

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
Ch.A. Jansen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 10 december 2024
KENMERK CGM/241210-01
ONDERWERP Heroverweging van pathogeniteitsklasse van het coronavirus SARS-CoV-2

Geachte heer Jansen,

Sinds het begin van de pandemie met het coronavirus SARS-CoV-2 is veel informatie over het virus verzameld. Maatregelen die aan het begin van de pandemie wereldwijd zijn opgesteld om verspreiding van het virus te beperken, zijn inmiddels komen te vervallen. Naar aanleiding hiervan heeft de COGEM de pathogeniteitsklasse van het virus heroverwogen. Zij deelt u hierover het volgende mee.

Samenvatting:

Sinds december 2019 is er een wereldwijde uitbraak gaande met het coronavirus SARS-CoV-2 (species *Betacoronavirus pandemicum*). De COGEM heeft in februari 2020 geadviseerd het virus in pathogeniteitsklasse 3 in te delen. Dit advies is gebaseerd op de ziekte die het virus veroorzaakt en de afwezigheid van effectieve profylaxe of behandeling op dat moment. Hoewel de pandemie tot op heden nog niet tot een einde is gekomen, wordt het virus sinds mei 2023 door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) niet meer als een 'Public Health Emergency of International Concern' gezien. Er zijn verschillende vaccins ontwikkeld, en de afweer onder de Nederlandse bevolking is hoog door vaccinatie of doorgemaakte infectie. De virusvarianten die momenteel onder de bevolking rondgaan, zijn door mutaties minder schadelijk. Deze ontwikkelingen geven aanleiding om de pathogeniteitsklasse van SARS-CoV-2 te heroverwegen.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat alle momenteel bekende SARS-CoV-2-varianten in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld kunnen worden. Deze inschaling sluit aan bij die van de WHO. Bij werkzaamheden met gg-SARS-CoV-2-varianten dienen aanvullende voorschriften in acht genomen te worden. Werkzaamheden die (mogelijk) kunnen leiden tot het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of het veranderen van het gastheerbereik van de SARS-CoV-2-virussen dienen op inperkingsniveau III uitgevoerd te worden.



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

Heroverweging van de pathogeniteitsklasse van het coronavirus SARS-CoV-2

COGEM advies CGM/241210-01

1. Inleiding

Het coronavirus SARS-CoV-2 is in december 2019 voor het eerst gedetecteerd in patiënten met longontstekingen in China.¹ Na wereldwijde verspreiding heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in maart 2020 ‘coronavirus disease 2019’ (COVID-19), de ziekte die door SARS-CoV-2 wordt veroorzaakt², tot pandemie uitgeroepen.³ De COGEM heeft in februari 2020 geadviseerd om SARS-CoV-2 in pathogeniteitsklasse 3 in te delen, gebaseerd op de ziekte die het virus veroorzaakt, de wereldwijde en snelle verspreiding van het virus en de afwezigheid van effectieve profylaxe of behandeling destijds.⁴ Door de inmiddels continue circulatie van SARS-CoV-2-varianten wereldwijd, en het vaccinatieprogramma tegen SARS-CoV-2, is er een brede populatie-immuniteit onder de bevolking door natuurlijke blootstelling of vaccinatie. De maatregelen die door de overheid zijn opgelegd om verspreiding van SARS-CoV-2 te voorkomen zijn inmiddels komen te vervallen, met uitzondering van het aanbieden van vaccinaties tegen SARS-CoV-2. De WHO heeft in maart 2024 laboratoriumwerk met SARS-CoV-2 omlaag geschaald naar ‘Biosafety level 2’.⁵ Deze ontwikkelingen zijn voor de COGEM aanleiding om de pathogeniteitsklasse van SARS-CoV-2 te herzien.

2. Achtergrondinformatie SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) behoort tot de species *Betacoronavirus pandemicum*, subgenus *Sarbecovirus*, genus *Betacoronavirus* en familie *Coronaviridae*.⁶ Het enkelstrengs positief RNA-genoom van coronavirussen wordt ingekapseld door nucleocapside-eiwitten (N). Het genoom en de nucleocapside-eiwitten zijn omgeven door een lipidenmembraan met daarin de structurele eiwitten S (‘spike’), E (‘envelope’) en M (‘membrane’).⁷

Het SARS-CoV-2-virus is de veroorzaker van COVID-19 waarbij uiteenlopende symptomen op kunnen treden, zoals koorts, hoesten, keelpijn, verlies van smaak of geur, vermoeidheid, hoofdpijn of spierpijn. Soms verergeren symptomen, waarbij ademhalingsproblemen zoals benauwdheid, ‘acute respiratory distress syndrome’ (ARDS), of kritieke of fatale pneumonie kunnen ontstaan.⁸ Ook kunnen mensen klachten ontwikkelen na een infectie met SARS-CoV-2 die langdurig aanhouden (post-COVID). Er zijn inmiddels meerdere vaccins beschikbaar die (gedeeltelijke) bescherming bieden tegen ernstige ziekte en verspreiding. Bij ernstige ziekte stelt de richtlijn ‘Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19’, opgesteld door de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI), dat er verschillende medicaties voorgeschreven kunnen worden, zoals het antivirale middel paxlovid en het immuunmodulatoire dexamethason.⁹ De kans om te overlijden aan COVID-19 is in 2022 gehalveerd ten opzichte van 2020 en 2021, en blijft dalen.^{10,11} Post-COVID komt bij de meer recent verschenen Omicron-variant minder vaak voor dan bij de Delta-variant, een oudere variant van SARS-CoV-2.¹²

Infectie met SARS-CoV-2 is, naast in mensen, ook bij onder meer honden, gedomesticeerde en wilde katachtigen, marterachtigen en tweehoevigen vastgesteld.^{13,14} Overdracht van SARS-CoV-2 vindt voornamelijk plaats van mens-op-mens en van mens-op-dier. Het virus wordt door infectieuze luchtwegdeeltjes overgedragen via de lucht. Infectieuze luchtwegdeeltjes ontstaan als een geïnfecteerd persoon praat, zingt, hoest of niest.^{15,16} Kleine infectieuze luchtwegdeeltjes worden veel gevonden in ruimtes met slechte ventilatie waar veel mensen aanwezig zijn.¹⁷

2.1 Naamgeving van SARS-CoV-2

RNA-virussen, zoals coronavirussen, hebben vaak een hoge mutatiefrequentie, omdat er makkelijk fouten ontstaan bij de replicatie van het virale genoom. Vanuit de eerste SARS-CoV-2-stammen die in december 2019 werden gedetecteerd (Pango lineage A en B; Nextstrain 19A, 19B, 20A, 20B, 20C, 20D, 20E, 20G¹⁸),^{19,a} zijn veel verschillende varianten van het virus ontstaan. Om deze varianten op een logische manier aan te kunnen duiden, zijn er tijdens de pandemie verschillende wetenschappelijke nomenclaturen opgezet. Over het algemeen worden drie systemen naast elkaar gebruikt: Pango lineage, GISAID en Nextstrain. Meer informatie de naamgevingssystemen kunt u vinden in Appendix A. De systemen bieden een inzicht in hoe en wanneer nieuwe SARS-CoV-2-varianten opkwamen tijdens de pandemie. De WHO gebruikt hoofdzakelijk de naamgeving van de Pango lineage, aangevuld met de Nextstrain naamgeving.²⁰ Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gebruikt de Pango lineage naamgeving in hun berichtgeving.²¹

2.1.1 Naamgeving van SARS-CoV-2-varianten door de WHO

Om duidelijk te kunnen maken om welke SARS-CoV-2-variant het gaat, labelt de WHO sinds mei 2021 nieuwe varianten van SARS-CoV-2 met een Griekse letter^b wanneer deze varianten mutaties hebben die mogelijk van invloed zijn op onder andere de viruseigenschappen, de manier van verspreiding of de ernst van het ziektebeeld. Deze worden in toenemende volgorde van risico gekenmerkt als ‘variant under monitoring’ (VUM), ‘variant of interest’ (VOI), of ‘variant of concern’ (VOC). In eerste instantie kreeg elke VOI of VOC een Griekse letter toegekend,²² maar sinds maart 2023 wordt een Griekse letter alleen nog maar aan VOC’s gegeven.²³ VOI’s en VUM’s worden sindsdien door de WHO geregistreerd met de naamgeving volgens de Pango lineage en Nextstrain clades. Door de grote opkomst van de Omicron-variant viel het overgrote deel van de SARS-CoV-2-varianten onder de naam van deze variant in het WHO-varianttrackingsysteem. De WHO heeft in maart 2023 besloten om nieuw ontstane subvarianten van Omicron onafhankelijk te classificeren teneinde de ontwikkelingen beter te kunnen monitoren.²³

2.1.2 ‘Variants of concern’ in het verleden en nu

De definities van wat door de WHO als VUM, VOI en VOC worden beschouwd, zijn in de loop van de pandemie aangepast.^{24,25,26} De onvertaalde definities zoals deze gelden ten tijde van het uitbrengen van dit advies zijn te vinden in Appendix B. De huidige definitie van een VOC is een SARS-CoV-2-variant

^a Deze stammen zijn in het verleden ook aangemerkt als de Wuhan strain.

^b In de naamgeving van SARS-CoV-2-varianten zijn de Griekse letters Nu en Xi overgeslagen. De WHO heeft hiertoe besloten omdat de naam Nu zou verward kunnen worden met het Engelse woord ‘new’ (nieuw). Xi is een veel voorkomende achternaam. De WHO heeft als richtlijn bij de benaming van nieuwe ziekten mogelijke belediging van welke groep dan ook vermeden dient te worden.

met genetische veranderingen waarvan wordt voorspeld of bekend is dat deze viruskenmerken beïnvloeden, die in meer dan één WHO-regio een verspreidingsvoordeel heeft ten opzichte van andere circulerende SARS-CoV-2-varianten, waarbij er sprake is van epidemiologische effecten die wijzen op een toenemend risico voor de wereldwijde volksgezondheid.²⁵ Daarnaast worden VOC's – ten opzichte van andere varianten – gekenmerkt door het veroorzaken van ernstigere symptomen, of verandering in epidemiologie die een grote impact heeft op zorgstelsels, of waarbij de effectiviteit van beschikbare vaccins om te beschermen tegen ernstige ziekte aanzienlijk is afgenomen.²⁵ Momenteel circuleren er volgens de meest recente update van de WHO in begin december 2024 geen VOC's.²⁶ De WHO heeft op dit moment één variant als VOI aangemerkt (JN.1) en zes varianten als VUM (KP.2, KP.3, KP3.1.1, JN.1.18, LB.1 en XEC). In de tabel hieronder zijn de SARS-CoV-2-varianten weergegeven die door de WHO een Griekse letter toegewezen hebben gekregen, evenals de naamgeving van deze varianten volgens de Pango lineage, Nextstrain en GISAID nomenclatuur.^{24,27}

Tabel 1. De SARS-CoV-2-varianten die door de WHO tot nu toe zijn gelabeld met een Griekse letter en de naam volgens de Pango lineage, Nextstrain en GISAID nomenclatuur.

WHO label	Pango lineage	Nextstrain	GISAID	Huidige status
Alpha	B.1.1.7	20I	GRY	Voormalig VOC
Beta	B.1.351	20H	GH/501Y.V2	Voormalig VOC
Gamma	P.1	20J	GR/501Y.V3	Voormalig VOC
Delta	B.1.617.2	21A, 21I, 21J	G/478K.V1	Voormalig VOC
Epsilon	B.1.427/B.1.429	21C	GH/452R.V1	Voormalig VOI
Zeta	P.2	20B	GR/484L.V2	Voormalig VOI
Eta	B.1.525	21D	G/484K.V3	Voormalig VOI
Theta	P.3	21E	GR/1092K.V1	Voormalig VOI
Kappa	B.1.617.1	21B	G/452R.V3	Voormalig VOI
Lambda	C.37	21G	GR/452Q.V1	Voormalig VOI
Mu	B.1.621	21H	GH	Voormalig VOI
Omicron (ouderlijn)	B.1.1.529	-	GR/484A	Voormalig VOC
Omicron subvarianten	BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5	21K, 21L, -, 22A, 22B	-	Voormalig VOC's

2.2 Ontwikkeling van vaccins en vaccinatie tegen SARS-CoV-2

Er zijn verschillende vaccins ontwikkeld ter bescherming tegen COVID-19. Aan het begin van de pandemie werd voornamelijk gevaccineerd met de mRNA-vaccins Comirnaty (Pfizer/BioNTech) en Spikevax (Moderna), en de vectorvaccins Vaxzevria (AstraZeneca) en Jcovden (Janssen). Tegenwoordig zijn in Nederland alleen de subunit-eiwitvaccins Nuvaxovid (Novavax) en Bimervax (HIPRA) en de eerdergenoemde mRNA-vaccins beschikbaar ter bescherming tegen SARS-CoV-2.²⁸ In Nederland is vaccinatie tegen COVID-19 in januari 2021 gestart met een basisvaccinatie – afhankelijk van het vaccin één of twee vaccinaties – gevolgd door enkele herhalingen, de zogenoemde boosterrondes. De basisserie is aangeboden aan alle personen van 5 jaar en ouder, en kinderen vanaf 6 maanden met ernstige onderliggende medische aandoeningen.²⁹ De herhaalvaccinaties zijn in het najaar van 2021 en 2022 aangeboden aan iedereen van 12 jaar en ouder die de basisserie had ontvangen.

Eind 2022 werd de vaccinatiegraad na de basisserie onder 18-plussers geschat op 82,4%, en onder personen van 60 jaar of ouder 93,5%.³⁰ In Nederland had in het voorjaar van 2020 3% van de mensen antistoffen tegen SARS-CoV-2 (de seroprevalentie) door vaccinatie of natuurlijke blootstelling, en in het voorjaar van 2023 werd deze vastgesteld op 95%.³¹ De vaccins zijn effectief in het beschermen tegen ernstige symptomen en ziekenhuisopname,³² en er worden regelmatig aanpassingen gedaan om bescherming te bieden tegen nieuwe circulerende SARS-CoV-2-varianten. Sinds het najaar van 2023 wordt er een herhaling van de vaccinatie aangeboden aan mensen van 60 jaar en ouder, aan mensen die ook uitgenodigd worden voor het halen van de griepvaccinatie, aan kinderen en volwassenen uit medische hoogrisicogroepen, aan zorgmedewerkers die direct contact hebben met kwetsbare patiënten, en iedereen die om persoonlijke redenen gevaccineerd wil worden.³³

3. Wereldwijde ontwikkelingen rond omgang met SARS-CoV-2

De WHO beschouwt de pandemie sinds mei 2023 niet meer als een internationale noodsituatie op gebied van de volksgezondheid (Public Health Emergency of International Concern).³⁴ In Nederland is de ‘Tijdelijke wet maatregelen Covid-19’ vanaf 20 mei 2022 buiten werking gesteld,³⁵ waarmee veel van de eerder genomen maatregelen zijn komen te vervallen. De verspreiding van SARS-CoV-2 is inmiddels in een endemische fase beland, waarbij het virus wel rondgaat onder de bevolking, maar de afweer onder de bevolking hoog is door vaccinatie of doorgemaakte infectie. In maart 2023 zijn daarom de laatste specifieke corona-adviezen komen te vervallen.³⁶ Ook is de zogenaamde A-status^c van het virus in juni 2023 opgeheven,³⁷ waardoor COVID-19 niet meer als meldingsplichtige ziekte wordt beschouwd.^{38,39,40}

In een recente WHO-richtlijn, die in maart 2024 is uitgebracht⁵, wordt geadviseerd om laboratoriumwerkzaamheden met SARS-CoV-2 – met uitzondering van VOI’s, VOC’s en varianten met een nog onbekend biologisch profiel – plaats te laten vinden op bioveiligheidsniveau 2 (BSL-2), mits er een goede risicoanalyse is gedaan en afdoende beheersmaatregelen zijn getroffen.

De WHO heeft in 2024 het coronavirus Network (CoViNet) opgericht, een uitbreiding van het netwerk van referentielaboratoria die aan het begin van de pandemie is opgestart.⁴¹ CoViNet heeft als doel de surveillanceprogramma’s en referentielaboratoria wereldwijd te laten samenwerken om vroege detectie, monitoring en fenotype- en genotypische analyse van SARS-CoV-2, evenals van het Middle East respiratory syndrome-virus (MERS-CoV) en nieuwe coronavirussen, mogelijk te maken. Door dit grote netwerk zullen nieuwe en potentieel gevaarlijke varianten opgemerkt worden.

4. Overweging en advies

Sinds de start van de wereldwijde SARS-CoV-2 uitbraak in december 2019 hebben er verschillende varianten van SARS-CoV-2 rondgewaard in Nederland. Het virus wordt op dit moment als endemisch gezien. Er zijn inmiddels verschillende vaccins beschikbaar tegen SARS-CoV-2. De vaccins zijn effectief in het beschermen tegen ernstige symptomen en ziekenhuisopname, en er worden regelmatig aanpassingen gedaan om bescherming te bieden tegen nieuwe circulerende SARS-CoV-2-varianten.

^c In de Wet publieke gezondheidszorg zijn meldingsplichtige infectieziekten ingedeeld in groepen (A1, A2, B1 en B2), gebaseerd op de mate waarin dwingende maatregelen opgelegd kunnen worden om de bevolking te beschermen.

Door vaccinatie of doorgemaakte infectie is de afweer tegen de momenteel bekende SARS-CoV-2-varianten – zoals de virusvarianten die door de WHO een Griekse letter hebben gekregen – onder de Nederlandse bevolking hoog. De varianten die destijds gevaarlijk werden geacht, hebben door de WHO een unieke Griekse letter toegewezen gekregen, zoals aangegeven in Tabel 1. Wanneer er nieuwe, potentieel gevaarlijke varianten van SARS-CoV-2 verschijnen, zal dit opgemerkt worden door het CoViNet dat wereldwijd opereert. Als een nieuwe variant voldoet aan de definitie van een VOC, zal deze als dusdanig worden aangemerkt en zal deze variant een nieuwe, unieke Griekse letter toegewezen krijgen.²³ Momenteel zijn er door de WHO geen SARS-CoV-2-varianten aangemerkt als VOC.

Op grond van de bovenstaande overwegingen betreffende het endemische karakter van SARS-CoV-2, de beschikbaarheid van verschillende vaccins en de opgebouwde immuniteit onder de bevolking, adviseert de COGEM om SARS-CoV-2-varianten die onder de WHO-labels Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Zeta, Eta, Iota, Theta, Kappa, Lambda, Mu of Omicron vallen, evenals de oorspronkelijke haplotypen van SARS-CoV-2 (Pango lineage A en B; Nextstrain 19A, 19B, 20A, 20B, 20C, 20D, 20E, 20G¹⁸), omlaag te schalen van pathogeniteitsklasse 3 naar klasse 2. Nieuwe, potentieel gevaarlijke varianten van SARS-CoV-2 zullen als VOC aangemerkt worden en zodoende een ander WHO label krijgen, en vallen derhalve buiten deze omlaagschaling.

4.1 Aanvullende opmerkingen met betrekking tot laboratoriumwerkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-)SARS-CoV-2-virussen

De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van laboratoriumwerkzaamheden met bovengenoemde gg-SARS-CoV-2-virussen verwaarloosbaar klein zijn, indien bij de werkzaamheden op ML-II niveau de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- Het dragen van handschoenen tot over de mouw is verplicht;
- Medewerkers dienen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2, of hoger) te dragen óf zijn gevaccineerd tegen SARS-CoV-2-variant(en);
- Medewerkers met respiratoire klachten mogen alleen deelnemen aan de werkzaamheden wanneer infectie met SARS-CoV-2 is uitgesloten;
- Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van SARS-CoV-2 en andere verwante virussen.

Met betrekking tot laboratorium-werkzaamheden met gg-SARS-CoV-2-virussen wijst de COGEM erop dat al het onderzoek dat gericht is op, of die mogelijk leiden tot het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of tot het veranderen van het gastheerbereik van een in klasse 2 ingedeeld SARS-CoV-2-virus, — op inperkingsniveau III uitgevoerd moet worden. Hieronder vallen bijvoorbeeld werkzaamheden waarbij sequenties waarvan bekend is dat deze de pathogeniteit en/of virulentie verhogen worden ingebracht, of herhaaldelijk passeren van gg-SARS-CoV-2-virussen.

Appendix A: Naamgevingsregels voor SARS-CoV-2- van verschillende wetenschappelijke nomenclaturen

Beschrijving van het Pango lineage systeem

In het Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak (PANGO), gebaseerd op werk van Rambaut en collega's^{42,43}, systeem worden alleen de varianten benoemd die 'actief' zijn en zich voorwaarts verspreiden in een populatie, in het bijzonder de varianten die een epidemie in een nieuw gebied starten. Niet iedere nieuwe 'lineage' of variant die verschijnt krijgt derhalve een eigen code. Voor het toekennen van een 'Pango lineage' benaming aan een SARS-CoV-2 sequentie is het softwareprogramma 'Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages' (pangolin) ontwikkeld.^{44,45} Het systeem is begonnen met de letters A en B, waarna iedere nieuwe groep afstammelingen een cijfer krijgt: A.1, B.1, enzovoorts. Het systeem kent een maximum van drie sub-niveaus (A.1.1.1), waarna er wordt overgegaan op een nieuwe letter. Voor het vormen van een nieuwe groep afstammelingen zijn een aantal voorwaarden gedefinieerd. Zo moet van iedere nieuwe groep middels fylogenetisch bewijs aangetoond worden dat de nieuwe groep afstamt van een ouderlijke groep, en moet de nieuwe groep zich in een andere geografische populatie bevinden. Het fylogenetische bewijs, zoals geformuleerd door Rambaut en collega's⁴², voldoen aan alle onderstaande criteria:

- a) het vertoont één of meer gedeelde nucleotideverschillen met de voorouderlijke afstammingslijn;
- b) het omvat ten minste vijf genomen, waarbij >95% van het genoom is gesequenced;
- c) genomen binnen de afstammingslijn vertonen ten minste één gedeelde nucleotideverandering;
- d) een bootstrapwaarde >70% voor de afstammingsdefiniërende knoop.

Beschrijving van het Nextstrain systeem

Het Nextstrain systeem maakt gebruik van een jaarcijfer en een letter. In het begin van de pandemie werd aan iedere clade een naam gegeven, wanneer de clade langer dan twee maanden meer dan 20% van de 'globale frequentie' uitmaakte. Gedurende de pandemie ontstonden meer regionale clades, onder andere vanwege reisbeperkingen, waardoor het percentage van 20% globaal voorkomen niet werd behaald. Sinds april 2022 krijgt elke clade of variant, mits die aan één van de onderstaande criteria voldoet, een naam volgens het Nextstrain naamgevingssysteem⁴⁶:

- a) Een VOC of VOI die wordt erkend door de WHO en een Grieks letterlabel krijgt;
- b) Een clade bereikt >20% wereldwijde frequentie gedurende 2 of meer maanden;
- c) Een clade bereikt >30% regionale frequentie gedurende 2 of meer maanden;
- d) Een clade vertoont consistente >0,05 per dag groei in frequentie waar deze circuleert en heeft >5% regionale frequentie bereikt.

Voor de laatste drie punten geldt daarnaast de eis dat de clade meerdere mutaties in S1 of bepaalde mutaties van bekende biologische relevantie vertoont.

Beschrijving van het GISAID systeem

Het ‘Global Initiative on Sharing All Influenza Data’ (GISAID) is van oorsprong een open-access platform dat is opgezet om de verspreiding van influenzavirussen in kaart te brengen, maar inmiddels ook wordt gebruikt voor andere virussen, waaronder SARS-CoV-2.⁴⁷ Wereldwijd worden door laboratoria sequenties van SARS-CoV-2-varianten geüpload in de GISAID online database. Doordat de sequenties gelinkt zijn aan geografische locaties, is de verspreiding van varianten goed in kaart gebracht. De GISAID nomenclatuur voor SARS-CoV-2 is gebaseerd op kenmerkende mutaties van verschillende varianten. De niet-synonieme mutaties worden weergegeven als letter, de synonieme mutaties als cijfer. Bijvoorbeeld: een nieuwe clade die ontstond deelde de mutatie D614G in het S-gen, waarbij het aminozuur asparaginezuur (afgekort tot Asp of D) is vervangend door glycine (afgekort tot Gly of G) op positie 614. Hierdoor kreeg de clade de letter G toegekend. Ter illustratie, de lijst met ‘kenmerkende mutaties’ is als volgt opgesteld door GISAID⁴⁸:

- S:** C8782T, T28144C omvat ook NS8-L84S
- L:** C241, C3037, A23403, C8782, G11083, G26144, T28144 (vroeg clade markers in WIV04, de SARS-CoV-2 sequentie die gebruikt wordt als referentie-sequentie. Deze is identiek aan de sequenties die aan het begin van de uitbraak voorkwamen in Wuhan, China)
- V:** G11083T, G26144T NSP6-L37F + NS3-G251V
- G:** C241T, C3037T, A23403G omvat ook S-D614G
- GK:** C241T, C3037T, A23403G, C22995A S-D614G + S-T478K
- GH:** C241T, C3037T, A23403G, G25563T omvat ook S-D614G + NS3-Q57H
- GR:** C241T, C3037T, A23403G, G28882A omvat ook S-D614G + N-G204R
- GV:** C241T, C3037T, A23403G, C22227T omvat ook S-D614G + S-A222V
- GRY:** C241T, C3037T, 21765-21770del, 21991-21993del, A23063T, A23403G, G28882A omvat ook S-H69del, S-V70del, S-Y144del, S-N501Y + S-D614G + N-G204R”

Het systeem begon met de clades S en L.⁴⁹ Clade S kwam in het begin van de pandemie voor, maar werd omschreven als ‘zeldzaam’ en zou evolutionair meer gerelateerd zijn aan dierlijke coronavirussen.^{49,50} Clade L komt voort uit clade S, en zou een hogere fitness hebben.⁵⁰ De referentiestam van SARS-CoV-2 behoort tot clade L. Vanuit L zijn clades V en G ontstaan, met verdere vertakkingen van G in GH (o.a. Beta), GR (o.a. Gamma) en GV. GR is verder afgesplitst naar clade GRY (o.a. Alpha).

De data van GISAID is publiekelijk beschikbaar, en men kan via grafische tools op de website snel inzichtelijk maken welke varianten in een land zijn aangetroffen. Zowel Nextstrain als Pango Lineage maakt gebruik van de data die in GISAID geüpload is.

Appendix B: Huidige definities van de World Health Organisation van ‘variant under monitoring’ (VUM), ‘variant of interest’ (VOI), en ‘variant of concern’ (VOC).

Variant under Monitoring (VUM)

A Variant Under Monitoring (VUM) is a term used to signal to public health authorities that a SARS-CoV-2-variant may require prioritized attention and monitoring. The main objective of this category is to investigate if this variant (and others closely related to it) may pose an additional threat to global public health as compared to other circulating variants.

Working definition (updated on 4 October 2023):

A SARS-CoV-2-variant with genetic changes that are suspected to affect virus characteristics and early signals of growth advantage relative to other circulating variants (e.g. growth advantage which can occur globally or in only one WHO region), but for which evidence of phenotypic or epidemiological impact remains unclear, requiring enhanced monitoring and reassessment pending new evidence. If a variant has an unusually large number of mutations in known antigenic sites, but with very few sequences and not possible to estimate its relative growth advantage, such a variant can be designated a VUM, if there is also evidence of community transmission* in ≥ 2 countries within a 2–4-week period.”

*) evidence of community transmission could include that cases are not known to be travel related; there are no known transmission links between cases, variant is detected in waste water, preferably at more than one sampling point and/ or there is an upward trend.

Variant of Interest (VOI)

A Variant of Interest (VOI) is a term used to describe a SARS-CoV-2-variant with changes that are known to affect how the virus behaves or its potential impact on human health. This can include, for example, its ability to spread, its ability to cause serious disease, or how easily it may be detected or treated. A VOI may also be identified because it has an increased ability to spread when compared with other circulating variants, suggesting a potential emerging risk to global public health.

Working definition (updated 15 March 2023):

- A SARS-CoV-2-variant with genetic changes that are predicted or known to affect virus characteristics such as transmissibility, virulence, antibody evasion, susceptibility to therapeutics and detectability; AND
- identified to have a growth advantage over other circulating variants in more than one WHO region with increasing relative prevalence alongside increasing number of cases over time, or other apparent epidemiological impacts to suggest an emerging risk to global public health.

Variant of Concern (VOC)

A Variant of Concern (VOC) is a term that describes a SARS-CoV-2-variant that meets the definition of a VOI (see above), but also meets at least one of the following criteria when compared with other variants:

- it can cause a detrimental change in disease severity;
- it can have a substantial impact on the ability of health systems to provide care to patients with COVID-19 or other illnesses and therefore require major public health interventions;
- or there is a significant decrease in the effectiveness of available vaccines in protecting against severe disease.

Working definition (updated 15 March 2023):

A SARS-CoV-2-variant that meets the definition of a VOI (see above) and, through a risk assessment, conducted by WHO TAG-VE^d, and determined to be associated with a moderate or high level of confidence, meets at least one of the following criteria when compared with other variants:

- Detrimental change in clinical disease severity; OR
- Change in COVID-19 epidemiology causing substantial impact on the ability of health systems to provide care to patients with COVID-19 or other illnesses and therefore requiring major public health interventions; OR
- Significant decrease in the effectiveness of available vaccines in protecting against severe disease.

^d WHO TAG-VE: Technical Advisory Group on Virus Evolution from the WHO

Referenties

1. Zhou P *et al.* (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270-273
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5: 536-544
3. World Health Organisation (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (bezocht: 8-11-2024)
4. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan. COGEM advies CGM/200211-01
5. WHO (2024). Laboratory biosafety guidance related to SARS-CoV-2. Interim guidance, 11 March 2024
6. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2023 release. [ictv.global/taxonomy](https://www.ictv.global/taxonomy) (bezocht: 10-12-2024)
7. ICTV 9th Report (2009). Coronaviridae. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae (bezocht: 8-11-2024)
8. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI). Richtlijn COVID-19. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> (bezocht: 24-09-2024)
9. Richtlijndatabase - Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/covid-19/behandeling/medicamenteuze_behandeling_voor_patiënten_met_covid-19.html (bezocht: 11-11-2024)
10. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) (2023). Sterfte aan COVID-19 verder afgenomen in 2023. www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2023/50/sterfte-aan-covid-19-verder-afgenomen-in-2023 (bezocht: 24-09-2024)
11. CBS. Overledenen; doodsoorzaak (uitgebreide lijst), leeftijd, geslacht <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/7233/table?ts=1729502457640> (bezocht: 21-10-2024)
12. de Bruijn S *et al.* (2024). Lower prevalence of post-Covid-19 condition following Omicron SARS-CoV-2 infection. *Heliyon*. 10: e28941
13. World Organisation for Animal Health (OIE). Situation report #9 on SARS-CoV-2 and animals (31/01/2022). www.oie.int/app/uploads/2022/02/sars-cov-2-situation-report-9.pdf (bezocht: 10-12-2024)
14. Pickering B *et al.* (2022). Highly divergent white-tailed deer SARS-CoV-2 with potential deer-to-human transmission. *Nat. Microbiol.* 7: 2011-2024
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Q&A on COVID-19: Basic facts www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-answers-basic-facts (bezocht: 10-12-2024)
16. WHO. Q&A on COVID-19 and related health topics www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub (bezocht: 10-12-2024)
17. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted (bezocht: 10-12-2024)
18. Alm E *et al.* (2020). Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill.* 25: 2001410

19. Zhu N *et al.* (2020). A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382: 727-733
20. WHO. Tracking SARS-CoV-2-variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (bezocht: 10-12-2024)
21. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Corona – virusvarianten. <https://www.rivm.nl/corona/actueel/virusvarianten> (bezocht: 10-12-2024)
22. Konings F *et al.* (2021). SARS-CoV-2-variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nat. Microbiol.* 6: 821-823
23. WHO. Statement on the update of WHO’s working definitions and tracking system for SARS-CoV-2-variants of concern and variants of interest. www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest (bezocht: 10-12-2024)
24. WHO. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2-variants www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants (bezocht: 26-08-2024)
25. WHO. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2-variants, 4 October 2023. www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants (bezocht: 15-10-2024)
26. World Health Organisation Data – WHO COVID-19 Dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/variants?n=0> (bezocht: 2024)
27. Flores-Vega VR *et al.* (2022). SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses* 14: 653-667
28. College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG). Coronavaccins. [www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-vaccinaties/coronavaccins#:~:text=Vaccins%20tegen%20het%20coronavirus,%20en%20Bimervax%20\(HIPRA\)](http://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-vaccinaties/coronavaccins#:~:text=Vaccins%20tegen%20het%20coronavirus,%20en%20Bimervax%20(HIPRA)). (bezocht: 24-09-2024)
29. Gezondheidsraad. Structureel vaccinatieprogramma COVID-19. Den Haag: Gezondheidsraad 2023; publicatienr. 2023/10
30. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2024). Vaccinatiegraad COVID-19 vaccinatie Nederland, 2022. RIVM-briefrapport 2023-0428 DOI 10.21945/RIVM-2023-0428
31. RIVM (2024). Resultaten PIENTER Corona onderzoek. www.rivm.nl/pienter-corona-onderzoek/resultaten#:~:text=In%20de%20vijfde%20ronde%20in,85%25%20van%20de%20bevolking%20antistoffen (bezocht: 26-09-2024)
32. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet for health professionals on COVID-19. www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/covid-19/factsheet-covid-19 (bezocht: 25-09-2024)
33. LCI. Richtlijnen voor COVID-19-vaccinatie. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19-vaccinatie> (bezocht: 22-10-2024)
34. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19 (bezocht: 10-12-2024)

35. Rijksoverheid. Hoe gaat Nederland om met het coronavirus. www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-covid-19/hoe-gaat-nederland-om-met-het-coronavirus/coronawet-vervangt-noodverordeningen (bezoekt: 10-12-2024)
36. Rijksoverheid (2023). Nieuwsbericht 10-03-2023. Laatste specifieke corona-adviezen vervallen, maar gebruik je gezonde verstand bij luchtwegklachten.
37. RIVM (2024). Welke infectieziekten zijn meldingsplichtig? www.rivm.nl/meldingsplicht-infectieziekten/welke-infectieziekten-zijn-meldingsplichtig (bezoekt: 15-10-2024)
38. Eerste Kamer der Staten-Generaal. Afschalen A-status covid-19. www.eerstekamer.nl/wetsvoorstel/36388_afschalen_a_status_covid_19 (bezoekt op 15-10-2024)
39. Rijksoverheid (2023). Nieuwsbericht 16-06-2023. A-status COVID-19 vervalt. www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-covid-19/nieuws/2023/06/16/a-status-covid-19-vervalt (bezoekt: 10-12-2024)
40. LCI. COVID-19 richtlijn. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> (bezoekt: 2024)
41. WHO (2024). WHO Coronavirus Network (CoViNet). www.who.int/groups/who-coronavirus-network (bezoekt: 15-10-2024)
42. Rambaut A *et al.* (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.* 5: 1403-1407
43. Rambaut A *et al.* (2021). Addendum: A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.* 6: 415
44. O'Toole Á *et al.* (2021). Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. *Virus Evol.* 7: veab064
45. Pango Lineages: Latest epidemiological lineages of SARS-CoV-2. <https://cov-lineages.org/index.html> (bezoekt op 29-11-2024)
46. Nextstrain.org – SARS-CoV-2 clade naming strategy 2022. <https://nextstrain.org/blog/2022-04-29-SARS-CoV-2-clade-naming-2022> (bezoekt op 26/08/2024)
47. Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) <https://gisaid.org/> (bezoekt op 29-11-2024)
48. GISAID – Clade and lineage nomenclature March 2, 2021 <https://gisaid.org/resources/statements-clarifications/clade-and-lineage-nomenclature-aids-in-genomic-epidemiology-of-active-hcov-19-viruses/>
49. Tang X *et al.* (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl. Sci. Rev.* 7: 1012-1023
50. Hamed SM *et al.* (2021). Global dynamics of SARS-CoV-2 clades and their relation to COVID-19 epidemiology. *Sci. Rep.* 11: 8435