

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Dhr. J.J. Atsma
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 23 november 2010
KENMERK CGM/101123-01
ONDERWERP Advies classificatie en inschaling *Streptococcus suis*

Geachte mijnheer Atsma,

Naar aanleiding van de adviesvraag betreffende het dossier "Isolering, karakterisering en expressie van genen die betrokken zijn bij de synthese van virulentie van *Streptococcus suis* type 2", ingediend door het Centraal Veterinair Instituut van het Wageningen Universiteit- en Research-centrum, adviseert de COGEM als volgt.

Samenvatting

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van *Streptococcus suis*. Tevens is zij verzocht advies uit te brengen over het inperkingsniveau waarop werkzaamheden met genetisch gemodificeerd *S. suis* (gg-*S. suis*) ingeschaald dienen te worden.

S. suis is een varkenspathogeen dat bij biggen hersenvliesontsteking en fatale bloedvergiftiging kan veroorzaken. De bacterie heeft een zoönotisch karakter en kan bij humane infecties tot gelijksoortige ziektebeelden leiden. Van nature vindt humane besmetting met *S. suis* plaats via de beschadigde huid maar orale en/of respiratoire besmetting kan niet uitgesloten worden. Overdracht van *S. suis* vindt plaats door intensief of direct contact met *S. suis* besmette varkens of varkensproducten. Daarnaast kan *S. suis* zich door middel van 'versleping' verspreiden. Aerogene transmissie van mens naar mens is nog nooit waargenomen. De infectie is goed met antibiotica te bestrijden. Op basis van de hierboven genoemde eigenschappen adviseert de COGEM *S. suis* te classificeren als een klasse 2 pathogeen.

De COGEM adviseert *in vitro* werkzaamheden met gg-*S. suis* onder ML-II inperking en *in vivo* handelingen met varkens (biggen) in associatie met gg-*S. suis* onder DM-II inperking uit te voeren. Daarbij adviseert de COGEM enkele aanvullende voorschriften in acht te nemen.

Bij toepassing van bovengenoemde fysische inperkingsniveau's en naleving van de aanvullende voorschriften, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij de voorgenoemde werkzaamheden met gg-*S. suis* verwaarloosbaar klein.

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

Hoogachtend,



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

Voorzitter COGEM

c.c. Dr. I. van der Leij
Drs. H.P. de Wijs

Classificatie en inschaling werkzaamheden *Streptococcus suis*

COGEM advies CGM/101123-01

Inleiding

De COGEM is door het ministerie van Infrastructuur en Milieu gevraagd om de pathogeniteitsclassificatie van de bacterie *Streptococcus suis* te heroverwegen. Daarnaast is de COGEM gevraagd advies uit te brengen over een wijziging van de vergunning getiteld "Isolering, karakterisering en expressie van genen die betrokken zijn bij de synthese van virulentie van *Streptococcus suis* type 2" (IG 97-242). Het verzoek tot wijziging is ingediend door de Stichting Dienst Landbouwkundig Onderzoek, Centraal Veterinair Instituut van het Wageningen Universiteit- en Research-centrum. De COGEM heeft nog niet eerder advies uitgebracht met betrekking tot werkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-) *S. suis*.

Pathogeniteitsklassen

Onder de Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo) worden micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen.¹ Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse. De pathogeniteitsklassen 2 en 3 worden als volgt gedefinieerd:

- Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat, alsmede een micro-organisme dat bij planten of dieren ziekte kan veroorzaken.
- Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.

Streptococcus suis

Pathogenese en virulentie

S. suis is een varkenspathogeen dat ernstige ziekte bij biggen kan veroorzaken zoals fatale bloedvergiftiging, hersenvliesontsteking en gewrichtsontsteking.^{2,3,4} *S. suis* heeft een zoönotisch karakter en kan bij de mens ernstige systemische infecties veroorzaken zoals meningitis, bloedvergiftiging, longontsteking, gewrichtsontsteking, hartklepontsteking en het 'streptococcal toxic shock-like syndrome'.^{2,3,4,7,13} Volgens de 'ARBO' regelgeving wordt *S. suis* beschouwd als een klasse 2 pathogeen.⁵ In de lijst 'Pathogene (micro) organismen en agentia', verbonden aan de Regeling ggo, is *S. suis* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.⁶

Van *S. suis* zijn 35 serotypes beschreven waarbij *S. suis* serotype 2 beschouwd wordt als het meest pathogene type.^{2,7} De aanvrager geeft aan dat *S. suis* in Nederland endemisch voorkomt bij varkens waarbij serotype 9 het meest geïsoleerd wordt.⁸

Humane infecties worden het meest beschreven in landen waar intensieve varkenshouderij plaatsvindt en waar de varkensdichtheid hoog is.^{2,8} Vooral in Zuid-Oost Azië is er een toename in humane infecties met *S. suis*.^{2,4} Ook in Nederland zijn infecties met *S. suis* beschreven.^{2,7,8} Inmiddels zijn wereldwijd meer dan 700 humane infecties gerapporteerd.^{2,7} Infecties kunnen met antibiotica behandeld worden. Resistentie tegen penicilline, macroliden en tetracycline is beschreven en lijkt toe te nemen.⁷

De bacterie kan het lichaam binnendringen via de slijmvliezen van de neus en de mond of via beschadigingen van de huid.^{4,7,13,14} Er zijn verschillende virulentiefactoren geïdentificeerd waaronder het MRP ('muramidase released protein') en EF ('extracellular factor').^{8,9,10,11,12,11}

Kolonisatie

Veel gezonde dieren (vee, paarden, honden, katten, herten en vogels) zijn gekoloniseerd met *S. suis*.^{3,4,7,13} Dragerschap in varkenskoppels kan variëren van 0 tot 100%.¹⁶ Bij gezonde varkens kunnen de tonsillen, neusholtes, bovenste luchtwegen, geslachtsorganen, het spijsverteringskanaal en de huid met verschillende serotypes *S. suis* gekoloniseerd zijn.^{7,8} *S. suis* kan zich in het maagdarmkanaal vermeerderen en via faeces uitgescheiden worden.^{8,13}

Dragerschap bij de mens is geassocieerd met beroepsmatig contact met varkens of varkensproducten (varkensboeren, slachthuispersoneel).^{2,7} Afgezien van specifieke beroepsgroepen is over dragerschap bij de mens weinig bekend maar deze wordt verondersteld zeldzaam te zijn.¹⁴ In een studie naar dragerschap in Duitsland, waar een 'hoog risicogroep' (N=132 personen) met een 'laag risicogroep' (N=130 personen) werd vergeleken, bleek dragerschap respectievelijk 5,3% en 0% te bedragen.¹⁵

Transmissie

Tussen varkens onderling wordt *S. suis* via direct (neus)contact of via direct contact met uitwerpselen (faecaal-orale route) overgedragen.¹³ Van nature wordt *S. suis* niet via aerosolen verspreid, maar in één experimentele studie is aerogene transmissie tussen varkens onderling wel mogelijk gebleken.¹⁶ Gedurende deze studie was direct fysiek contact tussen geïnfecteerde (N=12) en niet geïnfecteerde biggen (N=16) niet mogelijk en bedroeg de minimale afstand tussen de kooien 40 cm.

Overdracht van *S. suis* van varkens naar mensen vindt plaats door intensief of direct contact met besmette varkens of varkensproducten (karkassen, bloed, vlees), bijvoorbeeld bij varkensboeren of slaggers.^{2,4,7,13,16} Incidenteel zijn voedselinfecties met onvoldoende gekookt besmet varkensvlees waargenomen.^{2,13} Aerogene transmissie van varken naar mens wordt hoogst onwaarschijnlijk geacht^{4,7} maar kan niet geheel uitgesloten worden. In Nederland worden geen speciale inperkende voorzorgsmaatregelen genomen bij standaard diagnostische laboratorium werkzaamheden met *S. suis* of bij secties, verricht op met *S. suis* geïnfecteerde varkens.

Contact en aerogene transmissie van mens naar mens is nog nooit waargenomen. Tijdens een grote uitbraak van *S. suis* in Zuid-Oost China ontwikkelden mensen die in nauw contact waren geweest met geïnfecteerde zieke personen maar zelf geen contact hadden gehad met besmette varkens (familieleden, burens), geen infectie.⁴

S. suis kan goed overleven in mest en urine en is aangetoond in drinkwater, stof, mest, voer, de voertrog, kleding en op vliegen.^{8,14} *S. suis* kan zich door middel van ‘versleping’, via zogenaamde ‘fomites’ zoals schoeisel, kleding en apparatuur, verspreiden.^{13,14}

Werkzaamheden met gg-*S. suis*

De aanvrager is in het bezit van een vergunning voor werkzaamheden met gg-*S. suis* al dan niet in associatie met varkens (biggen). Hierbij is *S. suis* getransformeerd met *S. suis* genomisch DNA coderend voor virulentie factoren zoals MRP en EF eiwitten. De *in vitro* werkzaamheden zijn op dit moment vergund onder ML-II inperking zonder aanvullende voorschriften. De *in vivo* werkzaamheden zijn vergund onder DM-III inperking met aanvullende voorschriften. Deze voorschriften bestaan uit het dragen van mond- en neuskapje (P2 of hogere specificatie) en het dragen van passende en beschermende kleding die na afloop van de werkzaamheden in de ruimte achtergelaten worden. In onderhavig wijzigingsverzoek vraagt de aanvrager de *in vivo* werkzaamheden op DM-II inperkingniveau uit te mogen voeren, waarbij dezelfde aanvullende voorschriften in acht genomen zullen worden.

Overwegingen en advies

Pathogeniteit van S. suis

S. suis kan ernstige ziekte veroorzaken bij mens en dier. De bacterie wordt overgedragen door intensief of direct contact met besmette varkens of varkensproducten. Transmissie van mens tot mens dan wel aerogene transmissie van varken naar mens is nog nooit waargenomen en wordt hoogst onwaarschijnlijk geacht. Effectieve profylaxe, behandeling en bestrijding is voor handen. De COGEM heeft geen reden om de pathogeniteitsklasse van *S. suis* te herzien en adviseert de bacterie in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Inschaling gg- S. suis, in vitro werkzaamheden

Bij onderhavige vergunning worden handelingen verricht met gg-*S. suis* stammen waarin *S. suis* virulentie factoren gekloneerd zijn. Uit de Regeling ggo volgt dat *in vitro* ggo werkzaamheden met micro-organismen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, uitgevoerd dienen te worden onder ML-II inperking.¹

Van nature vindt besmetting met *S. suis* bij de mens plaats via de beschadigde huid maar orale en/of respiratoire besmetting kan niet uitgesloten worden. Gezien de mogelijkheid op het ontstaan van eventuele spetters tijdens de *in vitro* handelingen met gg-*S. suis*, en gezien de mogelijk hoge concentraties gg-*S. suis* waarmee gewerkt wordt, is besmetting via de oraal en/of respiratoire route niet geheel uit te sluiten. Om deze besmetting van en ‘versleping’ door de medewerker te voorkomen, adviseert de COGEM alle open handelingen met gg-*S. suis* uit te voeren in een klasse-II veiligheidskabinet. Aanvullend adviseert de COGEM tijdens deze handelingen handschoenen tot over de mouw van de werkkleding te dragen om infecties via beschadigingen van de huid te voorkomen. Bij naleving van bovenstaande inperkende maatregelen acht de COGEM de risico’s voor mens en milieu bij *in vitro* werkzaamheden met gg-*S. suis* verwaarloosbaar klein.

Inshaling gg- S. suis, in vivo werkzaamheden

Uit de Regeling ggo volgt dat *in vivo* ggo werkzaamheden met micro-organismen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, uitgevoerd dienen te worden onder DM-II inperking.¹

Overdracht van gg-*S. suis* vindt plaats via direct contact met gg-*S. suis* besmette varkens of varkensproducten, of met gg-*S. suis* besmette voorwerpen. Om verspreiding van gg-*S. suis* door versleping via de medewerker te voorkomen, adviseert de COGEM de medewerker binnen het DM-II verblijf passende beschermende werkkleding en schoeisel te dragen. Kleding en schoeisel dienen na afloop van de werkzaamheden achter te blijven in de werkruimte. Tevens adviseert de COGEM de medewerker handschoenen tot over de mouw van de werkkleding te laten dragen om infecties via beschadigingen van de huid te voorkomen.

(Gg-)*S. suis* kan het maag-darmkanaal van varkens koloniseren en via faeces uitgescheiden worden. (Gg-) *S. suis* kan overleven in urine en mest. Om verspreiding via urine en mest te voorkomen adviseert de COGEM alle door de varkens geproduceerde lichaamssecreten, inclusief ontlasting en urine, en alle daarmee in aanraking gekomen voorwerpen, te verzamelen in breukvaste, lekdichte af te sluiten containers. Pas na inactivatie mogen de containers afgevoerd worden. Tevens dienen de met lichaamssecreten besmette (werk)oppervlakken gedesinfecteerd te worden.

De COGEM acht aerogene transmissie van gg-*S. suis* hoogst onwaarschijnlijk. Afgezien van één dierexperimentele studie is aerogene transmissie van *S. suis* tussen varkens onderling niet aangetoond. Bij de COGEM zijn humane infecties met *S. suis* ten gevolge van aerogene transmissie niet bekend. Echter, indien de medewerker en het ggo zich in dezelfde ruimte bevinden, kan de COGEM besmetting van de medewerker niet geheel uitsluiten. Daarom adviseert de COGEM de medewerker tijdens de aanwezigheid in het dierverblijf een mond- en neuskapje (met P2 of hogere specificatie) te laten dragen. De kans op directe aerogene verspreiding via aerosolen vanuit het DM-II dierverblijf naar het externe milieu acht de COGEM verwaarloosbaar klein.

Samenvattend is de COGEM van mening dat, bij toepassing van ML-II en DM-II inperkingsniveau's en naleving van de hierboven genoemde aanvullende voorschriften, de risico's voor mens en milieu bij *in vitro* en met varkens (biggen) geassocieerde *in vivo* werkzaamheden met gg-*S. suis* verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. <http://bggo.rivm.nl/Paginas/doc-reg.htm> (2008). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen
2. Wertheim HFL *et al.* (2009). *Streptococcus suis*: An emerging Human pathogen. CID 2009(48): 617-625
3. Tang J *et al.* (2006). Streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus suis* serotype 2. PLoS Med. 2006(3):668-676
4. Yu H *et al.* (2006). Human *Streptococcus suis* outbreak, Sichuan, China. Emerg. Inf. Dis. 12(6): 914-920

5. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:262:0021:0045:NL:PDF> . (2000). Richtlijn 2000/54/EG betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk
6. <http://bggo.rivm.nl/Paginas/doc-ig.htm>. Lijst pathogene (micro) organismen en agentia
7. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/streptococcus_suis/basic_facts/Pages/factsheet_health_professionals.aspx?MasterPage=1
8. Van der Peet-Schwering CNC *et al.* (2008). Beheersing van *Streptococcus suis* bij gespeende biggen door managementmaatregelen. Rapport 119. Animal Sciences Group Wageningen UR
9. Wisselink HJ *et al.* (2000). Distribution of capsular types and production of muramidase-released protein (MRP) and extracellular factor (EF) of *Streptococcus suis* strains isolated from diseased pigs in seven European countries. *Vet. Mic.* 74(3): 237-248
10. Fittipaldi N *et al.* (2009). Serotype distribution and production of murimidase-released protein, extracellular factor and sulysin by field strains of *Streptococcus suis* isolated in the United states. *Vet. Mic.* 139(3-4):310-317
11. Vecht U *et al.* (1992). Virulence of *Streptococcus suis* type 2 strains in newborn germfree pigs depends on phenotype. *Infect. Immun.* 60: 550-556
12. Vecht U *et al.* (1991). Identification of two proteins associated with virulence of *Streptococcus suis* type 2. *Infect. Immun.* 59:3156-3162
13. Sriskandan S & Slater JD (2006). Invasive disease and toxic shock due to zoonotic *Streptococcus suis*: An emerging infection in the East? *PLoS Med.* 2006(3):595-597
14. Higgins & Gottschalk (2006). Streptococcal diseases. In: Diseases of swine. Eds Straw BE *et al.* Blackwell Publishing
15. Strangmann E *et al.* (2002). Septic shock caused by *Streptococcus suis*: case report and investigation of a risk group. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 205: 385-392
16. Berthelot-Hérault F *et al.* (2001). Experiential airborne transmission of *Streptococcus suis* capsular type 2 in pigs. *Vet. Mic.* 82: 69-80