

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

DATUM 30 december 2021
KENMERK CGM/211230-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Anatid alphaherpesvirus 1*

Geachte mevrouw Visser,

Naar aanleiding van een verzoek van Intervet International B.V. (IG 21-177_2.8-000) is de COGEM gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Duck enteritis virus. De COGEM deelt hierover het volgende mee.

Samenvatting:

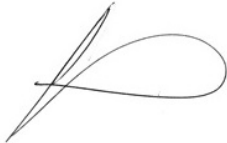
De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Duck enteritis virus, oftewel het *Anatid alphaherpesvirus 1* (AnAHV1). Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd kan worden.

AnAHV1 is een virus met een DNA-genoom en behoort tot de herpesvirussen. Dit virus kan een dodelijke ziekte veroorzaken in eenden, zwanen en ganzen, dat eendenpest genoemd wordt. AnAHV1 verspreidt zich via direct contact tussen watervogels en via contact met een besmette omgeving, zoals karkassen of uitwerpselen, of via water. Dieren kunnen van een infectie herstellen of kunnen worden beschermd met een vaccin. In Nederland is het virus al lange tijd aanwezig bij wilde watervogels. Tot op heden is er geen ziekte waargenomen bij zoogdieren en zijn er geen infecties bekend in de mens.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat AnAHV1 een strikt dierpathogeen virus is en ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

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. - 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 *Anatid alphaherpesvirus 1* (Duck enteritis virus)

COGEM advies CGM/211230-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag van Intervet International B.V. (IG 21-177), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Duck enteritis virus (DEV) voor de plaatsing van DEV op Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd dient te 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. Anatid alphaherpesvirus 1 (AnAHV1)

DEV is een verouderde benaming. De correcte naam is *Anatid alphaherpesvirus 1* (AnAHV1). Het virus behoort tot het genus *Mardivirus* van de familie *Herpesviridae*.^{4,5} Andere oudere namen voor dit virus zijn Anatid herpesvirus 1 of Duck plague herpes virus. AnAHV1 bezit een dubbelstrengs DNA-genoom van ongeveer 158 kb en de virusdeeltjes zijn omgeven door een lipidenmembraan. AnAHV1 dringt gastheercellen binnen door de binding van virale glycoproteïnes aan gastheercelreceptoren. In de nucleus van de gastheercel wordt het virale DNA gerepliceerd. Het virus kan repliceren in verschillende celtypen en weefsels. AnAHV1 verspreidt zich o.a. naar de darmen, lever, thymus en milt, waar het virus replicateert in de epitheelcellen en lymfocyten.^{6,7} *In vitro* worden wildtype of vaccinstammen van AnAHV1 gepropageerd in eenden- of kippeneieren, of in primaire celculturen afkomstig van gevogelte, al is tevens aangetoond dat een AnAHV1-isolaat gepasseerd kon worden in een zoogdiercellijn (Vero-cellen).⁸

4. Eendenpest

AnAHV1 veroorzaakt 'duck viral enteritis', een acute en soms chronische infectie die ook bekend staat als de eendenpest. Het virus infecteert eenden, ganzen, zwanen en watervogels die behoren tot de familie

Anatidae en de orde *Anseriformes*.⁹ Er zijn geen infecties gerapporteerd in andere vogelsoorten, zoogdieren of mensen.¹⁰

AnAHV1 verspreidt zich door direct contact tussen vogels of door indirect contact via bijvoorbeeld besmette karkassen of uitwerpselen.¹⁰ Besmetting via water lijkt daarbij de voornaamste verspreidingsroute voor AnAHV1 infecties. Een uitbraak van eendenpest in een vogelpopulatie kenmerkt zich door plotselinge en hoge aantallen sterfgevallen.¹⁰ Zieke vogels zijn vaak zichtbaar verzwakt en leggen minder eieren. Vogels die herstellen van de ziekte kunnen latent geïnfecteerd zijn en het virus over een periode van jaren uitscheiden.¹¹ In een chronisch geïnfecteerde populatie zal slechts van tijd tot tijd een sterfgeval optreden.¹⁰ Vogels kunnen vanaf twee weken oud gevaccineerd worden met een levend geattenuëerd vaccinvirus. Het nageslacht van herstelde of gevaccineerde vogels is opnieuw vatbaar voor het virus.¹⁰

In Nederland is de eendenpest geen meldingsplichtige dierenziekte.¹² Hoe vaak de ziekte voorkomt bij gedomesticeerde vogels van particulieren en fokkers in Nederland is niet bekend. De eendenpest zou endemisch zijn in verschillende plekken wereldwijd, met name in landen waar veel eendenfokkerijen gevestigd zijn.¹¹ In Nederland komt het virus in wilde populaties watergevogelte voor. Er zijn berichten die rapporteren over besmette Muskuseenden.^{13,14}

5. Eerdere COGEM adviezen en beoordelingen van internationale organisaties

De COGEM heeft eerder advies uitgebracht over de pathogeniteitsklasse van *Gallid herpesvirus 3* (GaHV-3), een virus dat eveneens behoort tot het *Mardivirus* genus.¹⁵ GaHV-3, ook bekend onder de naam Marek's disease virus type 2, is enzoïtisch binnen de pluimveehouderij en veroorzaakt geen ziekte in de mens. Pluimvee wordt beschermd tegen ziekte door vaccinatie. De COGEM heeft GaHV-3 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogeen. Tevens is *Gallid herpesvirus 2* (GaHV-2), behorend tot het genus *Mardivirus*, door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogeen.¹⁶

Een aantal internationale organisaties hebben AnAHV1, al dan niet onder een alternatieve naam, ingedeeld in een risicogroep. De Canadese 'Public Health Agency' heeft *Anatid alphaherpesvirus 1* ingedeeld in risicogroep 2 als dierpathogeen.¹⁷ De Belgische 'Biosafety Server' heeft DEV ingedeeld in risicogroep 2 als dierpathogeen.¹⁸ Daarnaast heeft deze Belgische instantie in zijn overzicht Anatid herpesvirus 1 (Duck plague herpesvirus) apart vermeld en ook ingedeeld in risicogroep 2 als dierpathogeen. Het Zwitserse 'Federal Office for the Environment' (FOEN) heeft Anatid herpesvirus 1 (Duck plague herpesvirus) ingedeeld in risicogroep 2 met daarbij de aantekening dat er tot nu toe niet gerapporteerd is dat dit virus ziekte veroorzaakt in mensen.¹⁹ De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

6. Overweging en advies

AnAHV1 is endemisch aanwezig in verschillende landen, waaronder Nederland. In de Nederlandse natuur en bij migrerende vogels komt het virus al lange tijd voor. Daarnaast kunnen gedomesticeerde

dieren beschermd worden tegen AnAHV1 middels vaccinatie. Overdracht van het virus vindt plaats via direct contact, met besmette dieren of indirect via besmet water, uitwerpselen, karkassen e.d..

Tot op heden is het virus alleen pathogeen gebleken voor bepaalde watervogels en is er geen ziekte in zoogdieren waargenomen. Bij de mens is nooit infectie met AnAHV1 aangetroffen, ondanks dat blootstelling aan het virus, middels contact met besmette dieren of gecontamineerd water, niet onwaarschijnlijk is.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat AnAHV1 een strikt dierpathogeen virus is. De COGEM adviseert om AnAHV1 in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en op te nemen in Bijlage 4 lijst 4.1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2014). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2021-10-01> (bezoekt op 21-12-201)
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. International Committee for Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2020 Release <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt op 16-12-2021)
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Mardivirus. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdna-viruses/w/herpesviridae/1611/genus-mardivirus (bezoekt op 16-12-2021)
6. Xuefeng Q *et al.* (2008) The pathogenesis of duck virus enteritis in experimentally infected ducks: a quantitative time-course study using TaqMan polymerase chain reaction. *Avian Pathol.* 37: 307–310
7. Li N *et al.* (2016). Pathogenicity of duck plague and innate immune responses of the Cherry Valley ducks to duck plague virus. *Sci. Rep.* 6: 32183
8. Aravind S *et al.* (2015) Adaptation and growth kinetics study of an Indian isolate of virulent duck enteritis virus in Vero cells. *Microb. Pathog.* 78: 14–19
9. World Organisation for Animal Health (OIE) (2018) Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Online version. Chapter 3.3.7. p.871-877. <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/> (bezoekt op 17-12-2021)
10. Dhama K *et al.* (2017) Duck virus enteritis (duck plague) - a comprehensive update. *Vet. Q.* 37: 57–80
11. Shawky S & Schat KA (2002). Latency sites and reactivation of duck enteritis virus. *Avian Dis.* 46: 308–313
12. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. Lijst aangifteplichtige dierziekten. <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dierziekten/lijs-aangifteplichtige-dierziekten> (bezoekt op 17-12-2021)
13. Dutch Wildlife Health Centre. Eendenpest bij muskuseenden. 20 juni 2016. <https://www.dwhc.nl/eendenpest-bij-muskuseenden/> (bezoekt op 27-12-2021)
14. Dutch Wildlife Health Centre. Sterfte van muskuseenden door eendenpest. 28 juli 2021. <https://www.dwhc.nl/sterfte-muskuseenden-door-eendenpest/> (bezoekt op 17-12-2021)
15. COGEM (2016) Classificatie en inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd *Gallid herpesvirus 3*. COGEM advies CGM/161130-02
16. COGEM (2021) Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene RNA- en DNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01

17. Public Health Agency of Canada <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezocht op 16-12-2021)
18. Belgian Biosafety Server. <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezocht op 16-12-2021)
19. Federal Office for the Environment. Classification of Organisms, part 2: Viruses. Status January 2013 <https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezocht op 16-12-2021)