

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

DATUM 18 oktober 2023
KENMERK CGM/231018-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie Influenza D virus

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een verzoek om de pathogeniteitsclassificatie te bepalen van influenza D virus, onderdeel van het dossier 'Omlaagschaling in vitro en in vivo werkzaamheden met alphavirus RNA deeltjes' (IG 16-193_2.8-012), ingediend door Intervet International B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van influenza D virus (IDV, huidige naam: *Deltainfluenzavirus influenzae*). Ook is de COGEM gevraagd of dit virus strikt dierpathogeen is.

IDV werd in 2011 voor het eerst gedetecteerd en kan runderen, varkens, paarden, schapen, geiten, kamelen en dromedarissen infecteren. Uit laboratoriumonderzoek blijkt dat muizen, fretten en ratten ook geïnfecteerd kunnen raken. Tot 80% van het rundvee heeft antilichamen tegen IDV, en runderen lijken als belangrijkste virusbron te dienen. Infectie leidt bij volwassen runderen en varkens tot milde griepsymptomen. Bij kalveren kan een IDV-infectie in combinatie met stress en infectie met een ander pathogeen bijdragen aan ernstiger symptomen of de dood.


Infecties bij mensen zijn niet gerapporteerd, maar bij mensen worden wel antilichamen tegen IDV gevonden. Tot 90% van de mensen die met rundvee werkt, heeft antilichamen tegen IDV.

Op basis van de aanwezige gegevens kan niet geconcludeerd worden dat IDV een strikt dierpathogeen is. De COGEM adviseert *Deltainfluenzavirus influenzae* als dier- en humaanpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2 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
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 belangenverstremeling is COGEM lid dr. ir. G.P. Pijlman niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies

Pathogeniteitsclassificatie van Influenza D virus (*Deltainfluenzavirus influenzae*)

COGEM advies CGM/231018-01

1. Inleiding

In verband met een verzoek van Intervet International B.V. (IG 16-193), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Influenza D virus, oftewel *Deltainfluenzavirus influenzae*, voor plaatsing op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de ‘Regeling genetisch gemodificeerde organismen’ (Regeling ggo).¹ Deze bijlage bestaat uit lijsten van micro-organismen die pathogeen zijn voor mens, dier of plant. Lijst 4.1 betreft de indeling in klassen van pathogene virussen. Hierbij is tevens gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen of als dier- en humaan pathogeen beschouwd dienen 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. Influenza D virus

Het Influenza D virus (IDV), recent herbenaemd tot *Deltainfluenzavirus influenzae*, behoort tot de familie van de *Orthomyxoviridae*, waarbinnen 9 genera en 21 soorten worden onderscheiden.⁴ Influenzavirussen binnen hetzelfde genus kunnen virale genoomsegmenten uitwisselen ('reassortment'), maar uitwisseling van genetische informatie tussen virussen van verschillende genera vindt niet plaats.⁵ De virussen binnen deze familie bezitten een negatief enkelstrengs gesegmenteerd RNA-genoom. Bij de eerste detectie van IDV in 2011 in de Verenigde Staten van Amerika werd in eerste instantie gedacht dat het een nieuwe variant van Influenza C virus (ICV; thans *Gammmainfluenzavirus influenzae*) betrof.^{6,7} Qua aminozuursequentie komen IDV en ICV ongeveer 50% overeen. Omdat uitwisseling tussen genoomsegmenten van IDV en ICV niet plaatsvindt, is het in 2011 geïsoleerde virus als aparte soort geïsoleerd.⁸ Uit serologisch onderzoek blijkt dat IDV al sinds 2004 voorkomt.⁹ Inmiddels komt IDV wereldwijd voor en circuleren er tenminste twee verschillende stammen.^{10,11,12}

Het genoom van IDV bestaat uit zeven unieke genoomsegmenten van circa 0,7-2,3 kb in lengte. De genen op de zeven genoomsegmenten van IDV coderen voor de virale eiwitten PB1, PB2 en P3 die het RNA-polymerase vormen, een nucleoproteïne (NP), de matrixeiwitten M1 en M2, haemagglutinine

esterase fusion (HEF), neuraminidase (NA), en voor de niet-structurele eiwitten NS1 en NS2. Elk RNA-segment vormt met nucleoproteïnes een ribonucleoproteïne complex (RNP).¹³ In een influenza D virusdeeltje bevinden zich acht RNPs, waarbij onbekend is of een segment tweemaal aanwezig is, of dat er een achtste RNA molecuul is dat nog niet is gekarakteriseerd. Het HEF-glycoproteïne van IDV is – eerder aan dat van ICV dat onder andere mensen en varkens infecteert – in staat aan cellen te binden via 9-O-geacetylerde siaalzuren die als receptoren fungeren. Deze receptoren bevinden zich onder andere op buitenkant van cellen in de luchtwegen van verschillende zoogdieren en ook van mensen.¹⁴ Experimenteel is aangetoond dat IDV celculturen van primaire humane bronchiale epitheelcellen kan infecteren via deze receptoren.¹⁵

IDV werd voor het eerst geïsoleerd uit een varken met griepachtige symptomen.^{6,8} Runderen lijken echter te fungeren als belangrijkste virusreservoir, met een seroprevalentie tothoger dan 80% in rundvee.^{10,12,16} Uit ditzelfde onderzoek bleek dat ongeveer 1% van de runderen geïnfecteerd was met IDV. IDV kan in runderen en varkens milde respiratoire klachten veroorzaken,¹⁶ maar wordt ook gevonden bij dieren zonder symptomen. Daarnaast speelt IDV mogelijk een rol in de hevigheid van het Bovine Respiratory Disease Complex, een in sommige gevallen fataal respiratoir ziektebeeld in kalveren waarbij de oorzaak vaak een opstelsom is van stress, en een secundaire infectie (volgend op een eerste infectie).^{17,18,19}

IDV heeft een breed gastheerbereik en infecteert naast runderen en varkens ook geiten en schapen.^{6,20} Op basis van seroprevalentie wordt geconcludeerd dat paarden, kamelen en dromedarissen ook geïnfecteerd kunnen raken met IDV, hoewel het percentage dieren dat antilichamen heeft tegen IDV met 1-10% over het algemeen lager ligt dan bij runderen.^{12,21,22,23} Experimenteel is aangetoond dat IDV ook muizen, cavia's en fretten kan infecteren, en via direct contact kan verspreiden naar niet-eerder geïnfecteerde dieren.^{6,24,25} Ziektesymptomen van IDV zijn alleen beschreven voor varkens en runderen: in andere dieren verloopt IDV infectie asymptomatisch. IDV-infectie is niet gevonden bij vogels, maar genomesequenties van IDV zijn wel gedetecteerd in bio-aerosolsamples op pluimveeboerderijen.²⁶

Bij mensen is infectie met IDV niet beschreven, maar er worden in mensen wel antilichamen tegen IDV gevonden.^{27,28} Uit serologisch onderzoek bij personen die regelmatig in aanraking kwamen met rundvee blijkt dat meer dan 90% antilichamen bezit tegen IDV.²⁹ Eventuele infectie met IDV bij mensen blijft vermoedelijk onder de radar omdat infectie waarschijnlijk tot geen of zeer milde klachten leidt. Tot op heden is er geen publicatie bekend waarbij de complete virale sequentie of een replicatiecompetent IDV-deeltje is gevonden in mensen. Er is één geval bekend waarbij een deel van het genoom van IDV gedetecteerd is in een neussample van een varkensboer in Maleisië.²⁷ In twee gevallen is genomisch materiaal van IDV gedetecteerd in luchtsamples genomen in publieke ruimtes waar geen sprake was van direct contact met runderen.^{30,31}

4. Eerder COGEM advies

In de meest recente pathogeniteitsclassificatie van de COGEM zijn verscheidene influenzavirussen geïnclassificeerd.³² Influenza A virussen zijn generiek in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld, met uitzondering van enkele virulentere virussen (HPAI H5 en H7, 1918 H1N1 'Spaanse griep', 1957 H2N2

‘Aziatische griep’, H7N9 virussen en ‘nieuwe’ influenza A virussen met pandemisch potentieel) die op pathogeniteitsklasse 3 zijn ingedeeld. Influenza B virus (*Betainfluenzavirus influenzae*) en influenza C virus (*Gammainfluenzavirus influenzae*) zijn door de COGEM in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld.

5. Classificaties van andere organisaties

De ‘Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit’ (ZKBS), die de pathogeniteit voor mens, dier en plant beoordeelt, heeft *Deltainfluenzavirus influenzae* ingedeeld in risicogroep 2.³³ De inschaling door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

6. Overweging en advies

Deltainfluenzavirus influenzae heeft een breed gastheerbereik en kan veel verschillende zoogdiersoorten infecteren.^{6,20} Bij een primaire infectie van runderen en varkens heeft IDV een lage pathogeniteit, en kan het milde respiratoire klachten veroorzaken.¹⁶ Bij mensen zijn antilichamen gevonden tegen IDV; de seroprevalentie onder mensen die in nauw contact staan met rundvee is hoger dan 90%.²⁹ Experimenteel is aangetoond dat het virus celculturen van humane cellen kan infecteren. Bij mensen is geen ziektebeeld beschreven, en vermoed wordt dat infectie met IDV leidt tot geen of zeer milde klachten bij mensen. In de literatuur wordt IDV beschreven als een virus met een mogelijk zoönotisch potentieel.³⁴

Bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat niet geconcludeerd kan worden dat IDV een strikt dierpathogeen is. De COGEM adviseert *Deltainfluenzavirus influenzae* als dier- en humaanpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.¹

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2023-10-01> (bezocht op 10 oktober 2023)
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 on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy of *Orthomyxoviridae*. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202203953 (bezocht: 9 oktober 2023)
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. Hause BM *et al.* (2013). Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. PLoS Pathog. 9: e1003176
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy of *Gammainfluenza influenzae* https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202203960 (bezocht: 18 oktober 2023)
8. Hause BM *et al.* (2014). Characterization of a novel influenza virus in cattle and Swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. MBio 5: e00031–00014

9. Ferguson L *et al.* (2015). Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology* 486: 28–34
10. Collin EA *et al.* (2015). Cocirculation of two distinct genetic and antigenic lineages of proposed influenza D virus in cattle. *J. Virol.* 89: 1036-1042
11. Huang C *et al.* (2021). Emergence of new phylogenetic lineage of influenza D virus with broad antigenicity in California, United States. *Emerg. Microbes Infect.* 10: 739-742
12. Salem E *et al.* (2017). Serologic evidence for influenza C and D virus among ruminants and Camelids, Africa, 1991-2015. *Emerg. Infect. Dis.* 23: 1556-1559
13. Nakatsu S *et al.* (2018). Influenza C and D viruses package eight organized ribonucleoprotein complexes. *J Virol.* 92: e02084-17
14. Nemanichvili N *et al.* (2022). Influenza D binding properties vary amongst the two major virus clades and wildlife species. *Vet. Microbiol.* 264: 109298
15. Holwerda M *et al.* (2019). Determining the replication kinetics and cellular tropism of influenza D virus on primary well-differentiated human airway epithelial cells. *Viruses* 11: 377
16. Ferguson L *et al.* (2016). Pathogenesis of influenza D virus in cattle. *J. Virol.* 90: 5636-5642
17. Mitra N *et al.* (2016). Metagenomic characterization of the virome associated with bovine respiratory disease in feedlot cattle identified novel viruses and suggests an etiologic role for influenza D virus. *J. Gen. Virol.* 97: 1771-1784
18. Ng TF *et al.* (2015). A metagenomics and case-control study to identify viruses associated with bovine respiratory disease. *J. Virol.* 89: 5340-5349
19. Zhang M *et al.* (2019). Respiratory viruses identified in Western Canadian beef cattle by metagenomic sequencing and their association with bovine respiratory disease. *Transbound. Emerg. Dis.* 66: 1379-1386
20. Quast M *et al.* (2015). Serological evidence for the presence of influenza D virus in small ruminants. *Vet. Microbiol.* 180: 281-285
21. Nedland H *et al.* (2018). Serological evidence for the co-circulation of two lineages of influenza D viruses in equine populations of the Midwest United States. *Zoonoses Public Health* 65: e148-e154
22. Skelton RM & Huber VC (2022). Comparing influenza virus biology for understanding influenza D virus. *Viruses* 14: 1036
23. Sreenivasan CC *et al.* (2021). Host range, biology, and species specificity of seven-segmented influenza viruses - a comparative review on influenza C and D. *Pathogens* 10: 1583
24. Sreenivasan CC *et al.* (2015). Replication and transmission of the novel bovine influenza D virus in a guinea pig model. *J. Virol.* 89: 11990-12001
25. Oliva J *et al.* (2020). Murine model for the study of influenza D virus. *J. Virol.* 94: e01662-19
26. Bailey ES *et al.* (2020). First sequence of influenza D virus identified in poultry farm bioaerosols in Sarawak, Malaysia. *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines* 6: 5
27. Borkenhagen LK *et al.* (2018). Surveillance for respiratory and diarrheal pathogens at the human-pig interface in Sarawak, Malaysia. *PLoS One.* 13: e0201295
28. Trombetta CM *et al.* (2019). Influenza D Virus: Serological evidence in the Italian population from 2005 to 2017. *Viruses* 12: 30
29. White SK *et al.* (2016). Serologic evidence of exposure to influenza D virus among persons with occupational contact with cattle. *J. Clin. Virol.* 81: 31-33

30. Choi JY *et al.* (2018). Aerosol sampling in a hospital emergency room setting: a complementary surveillance method for the detection of respiratory viruses. *Front. Public Health*. 6: 174
31. Bailey ES *et al.* (2018). Molecular surveillance of respiratory viruses with bioaerosol sampling in an airport. *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines* 4: 11
32. COGEM (2023). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene DNA- en RNA-virussen (2023). COGEM advies CGM/230929-01
33. Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit. *Deltainfluenzavirus influenzae*. <https://zag.bvl.bund.de/organismen/detail.jsf?dswid=4435&dsrid=221&id=2465> (bezocht op 10 oktober 2023)
34. Vega-Rodriguez W & Ly H (2023). Epidemiological, serological, and genetic evidence of influenza D virus infection in humans: Is it a justifiable cause for concern?. *Virulence* 14: 2150443