



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** 18 mei 2006  
**KENMERK** CGM/060518-01  
**ONDERWERP** Aanvullende vragen op advies CGM/060329-02

Geachte heer Van Geel,

In het advies CGM/060329-02 heeft de COGEM positief geadviseerd over een voorstel tot omlaag-schaling naar MI-II inperkingsniveau van commerciële productie van een genetisch gemodificeerd influenza A vaccin in eieren (IG 05-091/01). Naar aanleiding van aanvullende vragen die door Bureau GGO gesteld zijn over dit advies adviseert de COGEM als volgt.

In het advies CGM/060309-02 wordt ingegaan op het voorstel van de aanvrager om een alternatieve broedmethode voor eieren te hanteren. In een eerder advies (CGM/050201-01) heeft de COGEM aangegeven dat geïnfecteerde eieren in een gesloten vloeistofdichte doos in een stoof bebroed dienen te worden en dat de dozen uitsluitend in een veiligheidskabinet klasse II mogen worden geopend. Daarbij dient bij eventuele breuk van een ei de gesloten doos in zijn geheel te worden geautoclaveerd.

Bij de voorgestelde alternatieve methode worden de eieren in roosters geplaatst die vervolgens in stellingen met lekdichte bodemplaten worden bebroed. Op deze wijze kunnen de eieren op de juiste temperatuur en vochtigheid gehouden worden, hetgeen in vloeistofdichte dozen niet mogelijk is. De bebroeding vindt plaats in een aangepaste MI-II ruimte met onderdruk en HEPA filtering.

Daarnaast is door de aanvrager een werkwijze beschreven over hoe om te gaan met eventuele breuk- en morsincidenten. Tijdens de productie van het virusvaccin zouden immers risico's kunnen ontstaan in geval van een incident waarbij geïnfecteerde eieren breken. Dit zou ertoe kunnen leiden dat virussen in de productieruimte terechtkomen waardoor productiemedewerkers geïnfecteerd kunnen raken en eventueel verspreiding in het milieu plaatsvindt.

Naar aanleiding van dit COGEM advies heeft Bureau GGO een tweetal aanvullende vragen gesteld. De eerste vraag luidt of het correct is dat uit het COGEM advies kan worden opgemaakt dat door de inperking van de aangepaste MI-II ruimte (onderdruk en HEPA filtering) en het hanteren van de procedures die worden gevolgd bij morsincidenten, het gebruik van vloeistofdichte dozen vervangen kan worden door bebroeding in stalen stellingen met lekdichte bodemplaten.

In haar advies CGM/060329-02 stelt de COGEM dat door de onderdruckschil die rondom de productieruimte is aangebracht en de HEPA filtering van de aan- en afvoerlucht er voldoende inperking van het virusvaccin is in geval van een incident. Daarnaast is de COGEM van mening dat het gebruik van lekdichte bodemplaten bij breuk van een grote hoeveelheid eieren voldoende inper-

king biedt en worden de opgestelde procedures en de aanvullende maatregelen in geval van morsincidenten voldoende geacht. Hieruit volgt dat de COGEM van mening is dat het voorschrift betreffende het gebruik van vloeistofdichte dozen vervangen kan worden door het voorschrift betreffende het bebroeden in stalen stellingen met lekdichte bodemplaten.

De tweede vraag van Bureau GGO heeft betrekking op de bescherming van de medewerker in geval van een incident. Ter bescherming van de medewerker en om te voorkomen dat gerecombineerde influenzavirussen in de werknemer ontstaan, acht de COGEM het noodzakelijk dat handelingen in een veiligheidskabinet van klasse II plaatsvinden en dat medewerkers een mond- en neusmasker en een beschermende bril dragen (CGM/060224-01). In geval van een incident en het opruimen van eimateriaal, dat een hoge titer infectieus materiaal bevat, heeft de COGEM geadviseerd dat het dragen van een mond- en neuskapje en een beschermende bril voldoende bescherming biedt (CGM/060329-02).

De COGEM wordt verzocht toe te lichten of bovenstaande een juiste interpretatie is van het eerder door haar gegeven advies. Zo ja, dan wordt de COGEM verzocht onderbouwd aan te geven waarom extra bescherming van de werknemer, zoals een zogenaamd 'fullface masker', bij incidenten niet noodzakelijk is. Indien het dragen van dergelijke extra beschermende middelen bij incidenten noodzakelijk blijkt, wordt de COGEM tevens verzocht aan te geven of deze middelen standaard gedragen moeten worden tijdens de werkzaamheden in de productieruimte.

Het influenzavirusvaccin waarmee de eieren geïnfecteerd worden is samengesteld uit zes gensegmenten afkomstig van de niet-pathogene influenza A virusstam A/PuertoRico/8/34. De overige twee gensegmenten coderen voor het hemagglutinine en het neuraminidase eiwit. Het HA gensegment is afkomstig uit het H5N1 influenza A virus, terwijl het NA gensegment afkomstig is van het H2N3 influenza A virus. Daarbij is de basische klievingplaats in het HA eiwit verwijderd waardoor de pathogeniteit van het influenzavirus voor mensen drastisch vermindert. De COGEM is van mening dat deze vaccinstam avirulent en sterk geattenuëerd is voor mensen (CGM/060329-02).


Bij een incident, in geval van bijvoorbeeld een breuk van een ei, zou een productiemedewerker eventueel besmet kunnen raken bij het opruimen van gemorst materiaal. Aërosolvorming na eibreuk is beperkt door de hoge viscositeit (hoog eiwitgehalte) van de inhoud van het ei. Besmetting van de ogen via direct of indirect contact van een onbeschermd productiemedewerker met bijvoorbeeld opgespat eimateriaal is volgens de COGEM echter niet ondenkbaar.

Hoewel de medewerker gevaccineerd is tegen humaan Influenza A virus kan niet met absolute zekerheid worden gesteld dat de productiemedewerker geen influenzavirus bij zich draagt. Uitgaande van een 'worst case scenario' betekent dit dat uitwisseling van genoomsegmenten tussen het recombinante en 'normaal' humane virus kan plaatsvinden. Voorwaarde is dat beide virussen zich in dezelfde cel moeten bevinden. Deze uitwisseling kan resulteren in een pathogeen humaan virus. In het ergste geval zullen de van oorsprong aviaire HA en NA segmenten terechtkomen in een humane virusstam. De COGEM verwacht niet dat een dergelijk virus hoogpathogeen zal zijn maar een toename van het replicatie- en transmissievermogen is niet geheel uit te sluiten. Dit zou mogelijk kunnen leiden tot lichte griepverschijnselen. De kans dat dit scenario optreedt acht de COGEM echter uitermate klein daar dit een opeenstapeling van bovengenoemde gebeurtenissen vereist die allen afzonderlijk een kleine kans van optreden hebben. Daarbij is de te gebruiken virusstam avirulent en sterk geattenuëerd voor mensen.

Om de medewerker te beschermen bij incidenten, waardoor in een 'worst case scenario' een hoogpathogeen influenzavirus zou kunnen ontstaan, is de COGEM van mening dat het dragen van een mond- en neuskapje (N-95 of hogere specificatie) en een beschermende bril voldoende bescherming biedt. De kans dat een medewerker met een mond- en neuskapje geïnfecteerd raakt met de avirulente vaccinstam waardoor een hoogpathogeen influenzavirus ontstaat, is volgens de COGEM verwaarloosbaar klein. Dit mede gezien de kleine kans op aërosolvorming bij breuk van een ei, de kleine kans op infectie van de medewerker met de vaccinstam, de lage pathogeniteit van de vaccinstam, de kleine kans dat een medewerker een infectie heeft met een ander influenzavirus en de kleine kans dat daarvoor uitwisseling van genoomsegmenten kan plaatsvinden. Het dragen van extra bescherming, zoals een zogenaamd 'fullface masker', zal volgens de COGEM geen verdere bijdrage leveren aan de inperking van het risico.

Met de beantwoording van deze vragen hoop ik u voldoende geïnformeerd te hebben.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal line and a small dash.

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

c.c. Dr. ir. B.P. Loos  
Dr. R.C. Zwart