

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. V.L.W.A. Heijnen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 12 april 2023
KENMERK CGM/230412-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie van 5 mammarenavirussen

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een verzoek van het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie Academisch Medisch Centrum (AMC) is de COGEM gevraagd om de pathogeniteitsklasse van 29 virussen te bepalen (IG 23-040_2.13-000). Hierover brengt de COGEM drie aparte adviezen uit. Het onderhavige advies betreft de pathogeniteitsclassificatie van 5 virusspecies uit het genus *Mammarenavirus*.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van 5 virussoorten uit het genus *Mammarenavirus*, namelijk *Brazilian mammarenavirus* (ofwel Sabiá virus, SABV), *Chapare mammarenavirus* (CHAPV), *Guanarito mammarenavirus* (GOTV), *Lujo mammarenavirus* (LUJV), en het *Whitewater arroyo mammarenavirus* (WWAV). Mammarenavirussen circuleren in bepaalde knaagdieren, waar zij een persistente, vaak asymptomatische infectie veroorzaken, waarbij ook virusdeeltjes uitgescheiden worden. Mensen kunnen met mammarenavirussen geïnfecteerd raken na direct contact met een geïnfecteerd knaagdier, hun uitwerpselen of urine, of via gecontamineerd eten of het inhaleren van besmette stofdeeltjes. Deze virussen kunnen bij mensen ernstige en soms fatale ziekte veroorzaken, gekenmerkt door hemorragische koorts. Overdracht van mens tot mens is zeldzaam, maar kan optreden bij direct contact met lichaamsvloeistoffen of excreties van geïnfecteerde patiënten, vaak binnen ziekenhuizen.

SABV, CHAPV en GOTV zijn endemisch in Zuid-Amerika, LUJV komt voor in Zuidelijk Afrika en WWAV in Noord-Amerika. SABV, CHAPV, GOTV en LUJV zijn ontdekt na uitbraken van hemorragische koorts in mensen, met soms fatale afloop. WWAV is bij een screening ontdekt, maar is later ook uit een overleden patiënt geïsoleerd en is mogelijk betrokken geweest bij de dood van twee andere personen. Op basis van de soms hoge morbiditeit en de aanzienlijke kans op fatale afloop na infectie, het ontbreken van een profylaxe en het beperkte succes van antivirale behandeling, adviseert de COGEM deze vijf mammarenavirussen in pathogeniteitsklasse 4 in te delen en op te nemen in 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
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 het COGEM lid dr. A.T. Das niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van vijf virussen behorend tot het genus *Mammarenavirus*

COGEM advies CGM/230412-02

1. Inleiding

De COGEM is naar aanleiding van een verzoek van het Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie Academisch Medisch Centrum (IG 23-040) gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van in totaal 29 virussen) voor plaatsing op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Hierbij wordt tevens gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen of als dier- en humaan pathogeen beschouwd dienen te worden. Deze 29 virussen omvatten coronavirussen (familie *Coronaviridae*), mammarenavirussen (familie *Arenaviridae*) en *Torque teno midi virus 1-15* (familie *Anelloviridae*). In het onderhavige advies zal de COGEM ingaan op de pathogeniteitsclassificatie van de vijf virussoorten uit het genus *Mammarenavirus*, te weten: *Brazilian mammarenavirus* (ook bekend als Sabiá virus, SABV), *Chapare mammarenavirus* (CHAPV), *Guanarito mammarenavirus* (GOTV), *Lujo mammarenavirus* (LUJV), en het *Whitewater arroyo mammarenavirus* (WWAV).

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. Mammarenavirussen

Mammarenavirussen behoren tot de familie *Arenaviridae*, genus *Mammarenavirus*, waarin tegenwoordig 42 soorten worden onderscheiden.² Mammarenavirussen bevatten twee ‘ambisense’ enkelstrengs RNA-moleculen, een zogenaamd klein (S) en groot (L) RNA-segment, die afzonderlijk door nucleocapside-eiwitten (NP) worden omhuld. De virusdeeltjes worden door een lipidenmembraan omhuld.³ Beide RNA-segmenten bevatten twee niet-overlappende open leesramen (‘open reading frames’, ORFs) die coderen voor in totaal 4 eiwitten: het nucleoproteïne (NP), het RNA-polymerase (L), het zink-bindende matrix-eiwit (Z), en glycoproteïnen (GP1 en GP2). Het Z-gen is gelegen op het 5'-einde van het L-segment in de ‘sense-oriëntatie’. Het L-gen bevindt zich eveneens op het L-segment, maar in de ‘antisense-oriëntatie’. Op het 5'-einde van het S-segment bevindt zich in de ‘sense-oriëntatie’ het glycoproteïne ‘precursor’ (GPC) gen. Na posttranslationale klieving van het GPC worden de GP1- en GP2-eiwitten gevormd. Het NP-gen ligt in de ‘antisense-oriëntatie’ op het 3'-einde van het S-segment.^{3,4}

Knaagdieren uit de superfamilie *Muroidea* fungeren als reservoir voor vrijwel alle mammarenavirussen. In deze gastheer kunnen mammarenavirussen een persisterende, vaak asymptomatische infectie veroorzaken, gekarakteriseerd door chronische aanwezigheid van virusdeeltjes in het bloed (viremie) en urine (viruria). De meeste mammarenavirussen infecteren geen andere zoogdieren, maar in sommige gevallen kunnen deze virussen soortgrenzen passeren en mensen infecteren. In mensen kunnen de virussen pathogeen of zelfs hoogvirulent zijn. Mensen kunnen geïnfecteerd raken door direct contact met een geïnfecteerd knaagdier, hun uitwerpselen of urine, of door het binnenkrijgen van gecontamineerd eten. Ook kunnen mensen door inhalatie van besmette stofdeeltjes geïnfecteerd raken.³ Overdracht van mens tot mens is zeldzaam voor mammarenavirussen, maar kan optreden bij direct contact met lichaamsvloeistoffen of excreties van geïnfecteerde patiënten. Meestal betreft het ziekenhuisinfecties (nosocomiale infecties).³ Bij sommige arenavirusinfecties kan behandeling met het antivirale middel Ribavirine effectief zijn.⁵

Mammarenavirussen worden onderverdeeld in twee groepen, de zogenaamde ‘Old World’ en ‘New World’ virussen. Dit onderscheid is gebaseerd op geografische distributie, serologische kruisreactiviteit en genetische data. Onder de ‘Old world’ mammarenavirussen worden virussen geschaard die inheems zijn in Afrika, en ook valt het wereldwijd voorkomende *Lymphocytic choriomeningitis mammarena-*

virus (LCMV) hieronder. ‘Old world’ mammarenavirussen zijn geassocieerd met knaagdieren uit de subfamilie *Murinae* (familie *Muridae*). De ‘New World’ mammarenavirussen omvatten virussen die inheems zijn in Noord- en Zuid-Amerika; deze worden in het algemeen aangetroffen in knaagdieren uit de subfamilie *Sigmodontinae* (familie *Cricetidae*).^{3,6} De ‘New World’ mammarenavirussen worden verder onderverdeeld in vier clades (A, B, C en A/B) op basis van NP-sequenties, waarbij alle mammarenavirussen die hemorragische koorts bij mensen veroorzaken, tot dusver in clade B geplaatst zijn. Clade A – C virussen worden alleen aangetroffen in Zuid-Amerika. Clade A/B vertegenwoordigt een cluster virussen dat waarschijnlijk is ontstaan door recombinatie tussen virussen uit clade A en B, waarbij op basis van de NP-sequentie een indeling in clade A past, maar op basis van de GPC-sequentie, de virussen in clade B geplaatst zouden moeten worden. Clade A/B virussen worden alleen aangetroffen in Noord-Amerika.^{7,8}

3.1 Brazilian mammarenavirus (ook bekend als Sabiá virus, SABV)

Het *Brazilian mammarenavirus* (SBAV, voorheen Sabiá virus) is een ‘New World’ mammarenavirus (clade B) en is voor het eerst beschreven in 1994 nadat het geïsoleerd is uit een 25-jarige patiënte die overleden is aan hemorragische koorts in São Paulo, Brazilië.⁹ De voorheen gezonde patiënte is 12 dagen na de eerste ziekteverschijnselen (koorts, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en overgeven) opgenomen in het ziekenhuis, waar symptomen verergerden (o.a. overgeven van bloed, vaginale bloedingen, petechiën in het oog en neurologische problemen) en de patiënte is na 4 dagen overleden. Uit analyse van het bloed bleek het om een mammarenavirus te gaan, dat de naam Sabiá virus heeft gekregen, naar het district waar de patiënte verbleef toen zij ziek werd. Tijdens het karakteriseren van het virus is een 39-jarige laborant geïnficeerd geraakt, waarschijnlijk via aerosolen. De laborant vertoonde gedurende 15 dagen ernstige symptomen (onder andere hoge koorts, hoofdpijn, spierpijn, overgeven, diarree en bloedend tandvlees), maar is uiteindelijk weer hersteld.⁹ Het is niet bekend hoe de indexpatiënte geïnficeerd is geraakt, maar verondersteld wordt dat vanuit een knaagdierreservoir infectie is opgetreden. Het is echter niet bekend welke knaagdieresoort als reservoir voor SABV dient. Tussen 1994 en 1999 zijn nog twee andere gevallen van SBAV-infectie beschreven; een tweede laborant die met SABV monsters werkte en na behandeling met Ribavirine weer is hersteld, en een 32-jarige man die 7 dagen na hospitalisatie is overleden.¹⁰ In 2020 is opnieuw een geval van hemorragische koorts gerapporteerd in een voorheen gezonde 52-jarige patiënt met fatale afloop.¹¹

3.2 Chapare mammarenavirus (CHAPV)

Het *Chapare mammarenavirus* (CHAPV, een ‘New World’ mammarenavirus, clade B) is voor het eerst ontdekt in een patiënt met hemorragische koorts in 2003 in Bolivia. Oorspronkelijk bleken er meerdere personen verschijnselen van hemorragische koorts te vertonen, maar details over het aantal patiënten en hun ziekteverschijnselen ontbraken. Van één patiënt is het klinisch verloop beschreven en is bloed afgenomen voor identificatie van het virus. Deze patiënt (22 jaar) is 14 dagen na de eerste ziekteverschijnselen (koorts, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid en verschillende hemorragische verschijnselen) overleden.¹² In juni 2019 is een nieuwe uitbraak van hemorragische koorts door CHAPV beschreven.¹³ De indexpatiënt (65 jaar) is met ernstige ziekteverschijnselen (o.a. koorts, hoofdpijn, spierpijn, bloedend tandvlees) opgenomen in het ziekenhuis, waarna drie betrokken ziekenhuismedewerkers geïnficeerd zijn geraakt. Een vierde patiënt is na contact met de indexpatiënt eveneens met

hemorragische koorts opgenomen. Van de in totaal vijf geïnfecteerden, zijn er drie aan hun ziekteverschijnselen overleden. Tussen 2019 en 2020 zijn daarna nog vier gevallen beschreven van hemorragische koorts door CHAPV, waarvan drie op zichzelfstaande gevallen. Hierbij zijn geen nosocomiale infecties opgetreden. Van deze vier patiënten is er één overleden aan de gevolgen van de hemorragische koorts. Verschillende patiënten die de infectie overleefd hebben, vertoonden nog langere tijd na infectie neurologische problemen. Bij monsterafname van enkele patiënten die de infectie overleefd hebben, is na 113 en 170 dagen nog CHAPV RNA gedetecteerd. Bij één patiënt is 86 dagen na de eerste ziekteverschijnselen infectieus CHAPV geïsoleerd uit sperma.¹³

Bij bemonstering van kleine knaagdieren in de omgeving van de indexpatiënt van 2019, is in 9 van de 31 knaagdieren (*Oligoryzomys microtis*) CHAPV RNA gedetecteerd. Ook bleek dat de CHAPV-stam die in 2019 uit patiënten is geïsoleerd, overeenkwam met het CHAPV uit de knaagdieren.¹³

3.3 Guanarito mammarenavirus (GTOV)

Het *Guanarito mammarenavirus* (GTOV, een 'New World' mammarenavirus, clade B), is endemisch in Venezuela en kan bij mensen Venezuelan hemorrhagic fever (VeHF) veroorzaken. GTOV is ontdekt na een uitbraak van ernstige hemorragische koorts onder 15 patiënten in de Venezolaanse deelgemeente Guanarito in 1989.¹⁴ De leeftijden van de patiënten varieerden tussen de 6 en 54 jaar en uiteindelijk zijn 9 patiënten overleden. De ziekteverschijnselen zijn vergelijkbaar met die veroorzaakt door Junín en Machupo mammarenavirus, met als meest voorkomende symptomen: koorts, hoofdpijn, diarree, bloedend tandvlees, bloedneus, heftige menstruele bloedingen en bloed in de ontlasting. De infectiegraad onder familieleden was laag, en ook zijn geen nosocomiale infecties beschreven. Er wordt verondersteld dat mens-op-mens transmissie van GTOV nauwelijks voorkomt.^{14,15}

Later zijn van de familieleden van de patiënten serummonsters afgenomen, en geanalyseerd op antilichamen tegen GTOV. In 10,5% van de monsters werden antilichamen aangetroffen. Enkele familieleden hebben milde koorts ervaren, waardoor verondersteld wordt dat er ook milde vormen van GTOV infectie voorkomen. Ook is uit knaagdieren die gevangen zijn in huizen van geïnfecteerde patiënten, GTOV geïsoleerd.¹⁴ Als voornaamste reservoir wordt de muizensoort *Zygodontomys brevicauda* genoemd; deze dieren kunnen chronische viremie ontwikkelen en langdurig virus uitscheiden via speeksel en urine. Maar ook is GTOV geïsoleerd uit de milt van een katoenrat (*Sigmodon hispidus*). Sinds de ontdekking van GTOV in 1998 tot 1997 zijn er 165 gevallen van hemorragische koorts gerapporteerd in de regio waar het virus voorkomt, waarvan bij 40% van de gevallen daadwerkelijk bevestigd is dat het infectie met GTOV betrof.¹⁵ Vanwege een gebrek aan epidemiologische studies en surveillance, is niet geheel bekend hoeveel gevallen er in de afgelopen decennia zijn gerapporteerd. In een rapport uit 2021 worden 118 gevallen van hemorragische koorts beschreven tussen 2006 en 2021, waarvan voor 36 patiënten bevestigd is dat dit veroorzaakt is door GTOV.¹⁶

3.4 Lujo mammarenavirus (LUJV)

Het *Lujo mammarenavirus* (LUJV) is een 'Old world' mammarenavirus, dat is ontdekt toen het in september 2008 een kleinschalige, maar dodelijke uitbraak in Zuid-Afrika veroorzaakte. Door nog onbekende oorzaak is een patiënt geïnfecteerd geraakt met *Lujo mammarenavirus* in Zambia en is de patiënt met hemorragische koorts naar een ziekenhuis in Zuid-Afrika getransporteerd. Tijdens het

transport en het verblijf in het ziekenhuis zijn vier medewerkers geïnfecteerd geraakt. De vierde medewerker betrof een tertiaire infectie waarbij een verpleegster besmet is geraakt tijdens de behandeling van een geïnfecteerde medewerker. Voor vier van de vijf geïnfecteerden (variërend in leeftijd van 33-47 jaar) was de hemorragische koorts fataal, de laatste patiënt is na behandeling met Ribarivine hersteld.¹⁷ De klinische symptomen van LUJV-infectie zijn vergelijkbaar met die veroorzaakt door het *Lassa mammarenavirus*, veroorzaker van Lassa-koorts en het enige andere mammarenavirus dat in Afrika voorkomt.¹⁸ Het is nog niet bekend welke knaagdieren als reservoir voor LUJV kunnen dienen.

3.5 Whitewater arroyo mammarenavirus (WWAV)

Het *Whitewater arroyo mammarenavirus* (WWAV) is in 1996 beschreven, nadat Amerikaanse woestijnratten (*Neotoma albigula*) gescreend zijn op arenavirus-antilichamen. Uit twee seropositieve woestijnratten uit New Mexico zijn drie WWAV-isolaten verkregen.¹⁹ Geïnfecteerde woestijnratten kunnen het virus lange tijd uitscheiden, voornamelijk als ze bij de geboorte geïnfecteerd raken.²⁰ Het virus is in de opvolgende jaren in meerdere staten in Noord-Amerika (Oklahoma, Colorado, Utah, Texas en Californië) in knaagdieren aangetroffen.²¹

In april 2000 is WWAV geïsoleerd uit een 14-jarig meisje in Californië dat overleden is nadat zij arenavirus-achtige symptomen vertoonde. Ook zijn er sterke verdenkingen dat WWAV-infectie een rol heeft gespeeld in de dood van twee andere personen in Californië die koortsachtige symptomen vertoonden en respiratoire problemen, leverfalen en hemorragische koorts ontwikkelden.^{21,22} In monsters van deze patiënten is arenavirus-specifiek RNA aangetroffen. Van één van de patiënten is bekend dat zij twee weken voorafgaand aan de ziektesymptomen uitwerpselen van knaagdieren heeft verwijderd uit haar huis.²²

WWAV is initieel als 'New World' virus in clade A ingedeeld, maar op basis van sequentieanalyse van het GP-gen zou men uitkomen in clade B. Daarmee wordt WWAV in clade A/B ingedeeld.⁸ Van WWAV is onderzocht of het in staat is de humane TfR1-receptor te binden, een eigenschap die aan de pathogene 'New World' (clade A/B) arenavirussen wordt toegekend. Van één isolaat uit het WWAV species-complex is aangetoond dat het hTfR1 kan binden,⁸ maar het prototype WWAV was hiertoe niet in staat.^{8,23}

4. Eerder COGEM advies

In de meest recente pathogeniteitsclassificatielijst van de COGEM zijn verscheidene mammarenavirussen geïnclassificeerd.²⁴ Het *Argentinian mammarenavirus* (ook wel Junín (mammareno)virus genoemd), *Lassa mammarenavirus* en *Machupo mammarenavirus* heeft zij ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4. Het *Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus* (LCMV) en hiervan afgeleide stammen Docile en WE zijn in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld. LCMV-stam Armstrong is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, evenals het *Cali mammarenavirus* (ook wel Pinchindé virus).

5. Pathogeniteitsclassificaties door andere beoordelende instanties

De Zwitserse 'Bundesamt für Umwelt' (BAFU) heeft GOTV en SABV ingedeeld in risicogroep 4, met daarbij de vermelding dat het virus pathogeen is voor mensen en vertebraten.²⁵ WWAV, CHAPV en LUJV zijn niet opgenomen in de classificatielijst. De Belgische biologische veiligheidsinstantie

‘Belgian Biosafety Server’ heeft GOTV en SABV ingedeeld in risicogroep 4 en WWAV ingedeeld in risicogroep 3 als dier en humaanpathogeen.²⁶ In de ‘Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe’ (TRBA) van de ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA), die zich voor de risicobeoordeling richt op veiligheid voor medewerkers, zijn CHAPV, GOTV, LUJV, en SABV ingedeeld in risicogroep 4, en wordt bij SABV en GOTV tevens aangegeven dat het een zoonose betreft. WWAV is in de TRBA ingedeeld in risicogroep 3.²⁷ De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

6. Overweging en advies

SABV, CHAPV, GOTV, LUJV en WWAV zijn mammarenavirussen die van nature voorkomen in knaagdiersoorten (het natuurlijk reservoir) en door deze dieren uitgescheiden kunnen worden. Infectie bij deze dieren verloopt vaak asymptomatisch, maar in mensen kunnen deze virussen ernstige ziekte veroorzaken, gekenmerkt door virale hemorragische koorts en met kans op een fatale afloop. SABV, CHAPV, GOTV en LUJV zijn ontdekt na uitbraken van hemorragische koorts in mensen, waarbij meerdere patiënten zijn komen te overlijden. WWAV is bij een screening van woestijnratten ontdekt, maar is later ook uit een overleden patiënt geïsoleerd en wordt ervan verdacht betrokken te zijn bij de dood van twee andere personen met hemorragische koorts.

Er wordt verondersteld dat het risico op besmetting bij patiënten met arenavirale hemorragische koorts in een vroeg stadium van de ziekte minimaal is. Wanneer het ziektebeeld ernstiger wordt en de virustiter in het bloed toeneemt, wordt de kans op verspreiding groter.⁵ Wanneer deze patiënten ernstig ziek opgenomen worden in het ziekenhuis, worden in sommige gevallen ook nosocomiale infecties gerapporteerd, zoals voor CHAPV en LUJV. Voor WWAV is geen transmissie van mens naar mens gerapporteerd, en ook voor GOTV lijkt mens naar mens transmissie zeer beperkt te zijn.

Infectie van mensen met deze mammarenavirussen is relatief zeldzaam, maar het ziektebeeld is in alle gevallen zeer ernstig en de progressie van de ziekte verloopt snel. Verondersteld wordt dat de gerapporteerde ziektegevallen door SABV, CHAPV, GOTV, LUJV en WWAV veroorzaakt zijn door blootstelling aan geïnfecteerde knaagdieren, hun urine of uitwerpselen, of besmette stofdeeltjes, of contact met patiëntmateriaal. Er is geen vaccin of specifiek geneesmiddel beschikbaar voor arenavirale infecties. In een aantal gevallen is na toediening van antivirale middel Ribavirine (off-label) herstel opgetreden. Voor Lassa-koorts is gerapporteerd dat behandeling met Ribavirine de sterfte tot 10% reduceren.²⁸ Het is niet bekend hoe effectief Ribavirine is tegen SABV, CHAPV, GOTV, LUJV en WWAV.

Op basis van de soms hoge morbiditeit en aanzienlijke kans op fatale afloop, het ontbreken van een profylaxe en beperkte succes van antivirale behandeling, adviseert de COGEM de vijf mammarenavirussen: *Brazilian mammarenavirus* (SABV), *Chapare mammarenavirus* (CHAPV), *Guanarito mammarenavirus* (GOTV), *Lujo mammarenavirus* (LUJV), en het *Whitewater arroyo mammarenavirus* (WWAV), als humaan- en dierpathogene virussen in pathogeniteitsklasse 4 en op te nemen in Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2023-04-01> (bezocht op 5 april 2023)
2. International Committee on Taxonomy of Viruses. Taxonomy browser. <https://ictv.global/taxonomy> (bezocht op 30 maart 2023)
3. International Committee on Taxonomy of Viruses. Familie *Arenaviridae*, Genus *Mammarenavirus*. <https://ictv.global/report/chapter/arenaviridae/arenaviridae/mammarenavirus> (bezocht op 30 maart 2023)
4. Radoshitzky SR *et al.* (2019). ICTV Virus Taxonomy Profile: Arenaviridae. J. Gen. Virol. 100: 1200–1201
5. Buchmeier MJ *et al.* (2013). Chapter 43 Arenaviridae. In: Fields Virology, Volume 2, 6th edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
6. Hugot JP *et al.* (2001). Evolution of the Old World Arenaviridae and their rodent hosts: generalized host-transfer or association by descent? Infect. Genet. Evol. 1: 13-20
7. Charrel RN *et al.* (2002). Phylogeny of New World arenaviruses based on the complete coding sequences of the small genomic segment identified an evolutionary lineage produced by intrasegmental recombination. Biochem. Biophys. Res. Commun. 296: 1118-1124
8. Zong M *et al.* (2014). Human and host species transferrin receptor 1 use by North American arenaviruses. J. Virol. 88: 9418-9428
9. Coimbra TLM *et al.* (1994). New arenavirus isolated in Brazil. Lancet 343: 391-392
10. Ellwanger JH & Chies JAB (2017). Keeping track of hidden dangers – The shirt history of the Sabiá virus. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 50: 3-8
11. De Mello Malta F *et al.* (2020). Sabiá virus-like mammarenavirus in patient with fatal hemorrhagic fever, Brazil, 2020. Emerg. Infect. Dis. 26: 1332 - 1334
12. Delgado S *et al.* (2008). Chapare Virus, a newly discovered arenavirus isolated from a fatal hemorrhagic fever case in Bolivia. PLoS Pathog. 4: e1000047
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277458/>
13. Mafayle RL *et al.* (2022). Chapare hemorrhagic fever and virus detection in rodents in Bolivia in 2019. N. Engl. J. Med. 386: 2283 - 2294
14. Salas R *et al.* (1991). Venezuelan haemorrhagic fever. Lancet 338: 1033-1036
15. Silva-Ramos CR *et al.* (2022). An updated review and current challenges of Guanarito virus infection, Venezuelan hemorrhagic fever. Arch. Virol. 167: 1727-1738
16. Rodríguez-Morales AJ *et al.* (2021). Should we be concerned about Venezuelan hemorrhagic fever? - A reflection on its current situation in Venezuela and potential impact in Latin America amid the migration crisis. New Microbes New Infect. 44: 100945
17. Briese T *et al.* (2009). Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from Southern Africa. PLoS Pathog 5: e1000455
18. Sewlall NH *et al.* (2014). Clinical features and patient management of Lujo hemorrhagic fever. PLoS Negl. Trop. Dis. 8: e3233

19. Fulhorst CF *et al.* (1996). Isolation and Characterization of Whitewater Arroyo Virus, a Novel North American Arenavirus. *Virology* 224: 114-120
20. Fulhorst CF *et al.* (2001). Experimental infection of *Neotoma albigula* (muridae) with Whitewater arroyo virus (Arenaviridae). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 65: 147-151
21. Enserink M (2000). Emerging diseases. New arenavirus blamed for recent deaths in California. *Science* 289: 842-843
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2000). Fatal Illnesses Associated With a New World Arenavirus --- California, 1999—2000. *MMWR weekly*49:709-711
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4931a1.htm>
23. Reignier T *et al.* (2008). Receptor use by the Whitewater Arroyo virus glycoprotein. *Virology* 371: 439-446
24. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene RNA- en DNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01
25. Federal Office of the Environment (FOEN, 2013).
<https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezoekt op 30 maart 2023)
26. Belgian Biosafety Server (2008). <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezoekt op 30 maart 2023)
27. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA, 2012).
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html> (bezoekt op 30 maart 2023)
28. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Richtlijn Virale hemorrhagische koorts - arenavirussen. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/virale-hemorragische-koorts-arenavirussen> (bezoekt op 5 april 2023)