

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

DATUM 18 juni 2021
KENMERK CGM/210618-01
ONDERWERP Vervolgadvies heroverweging pathogeniteitsclassificatie Influenza A virussen

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Op 6 oktober 2020 heeft de COGEM advies uitgebracht over de pathogeniteitsklasse van influenza A virussen.¹ In het licht van voortschrijdende wetenschappelijke kennis en inzichten heeft de COGEM de pathogeniteitsklasse van influenza A virussen, die sinds 2004 in pathogeniteitsklasse 3 (PG-3) waren ingedeeld, heroverwogen. De COGEM adviseerde om alle influenza A virussen omlaag te schalen naar PG-2, met uitzondering van een aantal virulentere virussen. De COGEM merkte eveneens op dat deze inschaling aansluit bij die van andere EU-lidstaten en dat Nederland daarmee niet langer een uitzonderingspositie inneemt.

De COGEM was van oordeel dat het merendeel van de influenza A virussen voldoet aan de criteria voor een indeling in PG-2, aangezien de meeste influenza A virussen laagpathogeen zijn voor hun gastheer en in het algemeen geen tot milde symptomen veroorzaken. Diverse subtypen influenza A virus komen endemisch voor bij pluimvee of varkens. Slechts enkele subtypen die onder dieren voorkomen, kunnen mensen sporadisch infecteren. Het ziektebeeld is meestal mild maar varieert per subtype, en is meestal beperkt tot milde luchtweginfecties. Overdracht van mens-op-mens vindt niet of slechts in uitzonderlijke gevallen plaats.

De COGEM was verder van oordeel dat een aantal influenzavirussen die een ernstiger ziektebeeld bij mens of dier kunnen veroorzaken, niet in aanmerking komen voor omlaagschaling van PG-3 naar PG-2. Het betreft de hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) virussen van de subtypen H5 en H7, omdat zij systemische infecties met ernstige symptomen en hoge mortaliteit bij pluimvee

¹ COGEM (2020). Heroverweging pathogeniteitsclassificatie influenza A virussen. COGEM Advies CGM/201006-02



veroorzaken; 1918 H1N1 'Spaanse griep' en 1957 H2N2 'Aziatische griep', omdat er tegen deze pandemische virulente virussen geen afdoende populatie-immuniteit onder de humane populatie bestaat; humaanpathogene laagpathogene aviaire influenza (LPAI) H7N9 virussen, omdat deze aviaire influenzavirussen een ernstig ziektebeeld en hoge mortaliteit bij de mens kunnen veroorzaken; en 'nieuwe' influenza A virussen met een pandemisch potentieel, d.w.z. een dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) virus dat door de WHO opgenomen is in 'pandemische paraatheidsfase' 3, 4, 5 of 6.

Naar aanleiding van dit advies heeft Bureau GGO enkele aanvullende vragen gesteld (COG 21-011). De vragen van het Bureau GGO aan de COGEM zullen hieronder puntsgewijs worden behandeld.

Vraag 1

De COGEM is van oordeel dat hoogpathogene aviaire influenza A virussen (HPAI) van de subtypen H5 en H7 niet in aanmerking komen voor omlaagschaling van PG-3 naar PG-2, omdat zij systemische infecties met ernstige symptomen en hoge mortaliteit bij pluimvee veroorzaken.

a. De COGEM wordt verzocht om nader toe te lichten waarop het onderscheid berust tussen HPAI en LPAI H5 en H7 stammen. Berust dit uitsluitend op de aan-/afwezigheid van een polybasische klievings-site of zijn er ook andere factoren, (moleculaire) determinanten of eigenschappen waarop dit onderscheid berust en die bepalend zijn voor de pathogeniteit, de virulentie, het tropisme, het gastheerbereik en de transmissie eigenschappen van deze stammen? Indien bijvoorbeeld enkel een polybasische klievings-site wordt aangebracht in een LPAI H5 of H7 stam, moet de stam dan per definitie als hoogpathogeen (PG-3) beschouwd worden? En vice versa, indien een polybasische klievings-site wordt verwijderd uit een HPAI H5 of H7 stam, kan deze stam dan per definitie als laagpathogeen (PG-2) beschouwd worden? Of is de COGEM van mening dat het onderscheid tussen HPAI en LPAI H5 en H7 stammen multifactorieel en/of polygeen van aard kan zijn en dat dergelijke modificaties casusgewijs beoordeeld dienen te worden?

Antwoord 1a

De aanwezigheid van een polybasische klievingsplaats is de bepalende factor in het onderscheid tussen HPAI en LPAI H5 en H7 stammen.² In afwezigheid van een polybasische klievingsplaats zijn de virussen niet in staat systemisch te repliceren in kippen en gevogelte, en is replicatie beperkt tot de luchtwegen en het maagdarmsstelsel, wat leidt tot een milder ziektebeeld. Soms zijn aanvullende gegevens over de mate van pathogeniteit van een stam beschikbaar, zoals de intraveneuze pathogeniteitsindex (IVPI) in 6-weken oude kippen, maar de aanwezigheid van een polybasische klievingsplaats is doorslaggevend. Daarom worden dieren die geïnfecteerd zijn met een H5 of H7 stam met een polybasische klievingsplaats altijd geruimd, ook wanneer de IVPI-score mogelijk lager

² OIE - World Organisation for Animal Health. Terrestrial Animal Health Code. https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chaptre_avian_influenza_viruses.htm. (bezoekt 21 mei 2021)



is dan gebruikelijk voor HPAI stammen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het onderscheid tussen HPAI en LPAI op basis van de polybasische klievingsplaats (al dan niet in combinatie met een IVPI-score) bepalend is voor de mate van pathogeniteit voor kippen, maar niet voor mensen. Zo zijn er LPAI H7N9 virussen, die ernstige ziekte en hoge mortaliteit bij mensen kunnen veroorzaken. Deze zijn om die reden in PG-3 ingedeeld.¹

Indien een polybasische klievingsite wordt aangebracht in een LPAI virus krijgt het per definitie de PG-3 status en dienen werkzaamheden op ML-III te worden uitgevoerd, omdat hiermee de virulentie van het virus wordt verhoogd. Dit staat eveneens beschreven in het voorgaande COGEM advies (paragraaf 8.1). De COGEM merkt op dat de pathogeniteit voor mensen ook van andere factoren dan de polybasische klievingsite afhankelijk kan zijn. De COGEM is daarom van oordeel dat omlaagschaling van het inperkingsniveau van de werkzaamheden met een (oorspronkelijk) HPAI virus waaruit de polybasische klievingsite verwijderd is, alleen mogelijk is indien de aanvrager gegevens overlegt waaruit blijkt dat het betreffende virus geattenuëerd is voor mensen.

De COGEM is van oordeel dat werkzaamheden met reassortanten van laagpathogene vaccinstammen (zoals A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)) met een haemagglutinine (HA) van een HPAI virus waarin de polybasische klievingsite is verwijderd, generiek op ML-II kunnen worden ingeschaald met de aanvullende maatregelen zoals genoemd in het voorgaande COGEM advies (paragraaf 8.1).

b. In de praktijk van de vergunningverlening worden bij BGGO veelvuldig individuele stammen/isolaten aangemeld voor activiteiten met genetisch gemodificeerde (gg-) influenza A virussen. Bestaan er (nationaal en internationaal) geaccepteerde referentielijsten/databases van gekarakteriseerde H5 en H7 isolaten/stammen op basis waarvan deze virussen als HPAI dan wel als LPAI kunnen worden ingeschaald? Zo niet, beschikt de COGEM zelf over een tabel/database die hiertoe geraadpleegd kan worden?

Antwoord 1b

Er bestaat geen (nationaal en internationaal) geaccepteerde referentielijst of database van gekarakteriseerde H5 en H7 isolaten of stammen. Bepalend voor de indeling in LPAI of HPAI virussen is de aanwezigheid van een mono- of polybasische klievingsite in het HA eiwit. Daarom is een lijst of database met gekarakteriseerde H5 en H7 influenzavirussen overbodig.

Vraag 2

De COGEM geeft aan 'nieuwe' influenza A virussen met pandemisch potentieel als PG-3 te classificeren. Hierbij wordt uitgegaan van de classificatie van influenza A stammen door de WHO in 'pandemische paraatheidsfase' 3, 4, 5 of 6. BGGO merkt hierbij op dat de WHO hiertoe het pandemisch potentieel voor mensen beschouwt.



a. *Is de COGEM van mening dat 'nieuwe' influenza A virussen met pandemisch potentieel uitsluitend bij mensen kunnen voorkomen of kunnen influenza A virussen met pandemisch potentieel zich ook voordoen onder (strikt) dierspecifieke influenza A virussen (b.v. bij varkens, honden of paarden)?*

Antwoord 2a

De lijst met pandemische influenzavirussen van de WHO geldt inderdaad per definitie voor de mens. Influenzavirussen virussen kunnen pandemisch zijn voor dieren, maar worden door de COGEM alleen in PG-3 ingedeeld als ze ernstige ziekte bij dier of mens kunnen veroorzaken of potentieel humaan pandemisch zijn.

b. *In het laatste geval, is de COGEM van mening dat dergelijke dierspecifieke 'nieuwe' influenza A virussen met pandemisch dan wel epidemisch potentieel als PG-2 of als PG-3 dienen te worden geclassificeerd? Graag een nadere beschouwing.*

Antwoord 2b

Zie het antwoord op vraag 2a. Deze virussen worden ingedeeld in PG-2. Alleen als ze humaan pandemisch potentieel hebben of ernstige ziekte bij mens of dier veroorzaken, worden ze in PG-3 ingedeeld.

Vraag 3

De COGEM adviseert de 1918 H1N1 'Spaanse griep' en 1957 H2N2 'Aziatische griep' als PG-3 op te nemen omdat er tegen deze pandemische virulente virussen geen afdoende populatie-immuniteit onder de humane populatie bestaat.

a. *De 1977 H1N1 Russische griep is sinds 2009 verdrongen door een ander H1N1 virus ((H1N1)pdm09, de Mexicaanse griep), maar wordt, in tegenstelling tot de Spaanse en Aziatische griep, door de COGEM als PG-2 geclassificeerd. Is het correct dat de COGEM van mening is dat (mede) de komst van de Mexicaanse griep en de jaarlijks vaccinatie tegen hiervan afgeleiden seizoensgebonden varianten, in voldoende mate populatie-immuniteit is opgebouwd tegen de 1977 H1N1 Russische griep om een PG-2 classificatie van dit virus te rechtvaardigen?*

Antwoord 3a

Sinds 1918 heeft H1N1 als seizoensgebonden influenzavirus gecirculeerd tot 1957, toen de H1N1 varianten door verspreiding van de pandemische H2N2 stam werden verdrongen. De uitbraak van de H1N1 'Russische griep' in 1977 leidde tot de terugkomst van H1N1 virussen.^{3,4} Vanwege de afgenomen immuniteit tegen H1 en N1 antigenen onder de wereldbevolking bleek de Russische griep zich goed te kunnen verspreiden, vooral onder mensen jonger dan 26 jaar.⁴ De 'Russische griep'

³ Webster RG *et al.* (1992). Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 56: 152-79

⁴ Zimmer SM & Burke DS. (2009). Historical Perspective - Emergence of Influenza A (H1N1) Viruses. *N. Engl. J. Med.* 361: 279-285



pandemie is echter relatief mild verlopen met een lage mortaliteit. Tot de introductie in 2009 van het (H1N1)pdm09 virus, hebben afstammelingen van de 1977 H1N1 'Russische griep' als seizoensgebonden influenzastammen onder de humane populatie gecirculeerd. De seizoensgebonden H1N1 stammen die na 2009 circuleren, zijn afgeleid van het (H1N1)pdm09 virus.

Vanwege de circulatie van seizoensgebonden H1N1 influenza A stammen, is er sprake van populatie-immuniteit tegen de Russische griep. Ook is er (enige mate) van kruisbescherming door het vaccin tegen seizoensgebonden influenzavirussen, waarin sinds 2009 standaard een H1N1 subtype onderdeel van uitmaakt. Om die reden, en vanwege de milde ziekte die het virus veroorzaakt, is de COGEM van oordeel dat 1977 H1N1 'Russische griep' in PG-2 ingedeeld kan worden.

b. Kan in algemene zin gesteld worden dat in de tijd de populatie-immuniteit tegen een eerder pandemisch virus zal afnemen (zodra dit virus en hiervan afgeleide seizoensgebonden varianten verdrongen zijn) tenzij tegen dit virus of tegen hiervan afgeleide seizoensgebonden varianten gevaccineerd wordt of spelen hierbij ook andere factoren een rol? Graag een toelichting. Kan de COGEM hierop aansluitend een uitspraak doen over het moment waarop of een periode waarna door gebrek aan populatie-immuniteit een hogere PG classificatie van humane influenza A stammen noodzakelijk is en welke criteria of indicatoren hiertoe gehanteerd zouden kunnen worden? Graag een toelichting.

Antwoord 3b

De populatie-immuniteit tegen een eerder pandemisch virus zal afnemen wanneer mensen niet meer blootgesteld worden aan (afgeleiden van) het desbetreffende virus, of aan varianten met antigene verwantschap. Het is niet mogelijk om op voorhand te voorspellen op welk moment de populatie-immuniteit tegen een eerder pandemisch influenza A virus dusdanig laag is dat het virus in een hogere pathogeniteitsklasse ingedeeld zou moeten worden. Het pandemische potentieel van een virus hangt namelijk van vele factoren af, waaronder welke seizoensgebonden influenza-stammen in de toekomst zullen circuleren, welke stammen in de jaarlijkse griepvaccinatie zijn opgenomen en wat de mate van kruisreactiviteit is tegen het pandemische virus door blootstelling aan seizoensgebonden varianten of vaccinstammen.

c. Tot op heden zijn er in Nederland nog géén activiteiten met de 1918 H1N1 stam 'Spaans griep' of individuele genoomsegmenten van deze stam vergund. De COGEM geeft in haar advies aan dat (gereconstrueerd) 1918 H1N1 virus zeer virulent is voor muizen, fretten en niet-humane primaten en dat er geen afdoende populatie-immuniteit meer is onder de humane populatie voor het virulente 1918 H1N1 'Spaanse griep' virus. Ook geeft zij aan dat indien dit influenza A virus opnieuw in de populatie geïntroduceerd zou worden, er een reële kans is op het ontstaan van een pandemie. De mortaliteit van de 1918 H1N1 stam wordt geschat op meer dan 2,5% van de geïnfecteerde personen (bij een 'typische influenza' uitbraak is dit <0,1%). De COGEM wordt verzocht om tegen de achtergrond van het ontbreken van een afdoende populatie-immuniteit tegen de 1918 H1N1 'Spaanse griep' en aan de hand van de criteria voor de pathogeniteitsclassificatie van micro-organismen de PG-3 classificatie van de 1918 H1N1 stam nader toe te lichten.



Antwoord 3c

Het 1918 H1N1 influenzavirus is de veroorzaker van de dodelijkste pandemie van de afgelopen eeuw, waar destijds vele miljoenen mensen aan overleden zijn.^{5,6} De 1918 H1N1 stam is door middel van ‘reverse genetics’ gereconstrueerd, en er is aangetoond dat dit gereconstrueerde virus zeer virulent is in muizen, fretten en niet-humane primaten.^{6,7,8,9,10}

Volgens de Regeling ggo is een indeling in PG-3 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. Op basis van het de historische gegevens over de pandemische verspreiding en de hoge mortaliteit van 2,5% tijdens de pandemie, en de hoge pathogeniteit van het gereconstrueerde virus in proefdieren, is de COGEM van oordeel dat 1918 H1N1 influenzavirus in PG-3 ingedeeld moet worden.

De COGEM merkt op dat het niet zeker is of het 1918 H1N1 influenzavirus in de huidige tijd op dezelfde wijze pandemisch zou verspreiden en tot eenzelfde hoge mortaliteit onder de wereldbevolking zou leiden. Het virus verspreidde in 1918 tijdens het einde van de Eerste Wereldoorlog, de hygiëne en gezondheidszorg waren slechter dan tegenwoordig. Daarnaast zijn er nu een aantal antivirale middelen voorhanden en kunnen antibiotica worden ingezet om secundaire infecties te bestrijden. Mogelijk is er in de humane populatie enige mate van groepsimmunititeit aanwezig door circulerende seizoensgebonden H1N1-stammen, waaronder de H1N1pdm09 stam, en door de griepvaccinatie.¹¹ Om deze reden is de COGEM van oordeel dat 1918 H1N1 influenzavirus niet voldoet aan de criteria behorende bij PG-4 en in PG-3 ingedeeld moet worden.

Vraag 4

De COGEM adviseert gg-influenza A virussen die samengesteld zijn uit klasse 2 ingedeelde influenza A virussen op niveau II te hanteren onder toepassing van aanvullende voorschriften.

-
- ⁵ Shaw ML & Palese P. (2013). Chapter 40 Orthomyxoviridae. In: Fields Virology, volume 1, sixth edition. Edited by Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
 - ⁶ Wright PF *et al.* (2013). Chapter 41 Orthomyxoviruses. In: Fields Virology, volume 1, sixth edition. Edited by Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
 - ⁷ Tumpey TM *et al.* (2005). Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 310: 77-80
 - ⁸ Tauberger JK *et al.* (2012). Reconstruction of the 1918 influenza virus: unexpected rewards from the past. *mBio*. 3: e00201-12.
 - ⁹ Kobasa D *et al.* (2007). Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 445: 319-323
 - ¹⁰ Patrono LV *et al.* (2021). Archival influenza virus genomes from Europe reveal genomic and phenotypic variability during the 1918 pandemic. *bioRxiv* doi: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.14.444134v1>
 - ¹¹ Medina RA *et al.* (2010). Pandemic 2009 H1N1 vaccine protects against 1918 Spanish influenza virus. *Nat Commun.* 1: 28. doi:10.1038/ncomms1026



a. In hoeverre is de COGEM van mening dat het fenotype van dergelijke gg-reassortanten voorspelbaar is? BGGO merkt hierbij op dat eerdere pandemische stammen vanuit “PG-2” virussen zijn ontstaan (b.v. het 2009 H1N1 virus ‘Mexicaanse griep’). Hoe kan uitgesloten worden dat bijvoorbeeld bij werkzaamheden met reassortanten samengesteld uit genoomsegmenten afkomstig van meerdere dierspecifieke PG-2 influenza A virussen er niet een gg-influenza A reassortant met zoönotisch en zo mogelijk pandemische potentieel (met mens-op-mens overdracht) ontstaat waarvoor minimaal een inschaling op inperkingsniveau III noodzakelijk is?

Antwoord 4a

De COGEM merkt op dat onder natuurlijke omstandigheden ‘PG-3 virussen’ gevormd kunnen worden na het reassorteren van meerdere ‘PG-2 virussen’, maar dat naast het reassorteren van genoomsegmenten ook verdere adaptatie aan de gastheer (mens) hiervoor noodzakelijk is. Bij het maken van reassortanten van PG-2 virussen is de kans dat een potentiële PG-3 reassortant ontstaat zeer klein, maar niet geheel verwaarloosbaar. Echter, in het laboratorium zal – in tegenstelling tot onder de eerder genoemde natuurlijke omstandigheden - geen verdere adaptatie plaatsvinden, omdat er geen continue transmissie is. Daarnaast staat in paragraaf 8.1 van het voorgaande COGEM advies vermeld dat dit soort werkzaamheden op ML-II uitgevoerd kunnen worden, mits aanvullende voorschriften in acht worden genomen. De COGEM is van oordeel dat de combinatie van de bovenstaande elementen maakt dat het risico van deze werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein is.

De COGEM merkt verder op, dat indien het onderzoek gericht is op het verhogen van de pathogeniteit of virulentie van een influenza A virus ingedeeld in PG-2, bijvoorbeeld door het introduceren van bepaalde mutaties of het adapteren van de virussen, de werkzaamheden op ML-III niveau dienen te worden uitgevoerd. Dit is eveneens vermeld in de laatste paragraaf (8.1) van het voorgaande advies. Overigens geldt dit ook voor onderzoek dat gericht is op het verhogen van de transmissie of het veranderen van het gastheerbereik van de influenza A virussen.

Ter aanscherping van haar eerdere advies, stelt de COGEM: ‘Met betrekking tot laboratoriumwerkzaamheden met gg-influenza A virussen merkt de COGEM in zijn algemeenheid op, dat zij van oordeel is dat al het onderzoek dat gericht is op, of waarvan aangenomen moet worden dat het zal leiden tot, het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of op het veranderen van het gastheerbereik van een in klasse 2 ingedeeld influenza A virus (bijvoorbeeld door het inbrengen van sequenties waarvan bekend is dat deze de pathogeniteit/virulentie verhogen) op inperkingsniveau III uitgevoerd moet worden.’

b. Is de COGEM van mening dat aanvragen voor activiteiten met dergelijke reassortanten casusgewijs moeten worden beoordeeld ten aanzien van de virulentie, de pathogeniteit, het tropisme, het gastheerbereik en de transmissie eigenschappen van de resulterende gg-influenza A virussen? BGGO wijst hierbij op het eerdere algemene advies (CGM/040326-03) waarin de COGEM destijds concludeerde dat ggo activiteiten met influenza A virussen case-by-case beoordeeld dienen te worden (zie pagina 6 van CGM/040326-03). Daarnaast geeft BGGO aan dat in de praktijk van de



vergunningverlening ook sprake is van zeer brede aanvragen betreffende influenza A virussen waarin allerlei mogelijke reassortanten van PG2 en/of PG3 virussen (al dan niet i.c.m. additionele genspecifieke modificaties) worden aangevraagd.

Antwoord 4b

Zie het antwoord op vraag 4a. De COGEM acht een casusgewijze behandeling van gg-influenza A reassortanten samengesteld uit PG-2 ingedeelde influenza A virussen niet noodzakelijk.

c. Met betrekking tot laboratoriumwerkzaamheden met gg-influenza A virussen merkt de COGEM in zijn algemeenheid op dat zij van oordeel is dat al het onderzoek dat gericht is op het verhogen van de pathogeniteit of virulentie van een in klasse 2 ingedeeld influenza A virus (bijvoorbeeld door het inbrengen van sequenties waarvan bekend is dat deze de pathogeniteit/virulentie verhogen) op inperkingsniveau III uitgevoerd moet worden. Welke (type) sequenties betreffen dit en kunnen deze b.v. afkomstig zijn van PG-2 influenza A virussen? Graag een nadere specificatie en toelichting.

Antwoord 4c

Naast de al genoemde polybasische klievingsplaats in HA, zijn er meerdere mutaties bekend die de virulentie van influenza A virussen kunnen beïnvloeden.^{12,13} Het is echter niet altijd voorspelbaar wat het effect zal zijn wanneer dergelijke mutaties in een bepaalde influenzavirus A stam worden geïntroduceerd. Bijvoorbeeld, de uitwerking op de fitness van mutaties in het polymerase die de activiteit verhogen is ook afhankelijk van de genetische achtergrond van de gebruikte influenza A stam. Daarnaast zou een lijst met virulentie-verhogende mutaties altijd incompleet zijn door voortschrijdende inzichten en omdat nieuw ontdekte virulentiefactoren ontbreken totdat deze aan de lijst worden toegevoegd. Om deze reden acht de COGEM het hanteren van een dergelijke lijst niet geschikt voor het inschalen van werkzaamheden met influenza A virussen. Indien dergelijke mutaties in PG-2 influenzastammen worden geïntroduceerd, kan geconcludeerd worden dat het onderzoek gericht is op het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie, de transmissie of het veranderen van gastheerbereik en dienen de werkzaamheden op ML-III ingeschaald te worden.

Vraag 5

BGGO heeft eerder een beperkt aantal activiteiten met de vleermuis influenza A virussen H17N10 en H18N11 'bat flu' op niveau III vergund. Deze virussen zijn in het onderhavige advies niet ter sprake gekomen. De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over ggo activiteiten met de vleermuis influenza A virussen H17N10 en H18N11. BGGO verzoekt de COGEM om aan deze virussen een PG-classificatie toe te kennen zodat ook deze virussen in Bijlage 4 van de regeling ggo kunnen worden opgenomen.

¹² Goka EA *et al.* (2014). Mutations associated with severity of the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 in humans: a systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Arch Virol.* 159: 3167-3183.

¹³ Suttie, A *et al.* (2019) Inventory of molecular markers affecting biological characteristics of avian influenza A viruses. *Virus Genes* 55: 739–768



Antwoord 5

De COGEM licht de inschaling van de vleermuis influenza A virussen H17N10 en H18N11 in een apart advies toe.¹⁴

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

¹⁴ COGEM (2021). Pathogeniteitsclassificatie van de vleermuis influenza A virussen H17N10 en H18N11. COGEM advies CGM/210618-02