

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
De heer A.A. Aartsen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 22 oktober 2025
KENMERK CGM/251022-01
ONDERWERP Advies Pathogeniteitsclassificatie van de bacterie *Shigella dysenteriae* type 2-15

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier getiteld 'Shigella dysenteriae Type 2 (Sd2)' (IG 250099_001), ingediend door de Stichting Amsterdam UMC, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacterie *Shigella dysenteriae* type 2, en de plaatsing van deze bacterie op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

Shigella dysenteriae type 2 veroorzaakt, net als andere *Shigella*-bacteriën, darminfecties die gekenmerkt worden door klachten zoals diarree, buikkrampen en koorts. Besmetting met de bacterie vindt plaats via besmet voedsel, dranken, voorwerpen of door direct contact met een besmet persoon. De ziekte gaat meestal vanzelf over binnen een week, maar in ernstige gevallen is behandeling met antibiotica nodig. Goede hygiënemaatregelen kunnen infecties voorkomen.

Er bestaan 15 verschillende typen van de bacterie *S. dysenteriae*. In een eerder advies heeft de COGEM *S. dysenteriae* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3; hierbij is geen onderscheid gemaakt in typen. *S. dysenteriae* type 1 is uniek omdat deze het shigatoxine produceert. *S. dysenteriae* type 1 veroorzaakt hierdoor ernstigere ziekte dan andere *Shigella*-soorten, met vaker een fatale afloop. In tegenstelling tot *Shigella dysenteriae* type 1 produceren de andere *Shigella dysenteriae* typen (2-15) geen shigatoxines en veroorzaken hierdoor doorgaans een milder ziekteverloop. Het bovenstaande in overweging nemende, adviseert de COGEM *Shigella dysenteriae* type 2-15 in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en als zodanig op te nemen in Bijlage 4 van de Regeling ggo. Voor *S. dysenteriae* type 1 blijft de COGEM bij haar advies om deze in pathogeniteitsklasse 3 in te delen.



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

Advies Pathogeniteitsclassificatie van de bacterie *Shigella dysenteriae* type 2-15

COGEM-advies CGM/251022-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacteriesoort *Shigella dysenteriae* type 2 en de plaatsing van deze soort op Bijlage 4 van de Regeling ggo.¹ Deze bijlage bestaat uit lijsten van micro-organismen die pathogeen zijn voor mens, dier of plant. Lijst 4.2 betreft de indeling in klassen van pathogene bacteriën. De aanvraag is afkomstig van de Stichting Amsterdam UMC (IG 250099).

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. Achtergrondinformatie *Shigella*-bacteriën

Het genus *Shigella* behoort tot de familie *Enterobacteriaceae* en omvat vier erkende soorten: *S. boydii*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri* en *S. sonnei*.² Van *S. boydii*, *S. dysenteriae* en *S. flexneri* bestaan daarnaast verschillende serotypen. Bacteriën uit het genus *Shigella* zijn gramnegatieve, staafvormige en facultatief anaerobe bacteriën, met een optimale groeitemperatuur van 37 °C.^{3,4} *Shigella*-bacteriën vormen geen sporen en zijn niet motiel.

Infectie met *Shigella*-soorten veroorzaakt een darminfectie die gekenmerkt wordt door diarree, koorts, malaise en buikkrampen. In ernstigere gevallen treedt dysenterie op: een vorm van acute, ernstige diarree, vaak slijmerig en met bloed. Deze klachten worden veroorzaakt doordat de *Shigella*-bacterie het darmepitheel binnendringt en beschadigt.³ Klachten verdwijnen in de meeste gevallen na vijf tot tien dagen. In sommige (ernstige) gevallen is behandeling met antibiotica noodzakelijk.⁵ Wereldwijd neemt de resistentie van *Shigella*-soorten tegen antibiotica toe en sommige *Shigella*-soorten zijn resistent tegen één of meerdere soorten antibiotica. *Shigella* is erg besmettelijk en kent een lage infectieuze dosis van slechts 100 bacteriën bij *S. dysenteriae* en 1000-10.000 bacteriën bij de andere *Shigella*-soorten.⁶ Transmissie vindt plaats via de fecaal-orale route, via direct contact met een geïnficeerd persoon of via indirect contact zoals via besmet drinken, voedsel of voorwerpen.^{4,6} De natuurlijke gastheren en tevens de enige reservoirs van *Shigella*-soorten zijn mensen en niet-humane primaten.⁴

In Nederland wordt er per jaar bij ongeveer 400-600 personen een *Shigella*-infectie vastgesteld, waarvan ongeveer de helft van de infecties in het buitenland is opgelopen. Waarschijnlijk gaat dit om een onderschatting en zijn er in werkelijkheid jaarlijks 20.000-30.000 gevallen in Nederland die niet officieel zijn vastgesteld.⁵ De meest voorkomende *Shigella*-soorten in Nederland zijn *S. sonnei* en *S. flexneri*.⁶ *S. boydii* en *S. dysenteriae* zijn in minder dan 5% verantwoordelijk voor een *Shigella*-infectie, voornamelijk bij reizigers.⁶

S. dysenteriae bestaat uit 15 serotypen, waarvan type 1 het bekendst is. *S. dysenteriae* type 1 veroorzaakt de ernstigste ziekte, met een hogere mortaliteit dan andere *S. dysenteriae* serotypen en *Shigella*-soorten.⁴ Daarnaast leidt *S. dysenteriae* type 1 vaak tot regionale epidemieën, met name in ontwikkelingslanden in gebieden met slechte hygiënische omstandigheden. *S. dysenteriae* type 1 is uniek binnen het genus doordat deze bacterie het cytotoxine shigatoxine produceert. Dit shigatoxine zorgt voor verhoogde virulentie door het verstoren van de eiwitsynthese in gastheercellen.^{7,8} Hierdoor kan een infectie leiden tot het hemolytisch uremisch syndroom (HUS).⁴ HUS is een systemische aandoening die wordt gekenmerkt door vaatwandbeschadiging, activatie van trombocyten en nierfalen, en kan fataal aflopen.^{3,6} Daarnaast is *S. dysenteriae* type 1 vaker resistent tegen antimicrobiële middelen dan andere *Shigella*-soorten.⁴ Het shigatoxine komt niet voor bij de andere *S. dysenteriae* serotypen 2-15, waardoor deze minder virulent zijn dan *S. dysenteriae* type 1.

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft *Shigella dysenteriae* eerder in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld; hierbij is geen onderscheid gemaakt tussen serotypen.⁹ De *Shigella*-soorten *S. boydii*, *S. flexneri* en *S. sonnei* zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.⁹ De COGEM heeft de aan *Shigella* nauwverwante bacterie *Escherichia coli* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, met uitzondering van de *E. coli* stammen B, C, K12, W en Nissle 1917 die vanwege hun apathogene karakter zijn ingedeeld in klasse 1. Daarnaast heeft zij zogenaamde HUS-geassocieerde *E. coli*, waarbij specifieke virulentiefactoren waaronder het shigatoxine-gen zijn geïdentificeerd, ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.

5. Pathogeniteitsclassificaties andere beoordelende instanties

Het Duitse ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA) dat de pathogeniteit voor de mens beoordeelt, heeft *S. dysenteriae* type 1 opgenomen in risicogroep 3. De overige *S. dysenteriae* serotypen zijn opgenomen in risicogroep 2.¹⁰ Het Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ (FOEN)¹¹, de Belgische biologische veiligheidsinstantie ‘Belgian Biosafety Server’¹² en de veiligheidsinstantie van het Verenigd Koninkrijk ‘UK Health Security Agency’³ hanteren eveneens een indeling waarbij *S. dysenteriae* type 1 in risicogroep 3 is geplaatst en andere *S. dysenteriae* typen in risicogroep 2.

Bij de ‘American Type Culture Collection’ (ATCC) staat *S. dysenteriae*, zonder specificatie van serotypen, ingedeeld op bioveiligheidsniveau (BSL-)2.¹³ De Canadese ‘Public Health Agency’ heeft *S. dysenteriae*, met uitzondering van type 1, als humaan pathogeen en dierpathogeen in risicogroep 2 ingedeeld.¹⁴ *S. dysenteriae* type 1 wordt door deze instantie als humaan pathogeen in risicogroep 2 ingedeeld.

Volgens de Europese richtlijn 2000/54/EG, betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk, is *S. dysenteriae* type 1 ingedeeld in risicogroep 3 en zijn de andere *S. dysenteriae* typen ingedeeld in risicogroep 2.¹⁵ Deze Europese richtlijn 2000/54/EG is verwerkt in de huidige voorschriften van het Arbobesluit in Nederland.¹⁶

De inschaling door andere beoordelende instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

6. Overweging en advies

De COGEM is naar aanleiding van een verzoek van de Stichting Amsterdam UMC gevraagd of de bacteriesoort *S. dysenteriae* type 2 beschouwd kan worden als micro-organisme van pathogeniteitsklasse 2.

S. dysenteriae type 2 behoort tot het genus *Shigella*. Bacteriën uit dit genus veroorzaken darminfecties die gekenmerkt worden door diarree, koorts, malaise en buikkrampen en in ernstiger gevallen dysenterie. De infectie verloopt in de meeste gevallen mild, waarbij klachten vaak vanzelf verdwijnen. In sommige gevallen is behandeling met antibiotica noodzakelijk. *Shigella*-infecties zijn zeer besmettelijk. Verspreiding van de bacterie vindt plaats via de fecaal-orale route, via direct contact met geïnfecteerde personen of indirect contact zoals via besmet drinken, voedsel of voorwerpen. Adequate hygiënemaatregelen zijn effectief in het voorkomen van infecties.

Binnen het genus *Shigella* vormt *S. dysenteriae* type 1 een uitzondering, doordat deze bacterie het shigatoxine produceert. Dit leidt tot verhoogde virulentie en kan ernstige, soms fatale ziektebeelden veroorzaken, waaronder HUS. *S. dysenteriae* typen 2-15, produceren dit toxine niet. Hierdoor zijn deze *Shigella*-typen minder virulent en veroorzaken doorgaans een milder ziekteverloop.

De COGEM heeft *S. dysenteriae* eerder ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. Hierbij is geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende serotypen. Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM om *S. dysenteriae* typen 2-15 die geen shigatoxine produceren, in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en als zodanig op te nemen in bijlage 4 van de Regeling ggo. Voor de virulentere *S. dysenteriae* type 1, blijft de COGEM bij haar advies om deze in pathogeniteitsklasse 3 in te delen, vanwege de productie van het shigatoxine en het ernstigere ziekteverloop bij infecties.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezocht op 7-10-2025)
2. The List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN). Genus *Shigella*. <https://lpsn.dsmz.de/genus/shigella> (bezocht op 07-10-2025)
3. UK Health Security Agency (2025). Identification of *Shigella* species. UK Standards for Microbiology Investigations. <https://www.rcpath.org/static/e2671e77-205a-4ef2-91bdoof25f4192fe/uk-smi-id-20i4-1-identification-of-shigella-species-july-2025-pdf.pdf>
4. WHO (2025). Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. <https://www.who.int/publications/i/item/9241592330> (bezocht op 13-10-2025)
5. RIVM. Shigellose. <https://www.rivm.nl/shigellose> (bezocht op 07-10-2025)
6. RIVM. Shigellose | LCI-richtlijn. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/shigellose> (bezocht op 07-10-2025)
7. Fontaine A et. al (1988). Role of Shiga toxin in the pathogenesis of bacillary dysentery, studied by using a Tox-mutant of *Shigella dysenteriae* 1. *Infect. Immun.* 56: 3099-3109
8. Hale TL (1991). Genetic basis of virulence in *Shigella* species. *Microbiol. Rev.* 55: 206-224
9. COGEM (2024). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten van (a)pathogene bacteriën. COGEM-advies CGM/241127-02
10. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA, 2015). Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 466 "Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen". <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-466> (bezocht op 7-10-2025)
11. Federal Office of the Environment (FOEN, 2013). <https://www.ecogen.admin.ch/public/#/organisms> (bezocht op 7-10-2025)
12. Belgian Biosafety Server. <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezocht op 7-10-2025)
13. American Type Culture Collection. Microbe products. <https://www.atcc.org> (bezocht op 7-10-2025)
14. Public Health Agency of Canada. <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezocht op 13-10-2025)
15. Richtlijn 2000/54/eg van het Europees parlement en de raad van 18 september 2000 betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32000L0054:NL:HTML> (bezocht op 13-10-2025)
16. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (2025). Arbeidsomstandighedenbesluit <https://wetten.overheid.nl/BWBR0008498/2025-07-01> (bezocht op 14-10-2025)