

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. B. Visser
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 16 september 2021
KENMERK CGM/210916-01
ONDERWERP Advies heroverweging pathogeniteitsclassificatie Poliovirus type 1 en 3

Geachte mevrouw Visser,

De COGEM heeft de pathogeniteitsclassificatie van poliovirus type 1 en 3 (behorende tot de soort *Enterovirus C*) heroverwogen. Zij deelt u daarover het volgende mee.

Samenvatting:

In het verleden is het poliovirus, bestaande uit 3 typen, ingeschaald in pathogeniteitsklasse 2. In 2015 is poliovirus type 2 wereldwijd uitgeroeid verklaard. In het kader van de ontwikkelingen rond de wereldwijde bestrijding van het poliovirus heeft de COGEM in 2017 geadviseerd de pathogeniteitsclassificatie van poliovirus type 2 omhoog te schalen naar klasse 3. In oktober 2019 is ook poliovirus type 3 door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uitgeroeid verklaard. Poliovirus type 1 is nog niet uitgeroeid, maar het aantal wereldwijde besmettingen met dit type is sinds 2014 sterk teruggedrongen. In navolging van het advies over poliovirus type 2, herziet de COGEM in het onderhavige advies de pathogeniteitsklasse van poliovirus type 1 en type 3.

In Nederland wordt in verschillende laboratoria gewerkt met poliovirus(materiaal). In het geval een uitbraak optreedt in Nederland, zou dit tot verspreiding van het poliovirus kunnen leiden, omdat de vaccinatie die in Nederland wordt toegediend niet beschermt tegen verspreiding van het virus, en de vaccinatiegraad in een aantal regio's lager is dan gewenst. De ziekte die het poliovirus veroorzaakt, kan met name bij kinderen leiden tot verlamming, met kans op overlijden. Er is geen geneesmiddel beschikbaar. Als onderdeel van de wereldwijde uitroeiing van het poliovirus heeft de WHO het bezit van poliovirus(materiaal) beperkt tot gespecialiseerde laboratoria (zogenaamde *polio-essential facilities*, PEF's), waar strenge inperkingseisen gelden die overeenkomen met de maatregelen die gelden op het ggo-inperkingsniveau ML-III.

Op grond van bovenstaande overwegingen, betreffende het risico van herintroductie van een bijna uitgeroeid virus, de ernst van het ziektebeeld, en rekening houdend met het WHO actieplan, adviseert de COGEM om naast poliovirus type 2, ook poliovirus type 1 en type 3 omhoog te schalen van pathogeniteitsklasse 2 naar klasse 3.

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

Herziening pathogeniteitsclassificatie van de poliovirus typen 1 en 3

COGEM advies CGM/210916-01

1. Inleiding

In het verleden heeft de COGEM het poliovirus (behorende tot de soort *Enterovirus C*) ingeschaald als een klasse 2 pathogeen. In 2015 is één van de drie typen poliovirus, poliovirus type 2, wereldwijd uitgeroeid verklaard. Hierop volgend heeft de COGEM in 2017 geadviseerd om de pathogeniteitsclassificatie van poliovirus type 2 te herzien en poliovirus type 2 in een hogere pathogeniteitsklasse te plaatsen, mede gezien de ontwikkelingen in de wereldwijde bestrijding van het poliovirus.¹ In oktober 2019 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) bekend gemaakt dat ook poliovirus type 3 wereldwijd is uitgeroeid.² Poliovirus type 1 is nog niet uitgeroeid, maar het aantal wereldwijde besmettingen met dit type is sinds 2014 sterk teruggedrongen. In navolging van het advies over poliovirus type 2, herziet de COGEM in het onderhavige advies de pathogeniteitsklasse van zowel poliovirus type 1 als type 3. De argumentatie daarvoor wordt in onderstaande paragrafen uiteengezet.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo³ 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. Poliovirus typen 1, 2 en 3

Het poliovirus, waarvan drie serotypen worden onderscheiden, behoort tot de soort *Enterovirus C*, het genus *Enterovirus* en de familie *Picornaviridae*.⁴ Het virus heeft een enkelstrengs positief RNA genoom van ongeveer 7,5 kb.⁵ Op het RNA ligt één groot ‘open reading frame’ (ORF), geflankeerd door een 5’ en een 3’ ‘untranslated region’ (UTR). Het ORF codeert voor één polyproteïne dat wordt gesplitst in meer dan 15 (intermediaire) eiwitten,⁶ en kan onderverdeeld worden in drie secties: P1, P2 en P3. In P1 bevindt zich de sequentie die codeert voor de vier verschillende structurele eiwitten, VP1, VP2, VP3 en VP4. Secties P2 en P3 coderen onder andere voor eiwitten die betrokken zijn bij de klieving van het polyproteïne en de replicatie van het virale genoom. Sectie P2 bevat de sequenties voor productie van de eiwitten 2A, 2B en 2C, en sectie P3 codeert voor de eiwitten VPg (‘viral protein genome-linked’), 3A, 3C en 3D (RNA-afhankelijke RNA polymerase).⁷

Het poliovirus heeft een eiwitmantel bestaande uit 60 kopieën van de vier structurele eiwitten, VP1, VP2, VP3 en VP4. VP1, VP2, en VP3 liggen aan het oppervlak van de virusmantel en VP4 bevindt zich binnenin de eiwitmantel.⁸ Om een gastheer cel binnen te dringen, bindt het poliovirus aan de CD155 receptor (ook wel poliovirusreceptor (PVR) genoemd), een transmembraan glycoproteïne dat onderdeel is van de immunoglobuline superfamilie.^{5,9}

3.1 Ziektebeeld

Het poliovirus is de veroorzaker van de ziekte poliomyelitis, ook wel polio genoemd, die voornamelijk kinderen onder de vijf jaar treft. Polio is een zeer besmettelijke ziekte die het zenuwstelsel aan kan tasten en verlamming kan veroorzaken. Er is geen geneesmiddel tegen deze ziekte beschikbaar. De meeste mensen die geïnfecteerd raken (90%), ervaren geen of milde symptomen. Anderen kunnen als symptomen koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, overgeven, stijve nek en pijn aan de ledematen ervaren. Eén op de 200 infecties leidt tot verlamming. Ongeveer 5 tot 10% van de patiënten waarbij verlamming optreedt, overlijdt door verlamming van de spieren die betrokken zijn bij de ademhaling.¹⁰

Het poliovirus wordt primair verspreid via de fecale-orale route, bijvoorbeeld door het binnenkrijgen van met feces besmet water of voedsel. In het begin van een infectie is het virus in het slijmvlies van de bovenste luchtwegen aantoonbaar. Gedurende deze korte periode bestaat de kans dat het virus met druppeltjes wordt uitgehoest en is besmetting via de orale-orale route mogelijk.^{11,12} Na infectie bereikt het virus via de maag de darmen, waar het repliceert in het intestinale slijmvlies en gedurende 2 tot 8 weken na infectie uitgescheiden kan worden via de ontlasting.¹³ Vanuit de slijmvliezen kan het virus de cervicale en mesenterische lymfeklieren (i.e., in de hals en buikholte) binnendringen en op deze manier in de bloedsomloop terecht komen. In zeldzame gevallen kan het virus het centrale zenuwstelsel

binnendringen (via de bloed-hersenbarrière of via neuronen) en vermenigvuldigen in motorneuronen in het ruggenmerg, de hersenstam of de motorische schors. Hierdoor kunnen zenuwen beschadigd raken en verlamingsverschijnselen ontstaan.^{5,13}

4. Global Polio Eradication Initiative (GPEI)

In 1988 is het ‘Global Polio Eradication Initiative’ (GPEI) gelanceerd door de World Health Assembly (WHA). GPEI is een publiek-private samenwerking tussen nationale overheden en zes partnerorganisaties; de World Health Organisation (WHO), Rotary International, de US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de United Nations Children’s Fund (UNICEF), de Bill & Melinda Gates Foundation, en Gavi, ‘the Vaccine Alliance’.¹⁴ De missie van het GPEI is het wereldwijd uitroeien van het poliovirus met behulp van vaccinaties en het gebruik van alle wildtype en vaccinstammen in laboratoria in te perken om herintroductie te voorkomen. Het GPEI brengt regelmatig updates uit over de strategie om polio wereldwijd uit te roeien. De meest recente strategie betreft de *Polio Eradication Strategy 2022-2026: Delivering on a Promise*, die op 9 juni 2021 gelanceerd is en het voorgaande plan in januari 2022 zal vervangen.¹⁵

4.1 Vaccinaties

Er zijn twee verschillende soorten vaccins beschikbaar tegen polio; het Sabin levend geattenuerd oraal poliovirus vaccin (OPV) en het Salk geïnactiveerde poliovirus vaccin (IPV).¹⁶ Het OPV is beschikbaar als trivalent (type 1, 2 en 3), bivalent (alleen type 1 en 3) en monovalent (één van de 3 virustypen) vaccin, en wordt oraal toegediend. Het geattenuerde virus kan gedurende enkele weken na orale vaccinatie repliceren in de darmen en uitgescheiden worden in ontlasting.¹⁶ In gebieden met slechte hygiëne kan dit leiden tot passieve immunisatie. Het OPV is goedkoper dan het IPV, onder andere omdat het gemakkelijker toegediend kan worden, en geeft een betere mucosale immuniteit dan het IPV, waardoor het verspreiding van het virus kan remmen.^{12,17} In zeldzame gevallen (ongeveer 1 op de 2,7 miljoen eerste doseringen) kan het OPV door enkele puntmutaties reverteren naar een virulente variant van het virus, ook wel ‘circulating vaccine-derived poliovirus’ (cVDPV) genoemd, dat ook verlamingsverschijnselen kan veroorzaken (‘vaccine-associated paralytic polio’ VAPP). Het grootste aandeel van de cVDPV gevallen wordt veroorzaakt door OPV2 (>90%).¹⁸

Het IPV is een trivalent vaccin dat bescherming biedt tegen de drie typen poliovirus. In Nederland wordt met het IPV gevaccineerd, dat opgenomen is in het Rijksvaccinatieprogramma als onderdeel van de DTP en DKTP(-HepB-Hib vaccins) en via een injectie in de arm of in het been (subcutaan of intramusculair) wordt toegediend.¹¹ Na vaccinatie met IPV blijft de immuniteit in de darm laag.¹² Hierdoor kan een wildtype poliovirus na infectie van een IPV-gevaccineerde, nog repliceren in de darm en uitgescheiden worden in de ontlasting. Het IPV is daarom niet geschikt om verspreiding van het poliovirus tegen te gaan.^{19,20}

Om het poliovirus wereldwijd volledig uit te roeien, zal het gebruik van OPV op termijn uitgefaseerd worden. Het eerste onderdeel van de eradicatiestrategie zoals vastgelegd door het GPEI, betreft de wereldwijde gecoördineerde overgang van het trivalente OPV naar een bivalent OPV (1 en 3) sinds april 2016, naar aanleiding van de eradicatie van poliovirus type 2. Dit is gedaan om het risico op nieuwe

uitbraken van cVDPV door OPV2 (cVDPV2) te voorkomen.^{15,21} Daarnaast wordt hoog-risicolanden geadviseerd een enkele dosering van het IPV aan het immunisatieprogramma toe te voegen om de mate van immuniteit tegen poliovirus type 2 (i.e., cVDPV2) die door de overgang naar een bivalent OPV daalt, hoog te houden. Totdat het poliovirus compleet is uitgeroeid biedt de combinatie van IPV en OPV de beste bescherming tegen ziekte en verspreiding.^{22,21}

Momenteel is klinisch onderzoek gaande naar het gebruik van een nieuw OPV2 (nOPV2) dat stabiel is en waarbij reversie naar een virulenter fenotype nog niet is waargenomen.^{23,24} Het nOPV2 vaccin is eind 2020 door de WHO opgenomen onder de *Emergency Use Listing* (EUL) procedure, waarmee nog niet vergunde vaccins versneld toegepast kunnen worden.²⁵ Ook voor OPV1 en OPV3 worden nieuwe varianten (nOPV1 en nOPV3) ontwikkeld.

Na de eradicatie van poliovirus type 3 wordt het bivalente OPV (1 en 3) nog steeds toegepast. Een overgang van bivalent OPV (1 en 3) naar monovalent OPV1 heeft bij het GPEI voorlopig geen prioriteit. Pas wanneer poliovirus type 1 en 3 beide officieel uitgeroeid zijn, zal het GPEI aansturen op het stopzetten van het routinematig gebruik van alle OPVs.²⁶

4.1.1 Huidige status transmissie van poliovirussen

Transmissie van poliovirus type 1 is sinds 2014 sterk teruggedrongen, maar wordt nog gerapporteerd in het grensgebied tussen Pakistan en Afghanistan.²⁷ De voortdurende aanwezigheid van het virus in dit gebied is terug te voeren tot de onbereikbaarheid voor hulpverleners, geringe vaccinatiebereidheid en moeilijk contact met bepaalde gemeenschappen.

Sinds 2017 worden er wereldwijd meer cVDPV2 gevallen gerapporteerd dan infecties met poliovirus type 1 en tussen 2019 en 2020 is het aantal cVDPV2 gevallen zelfs verdriedubbeld. Dit is onder andere te wijten aan de overgang van trivalent naar bivalent OPV en vertraging met het introduceren van het IPV, waardoor in verschillende regio's de immuniteit tegen poliovirus type 2 is afgenomen.¹⁵

4.2 Inperking van wildtype of vaccinstammen van het poliovirus

Omdat in het 'post-eradicatie' tijdperk de aanwezigheid van poliovirussen in laboratoria het risico van herintroductie met zich mee kan brengen, is als onderdeel van de polio-eradicatie ook de inperking van het gebruik van alle wildtype en vaccinstammen in laboratoria opgenomen. In het WHO Global Action Plan (GAPIII)²⁸ is vastgelegd dat het aantal instanties waar poliovirus opgeslagen wordt of waar met het virus gewerkt wordt, beperkt dient te worden. Ook dienen er de nodige veiligheidsmaatregelen genomen te worden voor werkzaamheden met, en lange-termijn opslag van het poliovirus.

Alleen in gecertificeerde onderzoeks- en productiefaciliteiten, zogenaamde 'poliovirus-essential facilities' (PEF's), mag (potentieel) infectieus poliovirusmateriaal aanwezig zijn. Dit geldt vooralsnog alleen voor poliovirus type 2, maar zal op termijn ook voor typen 1 en 3 gelden.¹⁵ Deze PEF's dienen aan strikte veiligheidsregels te voldoen, zoals specifieke poliovirus-inperkingsmaatregelen om de kans op uitsleep te minimaliseren. Deze maatregelen staan voorgeschreven in de annexen van GAPIII van de WHO (annex 2 voor PEF's waarin gewerkt wordt met wildtype poliovirussen en annex 3 voor PEF's waarin gewerkt wordt met OPV/Sabin poliovirus materiaal). De PEF's dienen gecertificeerd te worden door een 'National Authority for Containment' (NAC). Deze faciliteiten zullen ook regelmatig geauditeerd worden door de NAC. In Nederland is de NAC ondergebracht bij de Inspectie voor

Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).²⁹ De NAC houdt zich momenteel alleen bezig met het certificeren van faciliteiten die poliovirus type 2 materiaal willen behouden. Op termijn (gestreefd wordt naar 1 juli 2022)^{30,31} zal de Wet publieke gezondheid (Wpg) gewijzigd worden, waarbij de GAPIII eisen in hoofdlijnen in de Nederlandse wetgeving opgenomen worden. De PEF's zullen na de wetswijziging over een vergunning moeten beschikken, waarbij deze moeten voldoen aan de GAPIII eisen.

4.2.1 GAPIII eisen

In de GAPIII wordt onderscheid gemaakt tussen inperking van alleen poliovirus type 2 en de uiteindelijke inperking van alle poliovirustypen. Daarnaast wordt onderscheid gemaakt tussen PEF's waar gewerkt wordt met wildtype poliovirussen en PEF's die werken met OPV/Sabin materiaal. In de GAPIII worden primaire, secundaire en tertiaire veiligheidsmaatregelen onderscheiden. Onder primaire maatregelen worden polio-specifieke inperkingsmaatregelen verstaan - gespecificeerd in annex 2 en 3 van GAPIII -, om uitsleep uit een PEF's te minimaliseren. De secundaire maatregelen betreffen de populatie-immuniteit om de gevolgen van uitsleep uit PEF's te minimaliseren. Onderdeel van de secundaire maatregel is een nationaal vaccinatieprogramma voor immunisatie van kinderen tegen polio, en het bereiken van een hoge nationale populatie-immuniteit, overeenkomstig met de 'WHO policy' en post-eradicatie strategieën. Onder de tertiaire maatregelen wordt verstaan dat PEF's in gebieden geplaatst dienen te worden waar een lage poliovirus R_0 bereikt wordt, i.e. in gebieden met een gesloten rioleringsstelsel en met minimaal een secundaire behandeling van afvalwater. Deze tertiaire maatregel is alleen verplicht bij PEF's die met wildtype poliovirus werken, en niet bij werkzaamheden met OPV/Sabin materiaal, omdat de R_0 voor Sabin/OPV stammen 2 tot 10 keer lager ligt dan voor wildtype poliovirussen.²⁸

5. Overweging en advies

Inmiddels zijn poliovirus typen 2 en 3 wereldwijd uitgeroeid. Transmissie van poliovirus type 1 is sinds 2014 sterk teruggedrongen en vindt alleen plaats in het grensgebied tussen Afghanistan en Pakistan. In Nederland wordt al lange tijd gevaccineerd met het IPV. Sinds de invoering van poliovirusvaccinaties in 1957, is het poliovirus niet meer endemisch in Nederland. Hoewel de vaccinatiegraad in Nederland hoog is,³² is de kans op verspreiding bij een uitbraak van het poliovirus, - bijvoorbeeld door uitsleep uit het laboratorium -, hoog. Dit gezien de besmettelijkheid van het virus en het feit dat IPV-gevaccineerde personen die geïnfecteerd raken, ongemerkt (asymptotisch) het virus kunnen uitscheiden en anderen kunnen besmetten. Ook zijn bepaalde deelpopulaties of groeperingen in Nederland niet gevaccineerd, waardoor de regionale vaccinatiegraad soms lager is dan gewenst. Wanneer het virus bij een uitbraak ongevaccineerde personen infecteert, neemt de kans op verspreiding en daarmee herintroductie van een uitgeroeid virus verder toe, omdat het virus een langere periode uitgescheiden kan worden.

In Nederland zijn verschillende laboratoria waar gewerkt wordt met wildtype poliovirus of met vaccinstammen. Om met poliovirus(materiaal) te blijven werken, dienen deze laboratoria gecertificeerd te worden als PEF. Deze zullen jaarlijks geauditeerd worden, waarbij gecontroleerd wordt of er voldaan wordt aan de GAPIII inperkingseisen om het risico op uitsleep tot een absoluut minimum te brengen.³¹ Een aantal van de primaire maatregelen die beschreven worden in Annex 2 en 3 van de GAPIII komen

overeen met de inperkingsmaatregelen die gelden in een ML-III laboratorium volgens de Regeling ggo³, zoals de aanwezigheid van een toegangssluis voorzien van twee deuren, en de specifieke constructie van het laboratorium om desinfectie met gassen mogelijk te maken. Sommige primaire maatregelen zijn strenger dan de standaard ML-III maatregelen, zoals het verplichte douchen bij het verlaten van de ruimte (tenzij gewerkt wordt in een klasse 3 veiligheidskabinet). De genoemde maatregelen dienen gehanteerd te worden bij werkzaamheden met poliovirus type 2 materiaal na de eradicatie van poliovirus type 2 en met al het overige poliovirusmateriaal na eradicatie van poliovirus typen 1 en 3.

Met de inperkings-eisen van de WHO (GAPIII) die gesteld gaan worden aan laboratoria (PEF), zullen alle werkzaamheden met poliovirus(materiaal) uiteindelijk uitgevoerd dienen te worden op inperkings-niveau III. Hiermee wordt de kans op uitsleep uit het laboratorium verder beperkt dan op inperkings-niveau II. Wanneer een uitbraak op zou treden in Nederland, zal dit tot verspreiding kunnen leiden omdat IPV vaccinatie niet beschermt tegen verspreiding van het virus, en de vaccinatiegraad in een aantal regio's laag is. De ziekte die het poliovirus veroorzaakt kan met name bij kinderen kans geven op verlamming, met mogelijk overlijden tot gevolg. Er is geen geneesmiddel beschikbaar.

Op grond van de bovenstaande overwegingen betreffende het risico van herintroductie van een bijna uitgeroeid virus, de ernst van het ziektebeeld, en rekening houdend met de implementatie van het WHO Global Action Plan (III)²⁸, adviseert de COGEM daarom om naast poliovirus type 2, ook poliovirus type 1 en type 3 omhoog te schalen van pathogeniteitsklasse 2 naar klasse 3.

6. Additionele opmerking

Volgens de eradicatiestrategie van het GPEI dienen alle werkzaamheden met poliovirusmateriaal uiteindelijk op een hoger inperkingsniveau plaats te vinden. De COGEM merkt op dat de door haar geadviseerde omhoogschaling van poliovirus typen 1 en 3 tot gevolg heeft dat ook ggo-werkzaamheden met vaccinstammen afgeleid van deze poliovirussen, volgens de Regeling ggo ingeschaald zullen worden op inperkingsniveau III. Ze wijst erop dat werkzaamheden met verzwakte stammen met een verzoek tot omlaagschaling op een lager inperkingsniveau ingedeeld kunnen worden. Zo heeft de COGEM sinds de herclassificatie van poliovirus type 2 tweemaal geadviseerd dat omlaagschaling van werkzaamheden met gg-poliovirussen (gebaseerd op OPV2, of met capside eiwitten van type 2) naar ML-II mogelijk is, met inachtneming van enkele aanvullende maatregelen.^{33,34}

Referenties

1. COGEM (2017). Herziening pathogeniteitsclassificatie poliovirus. COGEM advies CGM/170511-01
2. World Health Organisation (WHO) (2019). Two out of three wild poliovirus strains eradicated. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/two-out-of-three-wild-poliovirus-strains-eradicated> (bezoekt: 31 mei 2021)
3. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezoekt: 21 juni 2021)
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (2020). ICTV Virus Taxonomy: 2020 Release. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt: 31 mei 2021)

5. Racaniello VR (2006). One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology*. 344: 9-16
6. L  v  que N & Semler BL (2015). A 21st century perspective of poliovirus replication. *Perspective of Poliovirus Replication*. *PLoS Pathog.* 11: e1004825
7. Agol VI (2006). Molecular mechanisms of poliovirus variation and evolution. In: Domingo E. (eds) *Quasispecies: Concept and implications for virology*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol 299. Springer, Berlin, Heidelberg
8. Zell R *et al.* (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: Picornaviridae, J. *Gen. Virol.* 98: 2421–2422
9. Mendelsohn CL *et al.* (1989). Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. *Cell* 56: 855-865
10. World Health Organisation (WHO) (2019). Poliomyelitis (polio). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis> (bezocht: 31 mei 2021)
11. Landelijke Co rdinatie Infectieziektebestrijding. Richtlijnen Polio. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/polio> (bezocht: 2 juni 2021)
12. Ghendon Y & Robertson SE (1994). Interrupting the transmission of wild polioviruses with vaccines: immunological considerations. *Bull. World Health Organ.* 72: 973–983
13. Pfeiffer JK (2010). Innate host barriers to viral trafficking and population diversity: Lessons learned from poliovirus. *Adv. Virus Res.* 77: 85-118
14. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). <http://polioeradication.org/> (bezocht: 2 juni 2021)
15. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). GPEI Strategy 2022-2026 Executive summary. <https://polioeradication.org/gpei-strategy-2022-2026/> (bezocht: 15 juni 2021)
16. Bandyopadhyay AS *et al.* (2015). Polio vaccination: past, present and future. *Future Microbiol.* 10: 791-808
17. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Oral poliovirus vaccine. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-vaccines/opv/> (bezocht: 21 juni 2021)
18. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). GPEI strategy for the response to cVDPV2 2020-2021. <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2021/03/GPEI-cVDPV2-nOPV2-Factsheet-20210312-EN.pdf> (bezocht: 2 juni 2021)
19. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Inactivated poliovirus vaccine (IPV). <https://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-vaccines/ipv/> (bezocht: 21 juni 2021)
20. Hird TR & Grassly NC (2012). Systematic Review of Mucosal Immunity Induced by Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines against Virus Shedding following Oral Poliovirus Challenge. *PLoS Pathog.* 8: e1002599
21. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Replacing trivalent OPV (tOPV) with bivalent OPV (bOPV): “The switch” in April 2016. https://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/oral_polio_vaccine/OPV-switch-quick-reference-summary-Aug2015.pdf?ua=1 (bezocht: 21 juni 2021)
22. Global Polio Eradication Initiative (GPEI) (2021). OPV Cessation. <https://polioeradication.org/polio-today/preparing-for-a-polio-free-world/opv-cessation/> (bezocht: 31 mei 2021)
23. Global Polio Eradication Initiative (GPEI) (2021). nOPV2. <https://polioeradication.org/nopv2/> (bezocht: 31 mei 2021)

24. Van Damme P *et al.* (2019). The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *Lancet* 394: 148-158
25. World Health Organisation (WHO) (2020). First ever vaccine listed under WHO emergency use. <https://www.who.int/news/item/13-11-2020-first-ever-vaccine-listed-under-who-emergency-use> (bezoekt: 15 juni 2021)
26. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Poliovirus type 3 (PV3) containment after declaration of wild poliovirus type 3 (WPV3) eradication. <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PV3-containment-statement-20190930.pdf> (bezoekt: 2 juni 2021)
27. Global Polio Eradication Initiative (GPEI) (2021). Polio now. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/> (bezoekt: 31 mei 2021)
28. WHO Global Action Plan to minimize polio virus facility-associated risk (GAPIII). WHO/polio/15.05 http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf (bezoekt: 2 juni 2021)
29. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. National Authority for Containment: veilig werken met het poliovirus. <https://www.igj.nl/onderwerpen/infectieziekten/nac> (bezoekt: 2 juni 2021)
30. Rijksoverheid. Kamerbrief over uitroeien polio en vondsten poliovirus Utrecht. <kamerbrief-over-wijziging-wet-publieke-gezondheid-inzake-polio-eradicatie-en-vondsten-poliovirus-utrecht-science-parkbilthoven.pdf> (bezoekt: 2 juni 2021)
31. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. Veilig werken met poliovirus in Nederland. <https://www.igj.nl/onderwerpen/infectieziekten/nac/inperken-poliovirus-in-nederland> (bezoekt: 21 juni 2021)
32. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, 2020). Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2019. <https://www.rivm.nl/publicaties/vaccinatiegraad-en-jaarverslag-rijksvaccinatieprogramma-nederland-2019> (bezoekt: 16 juni 2021)
33. COGEM (2019). Omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde poliovirussen. COGEM advies CGM/191023-02
34. COGEM (2017). Activities with chimeric genetically-modified polioviruses. COGEM advise CGM/171220-01 [Engelstalig advies]