

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 28 april 2021
KENMERK CGM/210428-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie van 6 virussen

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier getiteld “Inschaling werkzaamheden met het VEEV TC-83 replicon RNA platform” (IG 17-018_2.8-008) van Intervet International B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van zes virussen, te weten equine parvovirus-hepatitis (EqPV-H), horse parvovirus-CSF (EqPV-CSF), eqcopivirus (EqCoPV), swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV), en bovine papillomavirus 1 en 2 (BPV1 en 2). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

EqPV-H is geassocieerd met leverontsteking zonder waarneembare symptomen en de (vaak fatale) aandoening Theiler's disease bij paarden. Dit virus wordt voornamelijk verspreid door behandeling van paarden met EqPV-H besmette bloedproducten. Horse parvovirus-CSF en EqCoPV zijn met behulp van metagenomische analyse ontdekt in klinische monsters uit paarden. Het is nog onzeker of er een direct causaal verband is tussen de aanwezigheid van deze virussen en ziekte in deze dieren, maar dit kan vooralsnog niet geheel uitgesloten worden. SADS-CoV is een besmettelijk varkens-coronavirus dat waterige diarree en braken kan veroorzaken, en dat fataal kan zijn voor zeer jonge biggen. SADS-CoV uitbraken zijn alleen regionaal gerapporteerd in China. Verspreiding vindt plaats via diarree of braaksel. BPV1 en 2 veroorzaken in runderen meestal goedaardige en zelflimiterende gezwellen en wratten (fibropapillomen), die in sommige gevallen kunnen transformeren naar kwaadaardige (maligne) tumoren. Transmissie van BPV vindt plaats door direct contact of via besmette voorwerpen bij huidbeschadigingen. BPV1 en 2 kunnen daarnaast ook paardachtigen infecteren, waarin zij huidtumoren kunnen veroorzaken die niet uitzaaien en soms lokaal agressief kunnen zijn. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat mensen op natuurlijke wijze met deze zes virussen geïnfecteerd kunnen worden. Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM EqPV-H, EqPV-CSF, EqCoPV, SADS-CoV, en BPV1 en 2 als strikt dierpathogene virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

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

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. - Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
 DG Milieu en Internationaal

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is COGEM lid dr. ir. G.P. Pijlman niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van zes virussen: equine parvovirus-H, horse parvovirus-CSF, eqcopivirus, swine acute diarrhea syndrome coronavirus en bovine papillomavirus 1 en 2

COGEM advies CGM/210428-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een aanvraag van Intervet International B.V. voor een aanvulling op een bestaande vergunning (IG 17-018), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van zes virussen in verband met de plaatsing van deze virussen op Bijlage 4 van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen (Regeling ggo).¹ Het betreft het equine parvovirus-hepatitis (EqPV-H), horse parvovirus-CSF (EqPV-CSF), eqcopivirus (EqCoPV), swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV), en bovine papillomavirus 1 en 2 (BPV1 en 2). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie van een micro-organisme de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden de micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. 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.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

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

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

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

2.1 Strikt dierpathogene virussen

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.² De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt: *Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.*

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.³ De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen:

- a) het ziekmakende potentieel,
- b) de enzoötische aanwezigheid,
- c) het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme,
- d) de mogelijkheden om verspreiding in te perken.

Deze elementen belichten specifieke kenmerken van het betreffende micro-organisme en vormen ieder een onderdeel van de totale classificatie. De COGEM benadrukt hierbij dat geen van de elementen afzonderlijk een doorslaggevende rol heeft, maar altijd in samenhang met elkaar tot een classificatie leidt.

3. Informatie over de zes virussen

3.1 Equine parvovirus-hepatitis (EqPV-H)

Het equine parvovirus-hepatitis (EqPV-H) is voor het eerst beschreven in 2018 waar het in episodale vorm in levercellen is gedetecteerd in een paard met 'Theiler's disease', ookwel acute hepatische necrose of serum hepatitis.⁴ Parvovirussen hebben een enkelstrengs DNA genoom van 4 tot 6 kb. Het episodale genoom van EqPV-H is 5,3 kb groot en bevat twee open leesramen (ORFs) waarvan verwacht wordt dat zij coderen voor de niet-structurele (NS) en structurele (VP) eiwitten.⁴ Uit fylogenetische analyses blijkt dat EqPV-H in het genus *Copiparvovirus* valt en eerder verwant is aan varkens- en koeienparvovirussen, dan aan het recent geïdentificeerde horse parvovirus-CSF (zie paragraaf 3.2) uit dit genus.⁴

In de afgelopen jaren is uit onderzoek gebleken dat EqPV-H geassocieerd is met subklinische hepatitis en ‘Theiler’s disease’ in paarden. ‘Theiler’s disease’ is vaak fataal in volwassen paarden, en is voor het eerst beschreven in 1918 in Zuid-Afrika. Deze ziekte wordt voornamelijk gerapporteerd na behandeling van paarden met EqPV-H besmette serum-producten afkomstig van andere paarden (iatrogene transmissie), maar is ook waargenomen in paarden die geen bloedproducten toegediend kregen.^{5,6} Niet alle paarden die geïnfecteerd raken met EqPV-H ontwikkelen ziekteverschijnselen;⁷ in serummonsters van paarden zonder leveraandoeningen bleek 13% positief te zijn voor EqPV-H.⁴ Pogingen om het virus te kweken in celcultuur door gebruik te maken van serum en levermonsters van geïnfecteerde paarden, zijn (nog) niet succesvol geweest.⁴

Uit experimenteel onderzoek is gebleken dat 5 weken na inoculatie van paarden met EqPV-H-besmet serum in veel verschillende weefsels en organen viraal DNA aangetroffen wordt, met de hoogste ‘viral load’ in het serum en in de lever. Viraal DNA kan 15-17 weken na inoculatie nog gedetecteerd worden in verschillende weefsels.^{4,8} Acht van de 10 paarden die geïnoculeerd werden met EqPV-H-besmette bloedproducten ontwikkelden hepatitis op het moment dat de viremie het hoogst was of in de week erna. Eén van deze paarden vertoonde ook tekenen van leverfalen. Twee paarden die intranasaal geïnoculeerd werden met serum besmet met EqPV-H ontwikkelden geen viremie. Wanneer EqPV-H besmet serum oraal toegediend werd, ontwikkelde één van de twee paarden viremie.⁸

Verticale transmissie (*in utero*) is in de studie niet waargenomen. Of het virus overgedragen kan worden door steekvliegen is nog onduidelijk. Hoewel EqPV-H DNA in vliegen aangetoond kan worden, werden geen paarden besmet na 30 beten van EqPV-H positieve steekvliegen. Het virus wordt uitgescheiden via de nasale of orale route en wordt ook aangetroffen in feces. Uitscheiding vindt plaats in de periode wanneer de viremie het hoogst is, maar kan tot minstens 10 weken na inoculatie aanhouden.⁸ In het algemeen is de mate van uitscheiding laag.

3.2 Horse parvovirus-CSF (EqPV-CSF)

Horse parvovirus CSF (HPV-CSF of EqPV-CSF) is in 2015 ontdekt met behulp van een metagenomische analyse van klinische monsters afkomstig van zieke paarden.⁹ Het is gedetecteerd in cerebrospinale vloeistof (CSF) afkomstig van een paard met neurologische symptomen, en hiervan is een partieel genoom van 4922 basen gereconstrueerd. Uit fylogenetische analyses op basis van partiële NS1 aminozuursequenties blijkt EqPV-CSF verwant te zijn aan parvovirussen uit het genus *Copiparvovirus*.⁹

Later is EqPV-CSF opnieuw gedetecteerd na metagenomische analyse van 2 gepoolde plasmamonsters van paarden met onverklaarbare neurologische en respiratoire symptomen.¹⁰ Op basis van de genoomsequentie zijn in deze studie ‘real-time PCR assay’s’ ontwikkeld en zijn in totaal 94 monsters afkomstig van zieke en gezonde paarden getest op aanwezigheid van EqPV-CSF DNA. In 8 van de 94 samples werd EqPV-CSF gedetecteerd. Op basis van plasmamonsters kon geen significant verschil gevonden worden in het aantal positieve monsters tussen gezonde dieren en zieke dieren.¹⁰ Ook is een nieuwe variant van EqPV-CSF aangetoond in serum van volbloed paarden zonder klinische symptomen. Omdat het virus niet geïsoleerd kon worden met behulp van celculturen, heeft geen verder onderzoek naar mogelijke pathogeniteit plaatsgevonden.¹¹

3.3. *Eqcopivirus (EqCoPV)*

Het equine copiparvovirus, ookwel eqcopivirus, (EqPV of EqCoPV) is net als EqPV-CSF ontdekt met behulp van metagenomische analyse van gepoolde plasmamonsters afkomstig van paarden met onverklaarbare neurologische en respiratoire symptomen.¹⁰ Het volledige genoom is gereconstrueerd met sequentiegegevens uit drie gepoolde plasmamonsters. Op basis van de aminozuursequentie van de NS1 en VP1 eiwitten komt EqPV fylogenetisch het meest overeen met HPV-CSF. Ook voor EqCoPV zijn op basis van de genoomsequentie ‘real-time PCR assay’s’ ontwikkeld om 94 monsters van zieke en gezonde paarden te screenen. EqCoPV DNA is in 16 van de 94 samples gedetecteerd, en ook voor dit virus is geen significant verschil gevonden in het aantal positieve plasmamonsters tussen gezonde dieren en dieren met respiratoire verschijnselen.¹⁰

3.4 *Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV)*

Het swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV), ook wel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) of porcine enteric alphacoronavirus (PEAV) genoemd, is een varkenscoronavirus uit het genus *Alphacoronavirus*.¹² Het virus is in 2017 ontdekt tijdens ziekte-uitbraken in varkensboerderijen in China, waar het door drie onafhankelijke groepen geïsoleerd is uit ontlasting van zieke biggen met diarree.^{13,14,15} Het geïsoleerde virus bleek infectieus na orale toediening aan biggen van 3 dagen oud. SADS-CoV veroorzaakt in deze dieren waterige diarree, dat gepaard gaat met braken, waarbij het virus uitgescheiden wordt. De ziekteverschijnselen zijn vergelijkbaar met die van de varkenscoronavirussen *Porcine epidemic diarrhea virus* (PEDV) en het transmissible gastroenteritis virus (TGEV). SADS-CoV wordt via de fecale-orale route (via diarree of braaksel) overgedragen, eveneens vergelijkbaar met andere enterische varkenscoronavirussen. Het is nog niet bekend of SADS-CoV via de lucht (respiratoire route) overgedragen kan worden.¹²

Er zijn grootschalige uitbraken geweest in de provincie Guangdong in China, met een gerapporteerde mortaliteit van 90% in biggen van 5 dagen oud of jonger, en een mortaliteit van 5% in biggen ouder dan 8 dagen.¹⁵ De exacte mortaliteit kan verschillen tussen studies, mogelijk omdat bij ‘challenge’ studies gebruik gemaakt wordt van gekweekte virusstammen waarbij adaptatie aan de celcultuur heeft plaatsgevonden. Er worden regionale uitbraken gerapporteerd in Guangdong in China sinds 2016, maar het virus is (nog) niet gedetecteerd in andere delen van de wereld.¹²

SADS-CoV is verwant aan het vleermuizenvirus *Rhinolophus bat coronavirus* HKU2. Het vertoont op nucleotideniveau 94,9% overeenkomsten met stammen van het vleermuiscoronavirus HKU2.^{12,13,14,15} De aminozuursequentie van het spike-eiwit van SADS-CoV komt voor 86,4% overeen met de spike van het vleermuis HKU2.^{13,15} Na analyses van fecale monsters afkomstig van vleermuizen uit zeven locaties in de Guangdong provincie, zijn in 9,8% van de monsters in vleermuizen uit het genus *Rhinolophus* HKU2-achtige coronavirussen gedetecteerd, die door de onderzoekers de naam SADS-related coronavirus (SADSR-CoV) hebben gekregen, met een hoge sequentieovereenkomst op basis van nucleotiden (96-98%) en aminozuren van het S-eiwit (98%) met SADS-CoV.^{12,15} Het zou daardoor aannemelijk zijn dat het virus overgedragen is van vleermuizen naar varkens, maar hoe dit is verlopen is nog onduidelijk.

Het virus heeft *in vitro* een breed tropisme; van 24 geteste cellijnen (o.a. afkomstig van mensen, vleermuizen, knaagdieren, varkens, kippen en niet-humane primaten) zijn 21 cellijnen gevoelig voor infectie met SADS-CoV.¹⁶ Voor veel coronavirussen zijn primaire cellulaire receptoren geïdentificeerd die betrokken zijn bij infectie, maar SADS-CoV maakt geen gebruik van de bekende celreceptoren. De SADS-CoV celreceptor is nog niet geïdentificeerd, maar verondersteld wordt dat deze receptor in veel cellijnen voorkomt. In een muismodel voor infectie met dit virus zijn geen ziekteverschijnselen waargenomen in deze dieren, maar vindt wel in beperkte mate virale replicatie plaats.¹⁶ In één studie zijn 35 werknemers van varkensboerderijen getest op aanwezigheid van antilichamen tegen SADS-CoV nadat zij in direct contact zijn geweest met zieke biggen tijdens een SADS-CoV uitbraak, maar in deze mensen heeft geen seroconversie plaatsgevonden.¹⁵

3.5 Bovine papillomavirus 1 en 2 (BPV1 en 2)

In de familie *Papillomaviridae*, subfamilie *Firstpapillomavirinae*, worden tegenwoordig 52 genera onderscheiden.¹⁷ De Bovine papillomavirussen (BPV), waarvan 24 typen volledig gesequenced en gekarakteriseerd zijn, zijn onderverdeeld in vijf verschillende genera.¹⁸ Bovine papillomavirus 1 (BPV1) en 2 (BPV2) behoren tot het genus *Deltapapillomavirus*. Bovine papillomavirus 1 en 2 hebben een dubbelstrengs DNA genoom van ongeveer 8kbp. Het genoom bevat 6 ORFs die vroeg tot expressie komen en coderen voor niet-structurele eiwitten (E1, E2, E4, E5, E6 en E7), en 2 ORFs die laat tot expressie komen en coderen voor de capside (mantel)eiwitten L1 en L2. De E5, E6 en E7 eiwitten zijn virale oncoproteïnen die transformerende eigenschappen hebben.^{19,20}

BPV1 en 2 kunnen in runderen goedaardige wratachtige gezwellen (fibropapillomen) veroorzaken die vaak uit zichzelf weer verdwijnen. Bij infectie met BPV1 betreft het vaak fibropapillomen op de uier, spenen of de penis, en bij infectie met BPV2 betreft het vaak huidwratten, fibropapillomen in de slokdarm, en kunnen ook blaastumoren gevormd worden.^{20,22} Omdat het virus zich voornamelijk in het epitheel bevindt waar geen direct contact is met het immuunsysteem, kunnen gezwellen soms lang aanwezig zijn en zeer groot worden. Daarnaast speelt het E5 eiwit een rol bij het downreguleren van het major histocompatibility complex class I (MHCI), waardoor geïnfecteerde cellen minder goed door het immuunsysteem herkend worden.²¹ Wanneer de gezwellen lang aanhouden, kan in sommige gevallen progressie naar maligniteit optreden.²² Het eten van Adelaarsvaren (*Pteridium aquilinum*) is als mogelijke cofactor geïdentificeerd voor de progressie naar maligniteiten, door de immunosuppressieve en mutagene eigenschappen van deze plant.^{21,22}

BPV kan tussen runderen worden overgedragen door direct contact of via besmette voorwerpen ('fomites').²¹ Papillomavirussen kunnen niet actief de huid doordringen, voor infectie is het daarom noodzakelijk dat er eerst schade aan de huid plaatsvindt.²⁰ Na infectie kunnen BPVs latent aanwezig zijn in epitheelcellen of lymfocyten, en kan het virus gereactiveerd worden (stimulatie van virale genexpressie) op locaties waar trauma aan het weefsel plaatvindt.²² BPV DNA kan in runderen worden aangetroffen in sperma, bloed, melk (ook in colostrum). Co-infectie met meerdere BPV typen komt regelmatig voor. Uit een studie naar het voorkomen van BPV typen in bloed van runderen werden in alle monsters minstens twee BPV typen geïdentificeerd. BPV1 en BPV2 werden in respectievelijk 81% en 86% van de monsters gedetecteerd.²³ BPV kan verantwoordelijk zijn voor economisch verlies vanwege de vertraagde groei, gewichtsafname en verminderde melkproductie van/in de geïnfecteerde

dieren.²³ Er wordt al enige tijd onderzoek gedaan naar vaccins op basis van ‘virus like particles’ (VLPs), waarin een of meerdere structurele eiwitten (L1 of L2) aanwezig zijn, en die de productie van neutraliserende antilichamen stimuleren.²¹ Deze vaccins zijn niet commercieel beschikbaar, mede vanwege de hoge productiekosten.

Bovine papillomavirussen zijn in het algemeen zeer soort-specifiek, ook onder experimentele condities. Van BPV1 en 2 is echter bekend dat zij ook paarden en andere paardachtigen kunnen infecteren en bij deze dieren huidtumoren (sarcoïden) kunnen veroorzaken.^{19,20,24} Ook is DNA van BPV1 en/of BPV2 aangetoond in huidwratten in yaks (*Bos grunniens*)²⁵, buffels,²⁶ en tapirs (*Tapirus bairdii*)²⁷, en is het E5 eiwit van BPV2 aangetoond in urogenitale tumoren in waterbuffels.²⁸ Bij infectie van paardachtigen (‘non-host species’) komen tijdens de transformatie van de cel alleen de vroege genen tot expressie en worden geen mantel-eiwitten geproduceerd. Infectie in deze dieren wordt verondersteld niet productief te zijn, dat ook ondersteund wordt door onderzoek naar blootstelling van runderen aan sarcoïd-extract van paarden en waarbij geen huidwratten/fibropapillomen geïnduceerd worden.^{21,24}

Sarcoïden zijn huidtumoren die niet metastaserend zijn, maar wel lokaal agressief kunnen zijn. Deze kunnen overal op het lichaam voorkomen en zijn wereldwijd de meest voorkomende huidtumoren bij paardachtigen. Hoewel paarden van alle leeftijden sarcoïden kunnen ontwikkelen, worden deze tumoren vaker aangetroffen bij jongvolwassen paarden.²⁹ Trauma aan de sarcoïden, bijvoorbeeld door medisch ingrijpen (verwijderen van de sarcoïd) kan ervoor zorgen dat deze in een meer agressieve vorm terugkomen.²⁹

In de E5 en E2 genen van BPV1 uit sarcoïden van paarden zijn mutaties gevonden ten opzichte van BPV1 sequenties uit wratten bij koeien. Er wordt verondersteld dat deze mutaties een adaptatie zijn aan het paard als gastheer, en wordt gespeculeerd dat transmissie van het virus eerder tussen paardachtigen zal plaatsvinden dan van runderen naar paardachtigen.²⁰ Transmissie tussen paarden wordt gerapporteerd: cohabitatie van paardachtigen met sarcoïden en gezonde paarden leidt vaak tot ontwikkeling van sarcoïden in gezonde individuen. Hoe het virus overgedragen wordt is nog niet geheel duidelijk, maar waarschijnlijk vindt dit plaats via lichaamscontact of besmet materiaal. Mogelijk kan het virus bij paarden overgebracht worden door insecten die op wonden zitten, aangezien in ‘face flies’ eerder viraal DNA is aangetoond.^{20,21,30} Ook wordt in paarden met sarcoïden BPV DNA aangetroffen in het bloed, wat suggereert dat BPV mogelijk via bloedcontact kan verspreiden, en mogelijk ook *in utero* doorgegeven kan worden.²⁰ In runderen zijn aanwijzingen gevonden voor transplacentale overdracht van BPV2.¹⁸

4. Classificaties door andere beoordelende instanties

Het Duitse ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA) heeft Bovine papillomavirus 1 en 2 ingedeeld in risicogroep 1 met de vermelding dat vanwege de pathogeniteit voor gewervelde dieren vanuit diergezondheidsoogpunt veiligheidsmaatregelen genomen dienen te worden die vergelijkbaar zijn met die van risicogroep 2, om het risico op uitsleep te minimaliseren.³¹ De ‘Belgian Biosafety Server’ heeft alle dierlijke papillomavirussen ingedeeld in klasse 2 als dierpathogenen.³² Het Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ (FOEN) heeft bovine papillomavirussen geheel

ingedeeld in risicogroep 2, met de vermelding dat deze virussen pathogeen zijn voor zoogdieren, maar dat tot op heden ziekte bij mensen voor deze virussen niet gerapporteerd is.³³

Bovenstaande instanties hebben het Equine parvovirus-hepatitis, horse parvovirus-CSF, eqcopivirus en swine acute diarrhea syndrome coronavirus (nog) niet geclassificeerd. De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

5. Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft verscheidene parvovirussen geclassificeerd uit de genera Dependo-, Erythro-, Proto-, Bocaparvovirus, maar nog geen virussen uit het genus *Copiparvovirus*. Het *Carnivore protoparvovirus 1* en twee subspecies van *Rodent protoparvovirus 1* zijn als strikt dierpathogenen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Het *Primate erythroparvovirus 1* en verschillende Primate bocaparvovirussen zijn ingedeeld in klasse 2 (niet strikt dierpathogeen). De dependoparvovirussen die de COGEM geclassificeerd heeft zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.³⁴

Tevens heeft de COGEM verscheidene varkenscoronavirussen geclassificeerd: *Alphacoronavirus 1* ssp. porcine respiratory coronavirus, *Betacoronavirus 1* ssp. porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus, *Porcine epidemic diarrhea virus* (PEDV), en in 2020 het porcine deltacoronavirus (*Coronavirus HKU15*)³⁵ heeft zij allen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen.³⁴ Met uitzondering van het *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (SARS-CoV), het *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) en SARS-CoV-2 – die zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3 – zijn alle overige geclassificeerde coronavirussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.^{34,36}

Daarnaast heeft de COGEM verscheidene humane papillomavirussen uit de genera Alpha-, Beta-, Gamma-, Mu- en Nupapillomavirus geclassificeerd, allen als klasse 2 pathogenen.³⁴ Zij heeft nog niet eerder geadviseerd over bovine papillomavirussen.

6. Overweging en advies

6.1 Equine parvovirus-hepatitis (EqPV-H)

EqPV-H is in verband gebracht met subklinische hepatitis en ‘Theiler’s disease’ in paarden. ‘Theiler’s disease’ kan fataal zijn in paarden, maar niet alle dieren met een EqPV-H infectie ontwikkelen ziekteverschijnselen. De transmissie van EqPV-H vindt voornamelijk plaats door medisch handelen, waarbij overdracht plaatsvindt via besmette bloedproducten. Of besmetting ook via andere routes kan plaatsvinden, is nog onduidelijk, er zijn wel aanwijzingen dat transmissie van met EqPV-H-besmette bloedproducten ook via de orale route kan plaatsvinden. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat mensen op natuurlijke wijze met dit virus geïnfecteerd kunnen worden.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het Equine parvovirus-hepatitis (EqPV-H) als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

6.2 Horse parvovirus-CSF (EqPV-CSF) en Eqcopivirus (EqCoPV)

Het horse parvovirus-CSF en EqCoPV zijn ontdekt op basis van metagenomische analyse van klinische monsters uit paarden. Over transmissie van deze virussen is nog niets bekend. Alhoewel het virale DNA aangetoond is in monsters van dieren met neurologische of respiratoire problemen, is het nog onzeker of er een causaal verband is tussen de aanwezigheid van deze virussen en ziekte in deze dieren. Niet alle dieren waarin deze virussen gedetecteerd zijn, vertoonden ziekteverschijnselen. Echter, op basis van de huidige beperkte gegevens kan een relatie met pathologie vooralsnog ook niet geheel uitgesloten worden.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het Horse parvovirus-CSF en Eqcopivirus uit voorzorg als strikt dierpathogenen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

6.3 Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV)

SADS-CoV is een besmettelijk varkenscoronavirus dat acute waterige diarree kan veroorzaken in jonge biggen, gepaard met overgeven. Er zijn regionale uitbraken gerapporteerd in de provincie Guangdong in China, maar het virus is nog niet aangetroffen in andere delen van de wereld. Met name pasgeboren biggen zijn gevoelig voor infectie en voor hen kan de ziekte fataal zijn. De transmissie van SADS-CoV wordt verondersteld voornamelijk via de fecaal-orale route plaats te vinden, vergelijkbaar met die van andere enterische varkenscoronavirussen. Op basis van sequentieanalyses wordt gedacht dat het virus van vleermuizen naar varkens is overgesprongen. SADS-CoV kan in het laboratorium cellijnen afkomstig van verschillende diersoorten infecteren. Dit hoeft niet noodzakelijkerwijs een indicatie te zijn dat het virus ook via de natuurlijke verspreidingsroute andere dieren of mensen kan infecteren. Ondanks dat de kans op kruisbesmetting van varkens naar mensen tijdens virusuitbraken in varkenshouderijen aanwezig is, zijn er bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat mensen op natuurlijke wijze met dit virus geïnfecteerd kunnen worden. Ook in werknemers in varkenshouderijen zijn geen antilichamen tegen het virus gedetecteerd na SADS-CoV uitbraken.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het Swine acute diarrhea syndrome coronavirus (SADS-CoV) als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

6.3.1 Signalerende opmerking

SADS-CoV is niet endemisch in Nederland. Omdat een uitbraak door uitsleep uit het laboratorium tot biggensterfte en economische schade kan leiden, signaleert de COGEM dat het wenselijk is om met name bij dierproeven additionele maatregelen te hanteren om verspreiding naar de varkenspopulatie te voorkomen.

6.4 Bovine papillomavirus 1 en 2 (BPV1 en 2)

BPV1 en 2 veroorzaken fibropapillomen in runderen die meestal goedaardig en zelflimiterend zijn, maar in sommige gevallen kunnen transformeren naar maligne tumoren. BPV kunnen zich verspreiden door

direct contact of via besmette voorwerpen bij huidbeschadigingen. Hoewel BPVs in het algemeen zeer gastheerspecifiek zijn, kunnen BPV1 en 2 naast runderen ook paardachtigen infecteren. In paardachtigen veroorzaken BPV1 en 2 huidtumoren die niet metastaseren en soms lokaal agressief kunnen zijn. Deze virussen zijn al lange tijd bekend, maar voor zover bij de COGEM bekend zijn infecties met BPV 1 en 2 bij de mens nooit aangetoond.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM Bovine papillomavirus 1 en 2 (BPV 1 en 2) als strikt dierpathogene virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/> (bezoekt op 08-03-2021)
2. COGEM (2014) Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
3. COGEM (2014) Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
4. Divers TJ *et al.* (2018). New parvovirus associated with serum hepatitis in horses after inoculation of common biological product. *Emerg. Infect. Dis.* 24: 303-310
5. Tomlinson JE *et al.* (2019). Viral testing of 18 consecutive cases of equine serum hepatitis: A prospective study (2014-2018). *J. Vet. Intern. Med.* 33: 251-257
6. Tomlinson JE *et al.* (2019). Viral testing of 10 cases of Theiler's disease and 37 in-contact horses in the absence of equine biologic product administration: A prospective study (2014-2018). *J. Vet. Intern. Med.* 33: 258-265
7. Lu G *et al.* (2018). Identification and genetic characterization of a novel parvovirus associated with serum hepatitis in horses in China. *Emerg. Microbes Infect.* 7: 170
8. Tomlinson JE *et al.* (2020). Tropism, pathology, and transmission of equine parvovirus-hepatitis. *Emerg. Microbes Infect.* 9: 651-663
9. Li L *et al.* (2015). Exploring the virome of diseased horses. *J. Gen. Virol.* 96: 2721-2733
10. Altan E *et al.* (2019). Viruses in horses with neurologic and respiratory diseases. *Viruses* 11: 942
11. Xie J *et al.* (2020). An emerging equine parvovirus circulates in thoroughbred horses in north Xinjiang, China, 2018. *Transbound. Emerg. Dis.* 67: 1052-1056
12. Yang YL *et al.* (2020). Swine enteric alphacoronavirus (swine acute diarrhea syndrome coronavirus): An update three years after its discovery. *Virus Res.* 285: 198024
13. Pan Y *et al.* (2017). Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Vet. Med.* 211: 15-21
14. Gong L *et al.* (2017). A new bat-HKU2-like coronavirus in swine, China, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 23: 1607-1609
15. Zhou P *et al.* (2018). Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 556: 255-258

16. Yang YL *et al.* (2019). Broad cross-species infection of cultured cells by bat HKU2-related swine acute diarrhea syndrome coronavirus and identification of its replication in murine dendritic cells in vivo highlight its potential for diverse interspecies transmission. *J. Virol.* 93: e01448-19
17. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2019 Release <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezocht: 19 april 2020)
18. Roperto S *et al.* (2019). Congenital papillomavirus infection in cattle: Evidence for transplacental Transmission. *Vet. Med.* 230: 95-100
19. Borzacchiello G & Roperto F (2008). Bovine papillomaviruses, papillomas and cancer in cattle. *Vet. Res.* 39: 45
20. Nasir L & Brandt S (2013). Papillomavirus associated diseases of the horse. *Vet. Med.* 167: 159-167
21. Nasir L & Campo MS (2008). Bovine papillomaviruses: their role in the aetiology of cutaneous tumours of bovids and equids. *Vet. Dermatol.* 19: 243-254
22. Campo MS (2006). Chapter 23: Bovine papillomavirus: old system, new lessons? In: Papillomavirus research: from natural history to vaccine and beyond, Ed: Campo MS. Caister Academic Press, Wymondham, England
23. Santos EUD *et al.* (2016). Detection of different bovine papillomavirus types and co-infection in bloodstream of cattle. *Transbound. Emerg. Dis.* 63: e103-e108
24. Chambers G *et al.* (2003). Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *J. Gen. Virol.* 84: 1055-1062
25. Bam J *et al.* (2012). Spontaneous Cutaneous Papillomatosis in Yaks and Detection and Quantification of Bovine Papillomavirus-1 and -2. *Transbound. Emerg. Dis.* 60: 475-480
26. Somvanshi R (2011). Papillomatosis in buffaloes: a less-known disease. *Transbound. Emerg. Dis.* 58: 327-332
27. Kidney BA & Berrocal A (2008). Sarcoids in two captive tapirs (*Tapirus bairdii*): clinical, pathological and molecular study. *Vet. Dermatol.* 19: 380-384
28. Maiolino P *et al.* (2013). Bovine Papillomavirus Type 2 Infection and Microscopic Patterns of Urothelial Tumors of the Urinary Bladder in Water Buffaloes. *Biomed. Res. Int.* 2013: 937918
29. Pratschner B *et al.* (2019). No evidence of bovine papillomavirus type 1 or 2 infection in healthy equids. *Equine Vet. J.* 51: 612-616
30. Finlay M *et al.* (2009). The detection of Bovine Papillomavirus type 1 DNA in flies. *Virus Res.* 144: 315-317
31. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) – Technical Rule for Biological Agents. [BAuA - Technischer Arbeitsschutz \(inkl. Technische Regeln\) - TRBA 462 Einstufung von Viren in Risikogruppen - Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin](#) (bezocht: 20 april 2021)
32. Belgian Biosafety Server. [Tools - Belgian classification for micro-organisms based on their biological risks | Belgian Biosafety Server](#) (bezocht: 20 april 2021)
33. Federal Office for the Environment (FOEN). [Classification of Organisms \(admin.ch\)](#) (bezocht: 20 april 2021)
34. COGEM (2019). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen (2019). COGEM advies CGM/190905-02

35. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie van het porcine deltacoronavirus (*Coronavirus HKU15*). COGEM advies CGM/200915-01
36. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan. COGEM advies CGM/200211-01