

Aan de minister van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 25 juni 2009
KENMERK CGM/090625-03
ONDERWERP Advies herziening classificatie *Hepatitis C virus*

Geachte mevrouw Cramer,

Naar aanleiding van de discrepantie in de classificatie van *Hepatitis C virus* tussen de Regeling ggo en de ARBO-regelgeving, heeft de COGEM de classificatie van *Hepatitis C virus* heroverwogen en adviseert zij als volgt.

Samenvatting

De COGEM heeft de classificatie van *Hepatitis C virus* (HCV) heroverwogen. HCV is sinds 1993 in de Regeling ggo ingedeeld als een klasse 2 pathogeen. Volgens de ARBO-regelgeving is HCV een klasse 3 pathogeen. In de familie *Flaviviridae*, waartoe HCV behoort, zijn meer virussen pathogeen voor mensen, waaronder *Yellow fever virus*. Deze virussen zijn in de Regeling ggo in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld.

HCV wordt overgedragen via bloed-bloed contact. Op dit moment heeft 3% van de wereldbevolking een infectie met HCV. In Nederland wordt de prevalentie geschat op 0,3-0,4%. In 80% van de gevallen leidt infectie met HCV tot chronische hepatitis C, wat leverfalen en leverkanker tot gevolg kan hebben. De behandeling van chronische hepatitis C is weinig effectief. Er is geen vaccin beschikbaar tegen hepatitis C.

Vanwege de ernst van de ziekte en de afwezigheid van een effectieve behandeling of vaccin tegen hepatitis C, adviseert de COGEM HCV als een klasse 3 pathogeen in te schalen. Op grond van deze classificatie moeten werkzaamheden met HCV op ML-III inperkingsniveau uitgevoerd worden. Omdat HCV echter niet aerogeen verspreidt wordt, merkt de COGEM op dat in sommige gevallen werkzaamheden met HCV op ML-II niveau plaats zouden kunnen vinden, eventueel met aanvullende voorschriften.

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, stylized loop followed by a horizontal line that ends in a small hook.

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

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

Herziening van de classificatie van *Hepatitis C virus*

COGEM advies CGM/090625-03

Inleiding

Onlangs heeft de COGEM op eigen initiatief de classificatie van de virusfamilie *Flaviviridae* tegen het licht gehouden. In het kader hiervan werd een discrepantie opgemerkt in de classificatie van het *Hepatitis C virus* tussen de Regeling genetisch gemodificeerde organismen¹ (Regeling ggo) en de ARBO-regelgeving. Sinds 1993 is het *Hepatitis C virus* in de Regeling ggo ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. De ARBO-regelgeving hanteert een klasse 3 indeling voor het *Hepatitis C virus*. De verschillen tussen de classificatie van het *Hepatitis C virus* in de Regeling ggo en de ARBO-regelgeving, alsmede de wetenschappelijke vooruitgang sinds 1993 vormen voor de COGEM redenen om de classificatie van het *Hepatitis C virus* te heroverwegen.

Hepatitis C virus

De familie *Flaviviridae* bevat drie genera: *Flavivirus*, *Hepacivirus* en *Pestivirus*. Het genus *Flavivirus* omvat ruim tachtig virussen waarvan een groot aantal geassocieerd wordt met humane ziektes.² Het genus *Pestivirus* omvat een aantal belangrijke diervirussen.² *Hepatitis C virus* (HCV) is het enige virustype in het genus *Hepacivirus*.^{2,3}

Het genoom van HCV bestaat uit enkelstrengs positief RNA van circa 9,6 kb lang. Het RNA codeert voor één enkel polyproteïne. Door splitsing worden drie structurele eiwitten (C, E1 en E2) en zes niet-structurele eiwitten (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A en NS5B) gevormd. Het nucleocapside bestaat uit het C-eiwit en omhult het RNA. De twee structurele eiwitten E1 en E2 vormen samen met het gastheermembraan de envelop. Deze envelop omgeeft het nucleocapside. De niet-structurele (NS) eiwitten zijn betrokken bij de replicatie van het virus en zijn onder andere helicase, polymerase of protease.² Van HCV zijn zes verschillende genotypen bekend.³ De genotypen verschillen 25 tot 35 procent van elkaar, waardoor HCV erg heterogeen is.³

HCV infecteert vooral levercellen^{2,3} en kan leverontsteking (hepatitis) veroorzaken. HCV infecteert van nature alleen de mens.^{2,3} Onder laboratoriumomstandigheden is ook besmetting van chimpansees mogelijk gebleken.^{2,3} HCV wordt overgedragen via bloed-bloed contact. Verspreiding van HCV vindt vooral plaats door bloedtransfusie met niet gecontroleerd bloed, door het gezamenlijke gebruik van naalden door drugsgebruikers, en door het hergebruik van niet voldoende gesteriliseerde naalden, spuiten of ander medische instrumenten. Seksuele transmissie komt ook voor, evenals perinatale transmissie, hoewel beide gevallen zeldzaam zijn.⁴ Besmetting kan ook optreden tijdens handelingen zoals besnijding, het zetten van piercings en tatoeages, of acupunctuur.^{4,5}

De ziekte hepatitis C

In 1989, na identificatie en klonering van HCV, werd het bekend dat HCV verantwoordelijk was voor de meeste gevallen van 'posttransfusie non-A, non-B hepatitis'.^{2,3} Hepatitis C ontstaat na een incubatietijd van gemiddeld 7 weken, met een spreiding van minimaal 2 tot maximaal 26 weken.² Bij acute hepatitis C treden meestal geen symptomen op, hoewel ongeveer 25% van de geïnfecteerden

lijdt aan algemene malaise en geelzucht.² Acute hepatitis C kan behandeld worden met interferon. Deze behandeling lijkt effectief te zijn, maar is nog niet standaard.⁶

Bij 80% van de nieuwe patiënten ontwikkelt de acute hepatitis C zich tot een chronische infectie met HCV. Het overgrote deel van de patiënten met chronische hepatitis C infectie heeft geen tot nauwelijks symptomen. Over een periode van 20 tot 30 jaar krijgen 10-20% van degenen met chronische infectie levercirrose, en 1-5% leverkanker.⁵

Hemofiliepatiënten zijn een risicogroep voor hepatitis C in Nederland.⁴ Bijna de helft van de hemofiliepatiënten lijdt aan ernstige hemofilie. Een persoon met ernstige hemofilie die voor 1990 is geboren heeft bijna altijd hepatitis C, verkregen via transfusie met besmet bloed.⁷ Frequent injecterende drugsgebruikers vormen een andere risicogroep. De prevalentie van anti-HCV-antistoffen bij deze groep was 70-80% in 1990.⁸

Wereldwijd heeft 3% van de bevolking chronische hepatitis C.⁵ Sinds 1992 wordt elke bloeddonatie in Nederland onderzocht op aanwezigheid van HCV.⁴ Dit heeft hoogstwaarschijnlijk geleid tot een grote reductie van het aantal gevallen van hepatitis C. De prevalentie van HCV onder de Nederlandse bevolking wordt op dit moment geschat op 0,3-0,4%.⁴ Voorschriften ter voorkoming van HCV infecties zijn, naast het controleren van bloeddonoren, het veilig omgaan met bloed en injectienaalden en sterilisatie van medische en tandheelkundige instrumenten.⁵

De behandeling van chronische hepatitis C bestaat uit een antivirale therapie van interferon in combinatie met ribavirin voor een half tot een volledig jaar (afhankelijk van het HCV genotype).^{2,4} In 30-50% van de patiënten leidt dit tot genezing van de chronische infectie. De behandeling kan verschillende milde tot ernstige bijwerkingen veroorzaken. Er zijn geen alternatieve behandelingen, met uitzondering van levertransplantatie in levensbedreigende gevallen.

Er is tot op heden geen vaccin beschikbaar ter voorkoming van infectie.⁹ Doordat HCV een hoge mutatiesnelheid heeft, kan HCV ontsnappen aan herkenning door het immuunsysteem en kan chronische infectie plaatsvinden. Door de genetische heterogeniteit van HCV wordt de ontwikkeling van een vaccin bemoeilijkt.

Classificatie *Hepatitis C virus*

Voor de classificatie van micro-organismen zijn vier verschillende pathogeniteitsklassen benoemd.¹ Pathogeniteitsklassen 2 en 3 worden als volgt gedefinieerd in de Regeling ggo:

- Micro-organisme van klasse 2:
Micro-organisme dat bij mensen een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat, alsmede een micro-organisme dat bij planten of dieren een ziekte kan veroorzaken.
- Micro-organisme van klasse 3:
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.

In de Regeling ggo worden de meeste virussen van de familie *Flaviviridae* ingeschaald in pathogeniteitsklasse 3.¹ Het *Border disease virus*, *Bovine viral diarrhoea virus* en HCV vormen hierop de uitzondering. Zij zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.

In Duitsland hanteert men eenzelfde classificatie van micro-organismen voor genetische modificatie als in Nederland. In de Duitse ggo-regeling is pathogeniteitsklasse 3 gekozen als uitgangspunt voor werkzaamheden met recombinant HCV.¹⁰

De ARBO-regelgeving heeft onder meer ten doel werknemers te beschermen tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia. In de Europese ARBO-richtlijn 2000/54/EG wordt HCV ingeschaald als klasse 3 pathogeen, met daarbij de volgende opmerkingen:

- *“Bepaalde in groep 3 ingedeelde en in de bijgevoegde lijst met een dubbele asterisk aangeduide biologische agentia kunnen voor de werknemers een beperkt besmettingsrisico opleveren, omdat zij normaal niet via de lucht besmettelijk zijn.*
- *De lijst van aan dit biologische agens blootgestelde werknemers dient langer dan tien jaar na de laatste bekende blootstelling te worden bewaard.”*

Volgens de American Biological Safety Association wordt door het National Institutes of Health Risk Group Level 2 gehanteerd voor wildtype HCV.¹¹ In Canada wordt voor werkzaamheden met wildtype HCV Biosafety Level 2 of 3 voorgeschreven, al naar gelang de werkzaamheden:¹²

- Biosafety Level 2 voor activiteiten waarbij gebruik gemaakt wordt van infectieuze lichaamsvloeistoffen en weefsels, en Animal Biosafety Level 2 voor werk met niet-menselijke primaten;
- Biosafety Level 3 en persoonlijke voorzorgsmaatregelen voor activiteiten met hoge kans op druppel- of aerosolproductie en grote productiehoeveelheden of -concentraties.

Eerder COGEM advies

In 2002 heeft de COGEM geadviseerd over de inschaling van immunisatieproeven bij chimpansees met een vaccin tegen hepatitis C.¹³ Het genetisch gemodificeerde vaccin bestaat uit de coderende sequenties voor de structurele eiwitten C, E1 of E2 of non-structurele eiwitten NS3 of NS4 van HCV in een aantal verschillende vectoren. Voor deze werkzaamheden is een inschaling op D-II inperkingsniveau geadviseerd onder toevoeging van enkele aanvullende voorschriften.

Overweging en advies

Vanwege de veelvoorkomende chronische infectie en de kans hierbij op leverfalen en leverkanker in een later stadium, acht de COGEM hepatitis C een ernstige ziekte. De behandeling tegen acute hepatitis C is nog in ontwikkeling. De behandeling tegen chronische hepatitis C is weinig efficiënt en niet heel effectief. Daarnaast is er geen vaccin beschikbaar om werknemers mee in te enten. In 2005 is er voor het eerst een kweksysteem ontwikkeld waarmee recombinant HCV geproduceerd kan worden.¹⁴ Het werken met een efficiënt kweksysteem voor HCV leidt tot een verhoogd risico op blootstelling aan het virus. Er is een reële kans dat een persoon die met het virus besmet wordt, een ernstige ziekte ontwikkelt.

Door voorzorgsmaatregelen te treffen om bloed-bloed contact te voorkomen, kan het risico van besmetting worden ingeperkt. De kans op verspreiding van het virus na een infectie onder de bevolking is zeer laag, gezien de transmissieroute via bloed-bloed contact.

Voor wat betreft de criteria voor pathogeniteit voldoet HCV aan het klasse 3 criterium van ernst van de ziekte, en aan het klasse 2 criterium van onwaarschijnlijke verspreiding. Het criterium van zowel klasse 2 als 3, een effectieve behandeling, is voor hepatitis C niet voldoende vervuld.

De COGEM merkt op dat virussen die mensen kunnen infecteren uit de familie *Flaviviridae*, zoals *Yellow fever virus*, *West Nile virus* en *Dengue virus*, zijn ingedeeld in klasse 3. De Europese ARBO-regelgeving alsmede de Duitse ggo-regeling delen HCV in pathogeniteitsklasse 3 in.

Op grond van de ernst van de ziekte en de weinig effectieve behandeling, adviseert de COGEM HCV in pathogeniteitsklasse 3 in te delen.

Werkzaamheden met HCV

Uit de indeling van HCV in pathogeniteitsklasse 3 volgt dat werkzaamheden met HCV op ML-III niveau uitgevoerd moeten worden. Een ML-III laboratorium dient, in aanvulling op de geldende inrichtingsvoorschriften van een ML-II laboratorium, onder andere voorzien te zijn van een sluis en een ventilatiesysteem. Dit ventilatiesysteem zorgt voor een speciale luchtbehandeling die de verspreiding van aerogene micro-organismen voorkomt. HCV wordt echter niet aerogeen verspreid. De COGEM merkt op dat een ML-II laboratorium in veel gevallen voldoende inperking kan bieden om de veiligheid van werkzaamheden met HCV te waarborgen. Aanvullende voorschriften, zoals het niet gebruiken van scherpe voorwerpen, zijn hierbij van belang. In andere gevallen kunnen de werkvoorschriften die voor ML-III laboratoria gelden, met name dat uitsluitend direct bij de werkzaamheden betrokken werknemers toegang hebben tot de werkruimten, nodig zijn om de veiligheid van werkzaamheden met HCV te waarborgen.

Referenties

1. VROM (2004). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen.
2. Major ME *et al.* (2001) Hepatitis C Viruses. In: *Fields' Virology*. Edited by: Knipe DM & Howley PM. Philadelphia: 1127-1162
3. Heinz FX *et al.* (2000) *Flaviviridae*. In: *Virus Taxonomy*. Edited by: Regenmortel van MHV *et al.* San Diego: 872-878
4. RIVM/LCI - Hepatitis C. www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Hepatitis_C/index.jsp (23-03-2009)
5. WHO Guide Hepatitis C (2002). www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf (25-03-2009)
6. Wiegand J *et al.* (2008). Treatment of acute hepatitis C: the succes of monotherapy with (pegylated) interferon α . *J. Antimicrob. Chemother.* 62: 860-865.

7. Smit C (2007). Co-infectie HIV met hepatitis C bij hemofilie.
www.soaaidsmagazine.nl/artikel_preventie/476 (21-04-2009)
8. Hoek van den JA *et al.* (1990). Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *J. Infect. Dis.* 162: 823-826
9. Strickland GT *et al.* (2008). Hepatitis C vaccine: supply and demand. *Lancet Infect. Dis.* 8: 379-386
10. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit - Lijst risicoafweging organismen voor genetische modificatie:
www.bvl.bund.de/cIn_027/nn_491872/DE/06__Gentechnik/00__doks__downloads/06__Register__Datenbanken/organismenliste,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/organismenliste.pdf (4-2-2009)
11. American Biological Safety Association – Hepatitis C.
www.absa.org/riskgroups/virusesssearch.php?viralgroup=&name=hepatitis+C (4-2-2009)
12. Public health agency of Canada - Material Safety Data Sheet Hepatitis C virus: www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss/msds77e-eng.php (4-2-2009)
13. COGEM (2002). Immunogeniteitstest van kandidaat HCV vaccines in rhesus apen. Advies CGM/021001-04
14. Lindenbach BD *et al.* (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 309: 623-626