Verspreiding van het virus is mogelijk via direct of indirect contact en via vectoren, waaronder muggen en konijnenvlooien (5). Er zijn aanwijzingen dat het virus buiten de gastheer gevoelig is voor hitte en zonlicht. Onder koude condities in het laboratorium kan het virus voor langere tijd infectieus blijven (3).

Symptomen van infectie zijn oedeem van de kop, de oogleden, en van de genitaliën. De eetlust blijft meestal goed tot kort voor de dood. Ontsteking van de vetklieren van het ooglid en bij de wimpers (purulente blepharconjunctivitis) is een constant symptoom, en geeft aanleiding tot de typische blindheid bij konijnen. Bij de meer chronische vorm ontstaan na enkele dagen oedemateuze gezwellen (pseudo-tumoren) vooral op de oren, neus en poten. Deze vorm kan spontaan genezen, terwijl andere varianten van het *Myxomavirus* zeer dodelijk kunnen zijn (5; 24). Tegen het virus kan

gevaccineerd worden. Op basis van vooral het enzoötische karakter is de COGEM van mening dat het *Myxomavirus* ingedeeld kan worden als een pathogeniteitsklasse 2 virus.

Newcastle disease virus (NDV)

Pseudovogelpest, oftewel *Newcastle disease*, is een niet-enzoötische ziekte van pluimvee veroorzaakt door virulente (velogene) stammen van aviair *Paramyxovirus* type 1 (genus *Rubulavirus*, familie *Paramyxoviridae*) (4; 5). Vele soorten vogels, waaronder kippen, zijn gastheer voor het virus. Papegaaien kunnen het virus lange tijd bij zich dragen. De morbiditeit en mortaliteit variëren tussen soorten en tussen virusstammen. Velogene *Paramyxovirus* type 1 stammen kunnen ernstige ziekte veroorzaken gepaard gaande met grote sterfte. Het meest vatbaar voor NDV zijn kippen, terwijl eenden en ganzen minder vatbaar zijn. De symptomen zijn vooral ademhalings- en zenuwstoornissen en zwellingen van het weefsel rond de ogen en in de nek. Het virus wordt overgedragen door direct contact met uitwerpselen van geïnfecteerde vogels, maar ook door besmet voer en strooisel, water, kleding, transportmiddelen en pluimveeproducten. Vooral in faeces kan het virus voor langere tijd infectieus blijven (3). Besmette dieren kunnen al virus uitscheiden voordat de dieren ziekteverschijnselen vertonen. Momenteel worden de risico's beperkt doordat een groot deel van de pluimveestapel beschermd wordt door vaccinatie, maar dit biedt geen volledige garantie om de ziekte te voorkomen (8; 25). De COGEM acht derhalve een indeling in pathogeniteitsklasse 3 gerechtvaardigd.

Peste des Petits Ruminants Virus (PPRV)

Peste des Petits Ruminants is een ziekte van kleine herkauwers veroorzaakt door een *Morbillivirus*, familie *Paramyxoviridae* (4; 5). PPRV komt voor in Afrika en oostwaarts tot in India. In gebieden waar de ziekte niet voorkomt, wordt zo'n negentig procent van de dieren ziek, gepaard gaand met een mortaliteit van 50-80% (4; 5). Schapen en vooral geiten zijn gastheren voor PPRV, maar ook runderen en varkens kunnen geïnfecteerd raken, waarbij de infecties subklinisch verlopen. Transmissie van het virus vindt plaats door direct contact via lichaamsvocht, zoals tranen en slijm. Verspreiding van het virus door de mens via bijvoorbeeld besmette kleding of schoeisel is onwaarschijnlijk. Buiten de gastheer kan het virus voor langere tijd infectieus blijven in bevroren weefsel (3).

De symptomen van de acute vorm zijn koorts, ademhalingsproblemen, ernstige diarree, uitdroging, hypothermie gevolgd door de dood binnen 5-10 dagen. Er is een vaccin tegen het virus, maar in Europa worden schapen en geiten niet ingeënt (25). Mede gezien het feit dat dit virus een ernstige ziekte

kan veroorzaken acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 3 gerechtvaardigd.

Pseudorabiesvirus (PRV)

Pseudorabiesvirus, ook wel *Aujesky's disease virus* genoemd, is een belangrijke ziekte bij varkens welke veroorzaakt wordt door een alpha-herpesvirus (4; 5). Het ziektebeeld bij varkens wisselt. Symptomen zijn onder andere koorts, niezen, hoesten en zenuwtrekken. In een besmette veestapel kan het virus de voortplanting van de groep aantasten. Vooral bij jonge biggen zijn vatbaar voor het virus waarbij de mortaliteit hoog is. Bij oudere biggen verloopt de infectie daarentegen meestal subklinisch. Infectie van drachtige dieren resulteert in infectie van de biggen in de uterus met de dood van de foeten tot gevolg. Het virus kan voor lange tijd verborgen blijven in ganglioncellen van varkens en kan gereactiveerd worden waarbij weer virusuitscheiding optreedt. Transmissie van het virus kan optreden bij direct en indirect contact, zoals door mensen, kleding, voertuigen en hulpmiddelen. Het virus kan zich aërogeen verspreiden over een afstand van meerdere kilometers en kan buiten de gastheer gedurende een aantal dagen onder normale omstandigheden infectieus blijven (4; 5). Acute uitbraken vinden plaats wanneer virulente stammen van het virus niet-gevaccineerde vatbare dieren infecteren. Het varken is de belangrijkste gastheer, maar honden, katten en runderen kunnen bijvoorbeeld ook geïnfecteerd raken en hieraan sterven ("mad itch"). PRV heeft een wereldwijde verspreiding, maar is in verschillende landen uitgeroeid.

In Nederland wordt verplicht gevaccineerd tegen PRV met een markervaccin (25). Meer dan 99% van de bedrijven is gecertificeerd PRV-vrij (7). Op de resterende bedrijven is waarschijnlijk geen virus meer aanwezig, maar dit heeft nog officiële bevestiging. De vaccinaties worden momenteel nog voortgezet vanwege de mogelijkheid van virusimport uit één van de buurlanden. Inmiddels zijn verscheidene regio's in Duitsland, waaronder Schleswig-Holstein officieel vrij van Aujesky virus (status 10). Wanneer in Nederland besloten wordt te stoppen met de vaccinatie en gedurende een jaar na dato geen nieuwe uitbraken geconstateerd zijn, kan ook Nederland de status 10 aanvragen. Nederland is nog niet officieel *Pseudorabiesvirus*-vrij en er wordt nog verplicht gevaccineerd tegen het virus (7). Aangezien in Nederland een immunologisch resistente populatie aanwezig is, zal *Pseudorabiesvirus* zich niet snel kunnen verspreiden. Derhalve acht de COGEM een indeling in pathogeniteitsklasse 2 gerechtvaardigd. Indien de natuurlijke gastheer van het virus niet meer immuun is tegen het *Pseudorabiesvirus*, bijvoorbeeld als gevolg van het opheffen van de vaccinaties, acht de COGEM een heroverweging van de indeling noodzakelijk.

Runderpestvirus (RPV)

Het *Runderpestvirus* behoort tot de familie *Paramyxoviridae*, genus *Morbillivirus* (4; 5). Virulente stammen van RPV leiden tot hoge morbiditeit gepaard gaand met een hoge mortaliteit. Gastheren zijn runderen, buffels, varkens en wilde antilopen. Bij gevoelige runderen verloopt de infectie acuut en fataal. De symptomen zijn depressie, anorexia, koorts, diarree en bloedingen. Runderpest heeft in het verleden de rundveestapels van Europa en Afrika bij herhaling sterk aangetast. In bloed, weefsels, urine en uitwerpselen is het virus terug te vinden. Virusuitscheiding vindt al plaats voordat de dieren ziekteverschijnselen vertonen. Het virus wordt overgedragen door direct en indirect intensief contact. Er zijn geen virusdragers bekend. Buiten de gastheer kan het virus slecht overleven (3; 25). In Europa is runderpest in de laatste decennia van de 19^e eeuw door sanitaire maatregelen uitgeroeid. Runderpest komt nog wel in het Middenoosten en Azië voor. Er bestaan vaccins tegen runderpest, maar deze zijn in Nederland niet beschikbaar (25). De COGEM acht een indeling van dit exotisch virus in pathogeniteitsklasse 3 gerechtvaardigd.

Vesiculair exantheemvirus (VESV)

VESV oftewel *Vesicular exanthema of swine virus* behoort tot de calicivirussen waarvan 13 serotypen bekend zijn (4; 5). Het VESV veroorzaakt een ziekte bij varkens die verschilt van het *Mond- en Klauwzeervirus* (MKZV) en van het *Vesiculaire varkensziektevirus* (SVDV). Het ziektebeeld zou verward kunnen worden met de ziektebeelden MKZ en SVD. De infectie verloopt met blaarvorming aan poten en snuit en is alleen door laboratoriumtesten te identificeren. Het virus veroorzaakte in het verleden talrijke ziektegevallen in de Verenigde Staten. De laatste VESV uitbraak in de Verenigde Staten dateert van eind 1959 (3). Nadien is het VESV niet meer waargenomen in de wereld, met uitzondering van de Stille Oceaan waar het virus circuleert bij robachtigen (6).

Transmissie van het virus trad tijdens de laatste uitbraak op door het voeren van besmet dierlijk afval aan varkens en via indirect contact met bijvoorbeeld besmet schoeisel. Het virus had destijds een hoge verspreidingsgraad onder de varkens. De mortaliteit is laag, maar biggen zijn veel gevoeliger voor het virus dan volwassen varkens. Gezien het gegeven dat er de laatste decennia geen uitbraken bij varkens zijn waargenomen is er relatief weinig onderzoek naar het virus gedaan.

De COGEM adviseert om dit virus, mede op grond van de lage infectieusiteit en lage mortaliteit, in te schalen in pathogeniteitsklasse 2.

Vesiculaire varkensziektevirus (SVDV)

SVDV oftewel *Swine vesicular disease virus* behoort tot het genus *Enterovirus*, familie *Picornaviridae* (4; 5). Het virus veroorzaakt een zeer besmettelijke

ziekte bij varkens. De morbiditeit kan hoog zijn, maar de ziekte is niet dodelijk. Alleen varkens zijn gastheren, maar laboratoriumpersoneel kan ook drager zijn. Bij mensen is beschreven dat het virus koorts, spierpijn, buikpijn of meningitis kan veroorzaken. Het SVDV is antigeen verwant met het humane *Coxsackie B5 virus*, wat - bij enkele laboratoriummedewerkers gesignaleerde - titerstijgingen moeilijk interpreteerbaar maakt. De symptomen van SVDV lijken zeer sterk op MKZV, zoals blaarvorming in de mondholte en aan lippen, snuit en klauwen. Differentiatie is alleen mogelijk met laboratoriumonderzoek. Het virus verspreidt zich via uitwerpselen van geïnfecteerde varkens, maar ook door direct contact met huidwonden. Het virus kan gedurende lange tijd uitgescheiden worden en het blijft in het milieu lang infectieus (3). Personen, besmette kleding, dierlijke producten, transportmiddelen en dierverblijven kunnen de besmetting overbrengen (20). Het virus is erg stabiel en laboratoriumpersoneel dient met het virus om te gaan net zoals met microbiologisch besmet materiaal dat het potentieel heeft om mensen te kunnen infecteren. In diverse Europese landen zijn er uitbraken van de ziekte geweest. Voor het laatst is de ziekte in 2004 in Portugal en Italië geconstateerd. Tegen het virus is geen vaccin voorhanden (3; 25). De COGEM is van mening dat het *Vesiculair varkensvirus* voldoet aan de criteria voor pathogeniteitsklasse 3 virussen en derhalve hierin ingedeeld dient te worden.

Viraal hemorrhagisch syndroom van konijnen (RHDV)

Deze ziekte die voorkomt bij Europese konijnen (*Oryctolagus cuniculus*) en staat ook bekend onder de naam *Rabbit Hemorrhagic Disease Virus* (RHDV). Het virus behoort tot de familie van de *Caliciviridae*, genus *Lagovirus* (5; 23). De ziekte is in Nederland voor het eerst gerapporteerd in 1990 en komt sindsdien enzoötisch voor. RHDV is een ziekte die alleen bij Europese konijnen (*Oryctolagus cuniculus*) voorkomt. Het virus wordt verspreid door direct contact van konijn op konijn door lichaamsvocht en uitwerpselen. Verspreiding kan ook indirect plaatsvinden door besmet gras, stekende insecten of door besmette kleding en schoeisel. Tamme konijnen worden vaak besmet door contact met mensen. Buiten de gastheer kan het virus op bijvoorbeeld kleding tot drie maanden infectieus blijven. De incubatietijd van de ziekte is ongeveer twee dagen, waarna inwendige bloedingen ontstaan. Deze bloedingen leiden tot ontsteking van de lever en milt, en bloed in de longen met vaak de dood tot gevolg. Voor tamme konijnen is inmiddels een vaccin ontwikkeld. Gezien bovenstaande argumenten is de COGEM van mening dat dit enzoötische virus ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

Vogelgriepvirus (FPV)

Vogelgriep (fowlplague) is een ziekte van pluimvee, met name kippen en kalkoenen, veroorzaakt door virulente aviaire stammen van *Influenza A virus*, genus *Influenzavirus*, familie *Orthomyxoviridae* (4; 5). Er is een groot aantal antigeen verschillende stammen. Tot op heden behoren alle virulente, vogelgriep veroorzakende, stammen bij pluimvee tot de subtypes H5 of H7. Anderzijds zijn de meeste H5 of H7 isolaten uit pluimvee weinig virulent. Weinig virulente stammen kunnen echter in korte tijd muteren tot virulente stammen, waarvan recentelijk duidelijk geworden is dat sommige stammen ook mensen kunnen infecteren (9; 10; 11; 12). Het virus is erg besmettelijk en komt voor bij allerlei vogelsoorten. Vooral watervogels vormen een reservoir voor het virus. Virulent virus veroorzaakt massale sterfte onder kippen en kalkoenen. De symptomen zijn o.a. lusteloosheid, sterk gereduceerde voeropname, diarree, verlies van eierproductie, zwellingen in het kopgebied en bloedingen. Het virus verspreidt zich door direct contact met uitwerpselen van besmette vogels, besmet voedsel, water, kleding, verpakkingsmateriaal, transportmiddelen, pluimveeproducten, veren en rondvliegende vogels. Aerogene transmissie is geen belangrijke vorm van verspreiding van het virus (5; 10). Buiten de gastheer kan het virus in faeces of water enkele dagen of weken infectieus blijven (5). Vaccinatie is mogelijk, maar het vaccin moet een hoge mate van specificiteit hebben voor het betreffende virus.

Het *Vogelgriepvirus* en andere hoog pathogene aviaire stammen van *Orthomyxoviridae* kunnen een ernstige ziekte veroorzaken die ook verspreid kan worden door mensen. De COGEM heeft eerder geadviseerd (CGM/040326-03) dat hoog pathogene aviaire stammen van *Orthomyxoviridae*, als ook alle influenza A virussen, ingedeeld dienen te worden in pathogeniteitsklasse 3 (13). De COGEM adviseert voorts een beoordeling per geval voor alle aanvragen betreffende *Influenza A virus*, waarbij aanvullende voorschriften gesteld kunnen worden zoals adembescherming, vaccinatie en toepassing van antivirale middelen (13).

Concluderend is de COGEM van mening dat met de indeling in een van de pathogeniteitsklassen van de bovengenoemde dierpathogene virussen de veiligheid voor het milieu gewaarborgd is. Een overzicht van de pathogeniteitsklasse indeling is weergegeven in tabel II.

Tabel II Indeling in pathogeniteitsklasse van de in hoofdstuk 3 genoemde virussen

Dierpathogeen virus	Pathogeniteitsklasse
<i>Afrikaanse paardenpestvirus</i>	2
<i>Afrikaanse varkenspestvirus</i>	4
<i>Bluetongue Virus</i> ³	2
<i>Geiten- en Schapenpokkenvirus</i>	3
<i>Klassieke varkenspestvirus</i>	4
<i>Lumpy skin disease virus</i>	3
<i>Mond- en klauwzeervirus</i>	4
<i>Myxomavirus</i>	2
<i>Newcastle disease virus</i>	3
<i>Peste des Petits Ruminants Virus</i>	3
<i>Pseudorabiesvirus</i> ¹	2
<i>Runderpestvirus</i>	3
<i>Vesiculair exantheemvirus</i>	2
<i>Vesiculaire varkensziektevirus</i>	3
<i>Viraal hemorrhagisch syndroom van konijnen</i>	2
<i>Vogelgriepvirus</i> ²	3

¹ Indien het Pseudorabiesvirus in Nederland uitgeroeid is en er niet meer gevaccineerd wordt, zal het virus zich bij herintroductie in een immunologisch naïeve populatie snel verspreiden. Heroverweging van de indeling is in een dergelijke situatie volgens de COGEM noodzakelijk.

² Het *Vogelgriepvirus* is op basis van het zoönotisch karakter in het verleden door de COGEM ingedeeld (CGM/040326-03).

³ De indeling dient heroverwogen te worden indien de verspreidingsgebieden van vectoren (*Culicoides spp.*) en virussen zich gaan uitbreiden, bijvoorbeeld als gevolg van klimaatverandering.

Referenties

1. Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze Regeling (1998).
2. World Health Organization (WHO), Laboratory biosafety manual. Second edition, revised (2003), no. WHO/CDS/CSR/LYO/2003.4
3. Office International des Epizooties oftewel de wereldorganisatie voor diergezondheid (20 september 2005). Internet: www.oie.int/eng/maladies/en_classification.htm
4. Knipe, M. D. and Howley, P. M. (2001). Fields Virology. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
5. Van Regenmortel, M. H. V. (2000). Seventh report of the international committee on taxonomy of viruses. Academic Press, San Diego.
6. Smith, A. W., Skilling, D. E., Dardiri, A. H., and Latham, A. B. (1980). Calicivirus pathogenic for swine: a new serotype isolated from opaleye Girella nigricans, an ocean fish. *Science* **209**, blz. 940-1
7. Elbers, A. R., Braamskamp, J., Dekkers, L. J., Voets, R., Duinhof, T., Hunneman, W. A., and Stegeman, J. A. (2000). Aujeszky's disease virus eradication campaign successfully heading for last stage in The Netherlands. *Vet Q* **22**, blz. 103-7
8. Seal, B. S., King, D. J., and Sellers, H. S. (2000). The avian response to Newcastle disease virus. *Dev Comp Immunol* **24**, blz. 257-68
9. Brown, E. G. (2000). Influenza virus genetics. *Biomed Pharmacother* **54**, blz. 196-209
10. Zhou, N. N., Senne, D. A., Landgraf, J. S., Swenson, S. L., Erickson, G., Rossow, K., Liu, L., Yoon, K., Krauss, S., and Webster, R. G. (1999). Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in American pigs. *J Virol* **73**, blz. 8851-6
11. Koopmans, M., Wilbrink, B., Conyn, M., Natrop, G., van der Nat, H., Vennema, H., Meijer, A., van Steenbergen, J., Fouchier, R., Osterhaus, A., and Bosman, A. (2004). Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* **363**, blz. 587-93
12. Claas, E. C., Osterhaus, A. D., van Beek, R., De Jong, J. C., Rimmelzwaan, G. F., Senne, D. A., Krauss, S., Shortridge, K. F., and Webster, R. G. (1998). Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* **351**, blz. 472-7
13. COGEM advies CGM/040326-03, Influenza A virussen.
14. Paton, D. J. and Greiser-Wilke, I. (2003). Classical swine fever--an update. *Res Vet Sci* **75**, blz. 169-78

15. Davies, G. (2002). Foot and mouth disease. *Res Vet Sci* **73**, blz. 195-9
16. Kleiboeker, S. B. and Scoles, G. A. (2001). Pathogenesis of African swine fever virus in *Ornithodoros* ticks. *Anim Health Res Rev* **2**, blz. 121-8
17. Mellor, P. S. and Wittmann, E. J. (2002). Bluetongue virus in the Mediterranean Basin 1998-2001. *Vet J* **164**, blz. 20-37
18. Mellor, P. S. and Boorman, J. (1995). The transmission and geographical spread of African horse sickness and bluetongue viruses. *Ann Trop Med Parasitol* **89**, blz. 1-15
19. Mellor, P. S. and Hamblin, C. (2004). African horse sickness. *Vet Res* **35**, blz. 445-66
20. Escribano-Romero, E., Jimenez-Clavero, M. A., and Ley, V. (2000). Swine vesicular disease virus. Pathology of the disease and molecular characteristics of the virion. *Anim Health Res Rev* **1**, blz. 119-26
21. Rao, T. V. and Bandyopadhyay, S. K. (2000). A comprehensive review of goat pox and sheep pox and their diagnosis. *Anim Health Res Rev* **1**, blz. 127-36
22. Tulman, E. R., Afonso, C. L., Lu, Z., Zsak, L., Sur, J. H., Sandybaev, N. T., Kerembekova, U. Z., Zaitsev, V. L., Kutish, G. F., and Rock, D. L. (2002). The genomes of sheeppox and goatpox viruses. *J Virol* **76**, blz. 6054-61
23. Thiel, H. J. and König, M. (1999). Caliciviruses: an overview. *Vet Microbiol* **69**, blz. 55-62
24. Kerr, P. J. and Best, S. M. (1998). Myxoma virus in rabbits. *Rev Sci Tech* **17**, blz. 256-68
25. Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Dossier Diergezondheid. Internet: www.minlnv.nl (3 april 2006).

Bijlage 1: Classificatie voor laboratoriumactiviteiten met dierpathogenen volgens het OIE

De OIE (3) heeft voor laboratoriumactiviteiten met dierpathogenen een viertal klassen opgesteld voor de indeling van de dierpathogenen (International Animal Health Code 2002, hoofdstuk 1.4.6). Onderstaande tekst is de letterlijke weergave van artikel 1.4.6.4 van de criteria voor de indeling van de klassen:

Animal pathogens should be categorized on the risk they pose to animal health, should they be introduced into a country or accidentally released from a laboratory. In categorizing pathogens into four groups according to containment requirements, the following factors should be taken into account: the organism's pathogenicity, the biohazard it presents, its ability to spread, the economic aspects and the availability of prophylactic and therapeutic treatments.

Some pathogens need to be transmitted by specific vectors or require intermediate hosts to complete their life cycles before they can infect animals and cause disease. In countries where such vectors or intermediate hosts do not occur, or where climatic or environmental factors mitigate against their survival, the pathogen poses a lower risk to animal health than in countries where such vectors or intermediate hosts occur naturally or could survive.

When categorizing animal pathogens into specific groups, the following criteria should be taken into account:

Group 1 animal pathogens

Disease producing organisms which are enzootic but not subject to official control.

Group 2 animal pathogens

Disease producing organisms which are either exotic or enzootic but subject to official control and which have a low risk of spread from the laboratory.

- i) They do not depend on vectors or intermediate hosts for transmission.*
- ii) There is a very limited or no transmission between different animal species.*
- iii) Geographical spread if released from the laboratory is limited.*
- iv) Direct animal to animal transmission is relatively limited.*
- v) The need to confine diseased or infected non-diseased animals is minimal.*
- vi) The disease is of limited economic and/or clinical significance.*

Group 3 animal pathogens

Disease producing organisms which are either exotic or enzootic but subject to official control and which have a moderate risk of spread from the laboratory.

- i) They may depend on vectors or intermediate hosts for transmission.*
- ii) Transmission between different animal species may readily occur.*
- iii) Geographical spread if released from the laboratory is moderate.*
- iv) Direct animal to animal transmission occurs relatively easily.*
- v) The statutory confinement of diseased, infected and in-contact animals is necessary.*
- vi) The disease is of severe economic and/or clinical significance.*
- vii) Prophylactic and/or therapeutic treatments are not readily available or of limited benefit.*

Group 4 animal pathogens

Disease producing organisms which are either exotic or enzootic but subject to official control and which have a high risk of spread from the laboratory.

- i) They may depend on vectors or intermediate hosts for transmission.*
- ii) Transmission between different animal species may occur very readily.*
- iii) Geographical spread if released from the laboratory is widespread.*
- iv) Direct animal to animal transmission occurs very easily.*
- v) The statutory confinement of diseased, infected and in-contact animals is necessary.*
- vi) The statutory control of animal movements over a wide area is necessary.*
- Vii The disease is of extremely severe economic and/or clinical significance.*
- viii) No satisfactory prophylactic and/or therapeutic treatments are available."*

Bijlage 2: Internationale classificatie van een aantal maatschappelijk belangrijke dierpathogene virussen

In onderstaande tabel is de classificatie van dierpathogene virussen in enkele Europese landen weergegeven. De onderliggende criteria zijn veelal niet enkel gericht op milieurisico's, maar hebben voornamelijk betrekking op sociaal-economische aspecten en regelgeving ten aanzien van import. De indruk wordt gewekt dat de onderstaande indeling vooral gericht is op de praktijksituatie bij het houden van landbouwhuisdieren waarbij hoofdzakelijk overwegingen van ziektebestrijding een rol spelen.

Dierpathoegen	Dui	Bel	Eng	Zwi	Ita
<i>Afrikaanse paardenpestvirus</i>	3	3	3	3	4
<i>Afrikaanse varkenspestvirus</i>	4	4	4	4	4
<i>Bluetongue Virus</i>	3	4	3	3	3
<i>Geiten- en Schapenpokkenvirus</i>	nb	3	3	3	3
<i>Klassieke varkenspestvirus</i>	2	4	3	nb	3
<i>Konijnen hemorrhagisch virus</i>	2	3	2	2	nb
<i>Lumpy skin disease virus</i>	2	3	3	3	3
<i>Mond- en klauwzeervirus</i>	4	4	4	4	4
<i>Myxomavirus</i>	2	3	2	2	nb
<i>Newcastle disease virus</i>	2	3	4	3	3
<i>Peste des Petits Ruminants Virus</i>	4	4	4	4	4
<i>Pseudorabiesvirus</i>	2	2	2	2	3
<i>Runderpestvirus</i>	4	3	4	4	4
<i>Vesiculair exantheemvirus</i>	3	3	3	3	2
<i>Vesiculaire varkensziektevirus</i>	2	3	4	4	3
<i>Vogelgriepvirus</i>	2	3	4	nb	3

¹ Classificatie van Dui = Duitsland, Bel = België, Eng = Engeland, Zwi = Zwitserland, Ita = Italië ² nb = niet bekend

De Duitse classificatie is afkomstig van de lijst (versie 1 april 2001) van de Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (Bron: <http://194.95.226.234/GENTEC/ZKBS/ORGLISTE/ORGANISMEN-LISTE.PDF> 20-08-2005). De Belgische classificatie is afkomstig van de lijst van de Belgian Biosafety Server (Bron: <http://www.biosafety.be> 20-08-2005). De classificatielijst van Engeland is een versie uit 2000 die samengesteld is door de Advisory

Committee on Dangerous Pathogens (ADCP). De criteria wijken enigszins af van de andere landen aangezien de classificatie van de MAFF (Ministry of Agriculture Fisheries and Food) gehanteerd wordt. Dit wil zeggen dat voor deze pathogenen een importlicentie nodig is waaraan diverse eisen gesteld worden (Bron: <http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/acdp/index.htm> 20-08-2005). Classificatie van Zwitserland is afkomstig van de Swiss Interdisciplinary Committee for Biosafety in Research and Technology (SKBS) (Bron: <http://www.bag.admin.ch/biosafety/melden/virenv1.pdf> 20-08-2005).