

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

**DATUM** 30 augustus 2021  
**KENMERK** CGM/210830-01  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie van *Sin nombre orthohantavirus*

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier getiteld "Sin nombre virus" (IG 21-149\_2.13-000) van Wageningen Universiteit, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van het *Sin Nombre orthohantavirus* (SNV). Tevens is gevraagd of dit virus als dier- en humaanpathogeen beschouwd kan worden.

Het SNV is een virus dat voorkomt in muizen in Noord-Amerika. Het virus veroorzaakt geen waarneembare ziekte in muizen en wordt voornamelijk via speeksel of urine uitgescheiden. SNV kan naar mensen overgebracht worden door het inhaleren van (stof)deeltjes ('aerosolized particles') afkomstig van urine of speeksel van SNV-geïnfecteerde muizen.

Infectie met SNV kan een ernstige ziekte bij mensen veroorzaken, die gekenmerkt wordt door long- en hartproblemen, ook wel het 'hantavirus pulmonary syndrome' (HPS) of 'hantavirus cardiopulmonary syndrome' (HCPS) genoemd. Deze ziekte heeft een mortaliteit van ongeveer 50%. Het virus kan niet tussen mensen onderling verspreiden. Er is geen profylaxe of vaccin beschikbaar tegen SNV-infectie.

Op basis van het ernstige ziektebeeld met de hoge mortaliteit na infectie met SNV bij mensen, en het feit dat het virus via (stof)deeltjes kan verspreiden, adviseert de COGEM het *Sin Nombre orthohantavirus* (SNV) als dier- en humaanpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 3 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 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  
Vorzitter COGEM

c.c.           - Drs. Y. de Keulenaar, 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 *Sin Nombre orthohantavirus*

## COGEM advies CGM/210830-01

### 1. Inleiding

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag van Wageningen Universiteit, is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het *Sin Nombre orthohantavirus* (IG 21-149) en de plaatsing van dit virus op Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo<sup>1</sup>). Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als dier- en humaanpathogeen beschouwd kan 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.

### **3. *Sin Nombre orthohantavirus* (SNV)**

Het *Sin Nombre orthohantavirus* (SNV, voorheen Sin Nombre hantavirus, of Sin Nombre virus) is een virussoort die behoort tot het genus *Orthohantavirus*, de subfamilie *Mamantavirinae*, familie *Hantaviridae* en orde *Bunyavirales*.<sup>2</sup> Orthohantavirussen stonden voorheen bekend als hantavirussen. De afgelopen jaren zijn er door de 'International Committee on Taxonomy of Viruses' ICTV verschillende taxonomische wijzigingen doorgevoerd, waaronder de wijziging van de familie Bunyaviridae naar de orde *Bunyavirales*, waarbij het genus *Hantavirus* (waartoe destijds het Sin Nombre hantavirus behoorde) is gewijzigd naar de familie *Hantaviridae*.<sup>3</sup> Het Sin Nombre hantavirus is daarbij hernoemd tot *Sin Nombre orthohantavirus*. Bij deze wijziging zijn ook enkele soorten uit het voormalige genus *Hantavirus* verwijderd, waaronder de soort New York hantavirus (NYV), dat op basis van aminozuursequenties van het nucleoproteïne en glycoproteïne veel overeenkomsten vertoont met het Sin Nombre virus<sup>4,5</sup> en derhalve tegenwoordig als variant van de soort *Sin Nombre orthohantavirus* gezien wordt.<sup>3,6</sup> Hoewel de glycoproteïnen grote overeenkomsten vertonen, kunnen NYV en SNV wel op basis van serologische assays van elkaar onderscheiden worden.<sup>4,5</sup>

SNV is een negatief-enkelstrengs RNA virus en heeft een genoom dat gesegmenteerd is in drie delen: S ('small'), M ('medium') en L ('large').<sup>7</sup> Het S genoomsegment codeert voor het nucleocapside eiwit (N). Het M genoomsegment codeert voor een polyproteïne dat wordt opgeknipt in de glycoproteïnes Gn en Gc (voorheen G1 en G2), die onderdeel uitmaken van de virale lipidenmembraan of 'envelop'. Het L genoomsegment codeert voor het L-eiwit, wat functioneert als RNA-afhankelijk RNA polymerase.<sup>8</sup> De levenscyclus van het *Sin nombre orthohantavirus* vindt plaats in het cytoplasma van de gastheer cel.<sup>7</sup>

#### **3.1 Pathogenese van SNV infectie**

Orthohantavirussen zijn zoönotische virussen die bij mensen het 'hantavirus pulmonary syndrome' (HPS), ook wel 'hantavirus cardiopulmonary syndrome' (HCPS) genoemd, of het 'hemorrhagic fever with renal syndrome' (HFRS) kunnen veroorzaken. De orthohantavirussen die HPS veroorzaken komen voornamelijk voor in Noord- en Zuid-Amerika en worden op basis van deze geografische indeling ook wel 'Nieuwe Wereld'-virussen genoemd. De orthohantavirussen die HFRS veroorzaken komen voornamelijk voor in Aziatische en Europese landen, en worden als 'Oude Wereld'-virussen bestempeld.<sup>7,9</sup> SNV is voor het eerst geïdentificeerd in 1993, tijdens een uitbraak van HPS met een hoge mortaliteit in het grensgebied tussen New Mexico, Utah, Arizona en Colorado (Four Corners) in zuidwest Amerika en valt derhalve onder de categorie 'Nieuwe Wereld'-virussen.<sup>7,10</sup> De variant NYV is eveneens aangetoond in patiënten met HPS in de Verenigde Staten.<sup>5,11,12</sup>

HPS is een ernstige en soms fatale respiratoire aandoening gecombineerd met cardiovasculair disfunctioneren. Het ziektebeeld van HPS kenmerkt zich in het begin door koortsachtige symptomen, gevolgd door een ernstige en acute fase waarin hart- en longproblemen ontstaan. Hierbij kan longoedeem, kortademigheid en hypoxie optreden, waardoor vaak mechanische ventilatie nodig is.

Tevens kan de bloeddruk dalen en kan cardiogene shock optreden waarbij het hart niet meer in staat is het bloed rond te pompen en de patiënt vaak komt te overlijden. De ziekteprogressie kan snel zijn. HPS dat veroorzaakt wordt door SNV heeft een mortaliteit van ongeveer 50%.<sup>13</sup> Na infectie worden neutraliserende antilichamen geproduceerd. Er zijn geen gevallen van herinfectie gerapporteerd. Het is onduidelijk hoeveel mensen ziek worden van SNV, maar er wordt verondersteld dat de meeste mensen die geïnfecteerd raken met SNV het ziektebeeld HPS ontwikkelen, gezien de lage prevalentie van antilichamen tegen SNV in gezonde mensen uit gebieden waar het virus endemisch is (0,3%).<sup>14</sup> Momenteel is er nog geen profylaxe beschikbaar voor SNV infectie en HPS,<sup>15</sup> al zijn er wel kandidaatvaccins in ontwikkeling.<sup>16,17,18</sup> Een hantavirusinfectie is overigens in Nederland een meldingsplichtige ziekte (groep C).<sup>19</sup>

### 3.2 Transmissie

Orthohantavirussen worden in het algemeen beschouwd als virussen met een specifieke gastheersoort (vaak knaagdieren) waarin zij een persistente infectie kunnen veroorzaken zonder waarneembare ziekteverschijnselen. Het natuurlijke reservoir van SNV is de hertmuis, *Peromyscus maniculatus*,<sup>20</sup> een Noord-Amerikaanse muizensoort die voorkomt in veel verschillende ecologische zones tussen Canada en centraal Mexico.<sup>21</sup> NYV heeft als natuurlijke gastheer de witvoetmuis *Peromyscus leucopus*,<sup>5</sup> een soort die voornamelijk in het Oosten van de Verenigde Staten, Canada en Mexico voorkomt.<sup>22</sup> Sommige ‘Nieuwe Wereld’-orthohantavirussen zijn echter in verschillende gastheersoorten waargenomen, zoals het geval is voor SNV. Het is hierbij niet zeker of dit verklaard kan worden door frequente ‘spillover’ (i.e., transmissie tussen twee soorten), of dat het virus daadwerkelijk in meerdere soorten kan persisteren.<sup>23</sup>

Er heerst nog wat onduidelijkheid over de transmissie van SNV tussen hertmuizen. In enkele laboratoriumstudies is beschreven dat SNV voornamelijk wordt uitgescheiden via speeksel, en (in mindere mate) in urine. Hierdoor wordt verondersteld dat SNV voornamelijk overgedragen wordt tussen soortgenoten door direct contact, zoals bij bijten of vachtverzorging.<sup>23,24,25</sup> De meeste uitscheiding vindt plaats kort na de initiële infectie,<sup>26</sup> maar er kan ook gedurende de persistente infectie periodiek verhoogde virale replicatie plaatsvinden, dat gepaard kan gaan met verhoogde uitscheiding.<sup>25</sup>

De voornaamste manier waarop mensen geïnfecteerd kunnen raken met het SNV is middels inhalatie van (stof)deeltjes (‘aerosolised particles’) die gecontamineerd zijn met virus uit excreties of secreties van besmette knaagdieren.<sup>7,27</sup> Dit kan met name optreden wanneer men gebouwen en ruimtes betreedt waar langere tijd besmette knaagdieren verblijven en waar onvoldoende schoon is gemaakt. Andere manieren waarop transmissie plaats kan vinden is via een beet van een geïnfecteerd knaagdier (dit is echter zeldzaam), door aanraken van objecten die gecontamineerd zijn met urine, speeksel of uitwerpselen van besmette knaagdieren en vervolgens het aanraken van neus of mond, of het eten van gecontamineerd voedsel. Bij de orthohantavirussen die in de Verenigde Staten worden aangetroffen is mens-op-mens transmissie niet voorgekomen.<sup>28</sup> Mens-op-mens transmissie is vooralsnog alleen beschreven voor het *Andes orthohantavirus* (ANDV).<sup>29,30</sup>

#### 4. Eerdere COGEM adviezen en classificatie door internationale instanties

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over virussen van de familie *Hantaviridae*. Het Duitse ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA) heeft in de Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) het Sin-Nombre virus ingedeeld in risicogroep 3, en beschouwt het als een zoönose.<sup>31</sup> De Zwitserse ‘Bundesamt für Umwelt’ (BAFU) heeft het Sin Nombre virus ingedeeld in risicogroep 3, met de vermelding dat deze virussen pathogeen zijn voor mensen en vertebraten.<sup>32</sup> De ‘Belgian Biosafety Server’ heeft negen virussen uit de ‘Sin Nombre group’, waaronder het Sin Nombre virus, ingedeeld in risicogroep 3 als humaan pathogeen.<sup>33</sup> Het New York virus is niet in de lijst opgenomen. Deze classificaties door andere beoordelende instanties gelden als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

#### 5. Overweging en advies

SNV is een zoönotisch virus dat voorkomt in muizen in Noord-Amerika en ernstige ziekte bij mensen kan veroorzaken. Het virus veroorzaakt geen waarneembare ziekteverschijnselen in muizen, en kan uitgescheiden worden via speeksel en urine van deze dieren. Mensen kunnen geïnfecteerd raken door het inhaleren van ‘aerosolised particles’ in ruimtes waarin SNV-besmette muizen hebben geleefd. SNV kan bij mensen de ernstige respiratoire en cardiovasculaire aandoening HPS (ook wel HCPS) veroorzaken, dat een hoge mortaliteit (ongeveer 50%) kent. Het virus kan niet van mens op mens worden overgedragen. Er is geen profylaxe of vaccin beschikbaar tegen SNV-infectie.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het *Sin Nombre orthohantavirus* als dier- en humaanpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 3 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

#### Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2021-04-01> (bezoekt: 09 augustus 2021)
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2020 Release <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt: 18 augustus 2021)
3. Laenen L *et al.* (2019). *Hantaviridae*: current classification and future perspectives. *Viruses*. 11:788
4. Gavrilovskaya I *et al.* (1999). New York 1 and Sin Nombre viruses are serotypically distinct viruses associated with hantavirus pulmonary syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 37:122–126
5. Hjelle B *et al.* (1995). Molecular linkage of hantavirus pulmonary syndrome to the white-footed mouse, *Peromyscus leucopus*: genetic characterization of the M genome of New York virus. *J. Virol.* 69: 8137-8141
6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic proposal 2016.023a-cM [https://talk.ictvonline.org/ICTV/proposals/2016.023a-cM.A.v2.Hantavirus\\_sprev.pdf](https://talk.ictvonline.org/ICTV/proposals/2016.023a-cM.A.v2.Hantavirus_sprev.pdf) (bezoekt: 18 augustus 2021)

7. Jonsson CB *et al.* (2010). A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 23:412–44
8. Elliott RM & Schmaljohn CS (2013). Chapter 42: Bunyaviridae. In: *Fields Virology 6th edition Vol. II Section II*. Ed. Knipe DM & Howley PM. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
9. Munir N *et al.* (2020). Hantavirus diseases pathophysiology, their diagnostic strategies and therapeutic approaches: A review. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* doi: 10.1111/1440-1681.13403
10. Nichol ST *et al.* (1993). Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 262:914–917
11. Fernando R *et al.* (2019). Infection with New York Orthohantavirus and associated respiratory failure and multiple cerebral complications. *Emerg. Infect. Dis.* 25:1241–1243
12. Nuovo GJ *et al.* (1996). Analysis of fatal pulmonary hantaviral infection in New York by reverse transcriptase *in situ* polymerase chain reaction. *Am. J. Pathol.* 148:685–692
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus Virology. <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hanta/virology.html> (bezoekt: 19 augustus 2021)
14. Center For Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus Technical/clinical information – Technical FAQ. <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hps/faq.html> (bezoekt: 25 augustus 2021)
15. Center For Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus treatment. <https://www.cdc.gov/hantavirus/technical/hps/treatment.html> (bezoekt: 19 augustus 2021)
16. Saavedra F *et al.* (2021). Immune response during hantavirus diseases: implications for immunotherapies and vaccine design. *Immunology* 163:262-277
17. Warner BM *et al.* (2020). Oral vaccination with recombinant Vesicular Stomatitis Virus expressing Sin Nombre Virus glycoprotein prevents Sin Nombre Virus transmission in deer Mice. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10:333
18. Dheersekara K *et al.* (2020). Hantavirus Infections-Treatment and Prevention. *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* 1-12
19. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Meldingsplichtige ziekten. <https://lci.rivm.nl/meldingsplichtige-ziekten> (bezoekt: 24 augustus 2021)
20. Childs JE *et al.* (1994). Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J. Infect. Dis.* 169: 1271-1280
21. Animal Diversity Web. University of Michigan, Museum of Zoology. *Peromyscus maniculatus* (deer mouse). [https://animaldiversity.org/accounts/Peromyscus\\_maniculatus/](https://animaldiversity.org/accounts/Peromyscus_maniculatus/) (bezoekt: 24 augustus 2021)
22. Animal Diversity Web. University of Michigan, Museum of Zoology. *Peromyscus leucopus* (white-footed mouse). [https://animaldiversity.org/accounts/Peromyscus\\_leucopus/](https://animaldiversity.org/accounts/Peromyscus_leucopus/) (bezoekt: 24 augustus 2021)
23. Mull N *et al.* (2020). Ecology of Neglected Rodent-Borne American Orthohantaviruses. *Pathogens* 9: 325
24. Forbes KM *et al.* (2018). Hantavirus maintenance and transmission in reservoir host populations. *Curr. Opin. Virol.* 28: 1-6
25. Warner MB *et al.* (2019). Development and Characterization of a Sin Nombre Virus Transmission Model in *Peromyscus maniculatus*. *Viruses*. 11: 183
26. Safronetz D *et al.* (2008). Sin Nombre virus shedding patterns in naturally infected deer mice (*Peromyscus maniculatus*) in relation to duration of infection. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8: 97-100

27. Richardson KS *et al.* (2013). Human exposure to particulate matter potentially contaminated with sin nombre virus. *EcoHealth*. 10:159–16
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) – Transmission. <https://www.cdc.gov/hantavirus/hps/transmission.html> (bezoekt: 23 augustus 2021)
29. Martinez-Valdebenito C *et al.* (2014). Person-to-person household and nosocomial transmission of andes hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 20: 1629-1636
30. Padula PJ *et al.* (1998). Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 241: 323-330
31. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) – Technical Rule for Biological Agents. [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile) (bezoekt: 16 augustus 2021)
32. Federal Office for the Environment (FOEN). <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/biotechnologie/publikationen-studien/publikationen/einstufung-von-organismen.html> (bezoekt: 16 augustus 2021)
33. Belgian Biosafety Server. [https://www.biosafety.be/sites/default/files/h\\_a\\_virus.pdf](https://www.biosafety.be/sites/default/files/h_a_virus.pdf) (bezoekt: 16 augustus 2021)