

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 24 december 2025

KENMERK CGM/251224-01

ONDERWERP Advies Pathogeniteitsclassificatie Orthoebolavirus bundibugyoense en
Orthomarburgvirus marburgense

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een verzoek van de Wageningen Universiteit om de pathogeniteitsklasse van Bundibugyo virus (species: *Orthoebolavirus bundibugyo*) en het Ravn virus (species: *Orthomarburgvirus marburgense*) (IG 250118_001) vast te stellen, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

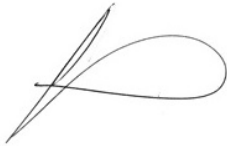
De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van het Bundibugyo virus en het Ravn virus en over plaatsing van deze virussen op de lijst van pathogene virussen in de Regeling ggo (Bijlage 4). Deze lijst bevat virussen die schadelijk zijn voor mensen, dieren of planten.

Het Bundibugyo virus is een ebolavirus dat behoort tot de soort *Orthoebolavirus bundibugyo*, en het Ravn virus is een marburgvirus dat behoort tot de soort *Orthomarburgvirus marburgense*. Beide virussen komen voor in delen van Afrika en kunnen ernstige, vaak dodelijke, hemorragische koorts veroorzaken bij mensen en apen. Verspreiding vindt plaats via direct contact met bloed, lichaamsvloeistoffen of door consumptie van besmet vlees. Er zijn geen vaccins of effectieve behandelingen beschikbaar tegen deze virussen.

Op Bijlage 4 van de Regeling ggo worden virussen op soortniveau geclassificeerd. Vanwege de ernst van de ziekte en het ontbreken van beschermende vaccins of behandelingen adviseert de COGEM om de soort *Orthoebolavirus bundibugyo*, waartoe het Bundibugyo virus, behoort in te delen in de hoogste pathogeniteitsklasse (klasse 4) en op te nemen in Bijlage 4 van de Regeling ggo. Het Ravn virus behoort tot de soort *Orthomarburgvirus marburgense*, die door de COGEM eerder in pathogeniteitsklasse 4 is ingedeeld.

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 belangenverstrengeling is COGEM lid prof. dr. ir. G.P. Pijlman niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies

Advies Pathogeniteitsclassificatie *Orthoebolavirus bundibugyoense* en *Orthomarburgvirus marburgense*

COGEM-advies CGM/251224-01

1. Inleiding

In verband met een verzoek van de Wageningen Universiteit (IG 250118_001), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Bundibugyo virus (species: *Orthoebolavirus bundibugyo*) en het Ravn virus (species: *Orthomarburgvirus marburgense*), 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 pathogeniteitsklassen van virussen.

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 *Orthoebolavirus* en *Orthomarburgvirus*

Orthoebolavirus (voorheen genus *Ebolavirus*) en *Orthomarburgvirus* (voorheen genus *Marburgvirus*) zijn twee genera die behoren tot de familie *Filoviridae*. Ebola- en marburgvirussen hebben een negatief enkelstrengs RNA-genoom en de virusdeeltjes zijn omhuld door een lipidenmembraan. Het virale genoom codeert voor zeven eiwitten: nucleoproteïne (NP), RNA-afhankelijk RNA-polymerase factor (VP35), matrixeiwit (VP40), spike-glycoproteïne (GP1,2), transcriptie-activator (VP30), secundair matrixeiwit (VP24) en 'Large protein' (L).² Aan de 5'- en 3'-uiteinden bevat het genoom regulatiesignalen voor genoomrePLICatie en transcriptie, die respectievelijk de 'leader'- en 'trailer'-sequenties worden genoemd.^{3,4}

Het genus *Orthoebolavirus* is onderverdeeld in zes species: *Orthoebolavirus bombaliense* (Bombali virus), *Orthoebolavirus restonense* (Reston virus), *Orthoebolavirus bundibugyoense* (Bundibugyo virus), *Orthoebolavirus sudanense* (Sudan virus), *Orthoebolavirus taiense* (Taï Forest virus) en *Orthoebolavirus zairense* (Ebola virus).³ De laatste vier genoemde ebolavirussen zijn ziekteverwekkend voor de mens.⁵

Binnen het genus *Orthomarburgvirus* is één species beschreven; *Orthomarburgvirus marburgense*. Het Marburg virus (MARV) en het Ravn virus (RAVV) worden beschouwd als verschillende virussen binnen de species *Orthomarburgvirus marburgense*.⁴

Alle bovenstaande virussen zijn endemisch in delen van Afrika en kunnen mensen en mensapen infecteren, maar ook vleermuizen en antilopen. Verspreiding vindt plaats via direct contact met geïnfecteerd bloed, andere lichaamsvloeistoffen of weefsels, bijvoorbeeld bij consumptie van besmet vlees van wilde dieren.^{6,7} Ebola- en marburgvirussen veroorzaken een zeer ernstige vorm van hemorragische koorts bij mensen en niet-menselijke primaten. Hierbij ontstaan interne bloedingen in het lichaam, die vaak leiden tot de dood.^{6,7} De grootste ebolavirus-uitbraak vond plaats in West-Afrika in de periode van 2014 tot 2016, waarbij 11.310 mensen overleden.⁸

3.1 Bundibugyo virus

Het Bundibugyo virus (species *Orthoebolavirus bundibugyoense*) is in 2007 ontdekt en veroorzaakt 'Bundibugyo virus disease', waarbij interne bloedingen in het lichaam ontstaan hetgeen in 30% van de gevallen leidt tot de dood.^{7,8} De nucleotidesequentie van het genoom van het Bundibugyo virus komt voor ~60% overeen met die van virussen uit de species *Orthoebolavirus sudanense*, *Orthoebolavirus taiense* en *Orthoebolavirus zairense*.⁹ Er zijn twee grote uitbraken van het Bundibugyo virus geweest, één in de Democratische Republiek Congo en één op de grens van de Democratische Republiek Congo en Oeganda.⁸ Er is op dit moment geen vaccin beschikbaar dat beschermt tegen Bundibugyo virusinfectie, ook is er geen effectieve behandeling beschikbaar.

3.2 Ravn virus

Het Ravn virus (RAVV) is de veroorzaker van 'Marburg virus disease' (MVD), een ernstige en vaak dodelijke aandoening die vooral voorkomt in Sub-Sahara Afrika. De symptomen van MVD veroorzaakt door een RAVV-infectie zijn niet te onderscheiden van MVD veroorzaakt door een MARV-infectie. MVD wordt

gekenmerkt door een hoog sterftcijfer, dat kan oplopen tot 90%.¹⁰ RAVV is geïdentificeerd bij twee uitbraken, waarvan het meest recente geval in Oeganda in 2007 werd gemeld. RAVV is tot nu toe alleen aangetroffen in Afrikaanse regio's waar de Nijlroezet vleermuis (*Rousettus aegyptiacus*), het natuurlijke reservoir van RAVV, voorkomt.¹¹ Ondanks dat RAVV tot dezelfde virusspecies behoort als MARV, verschilt de volledige nucleotidesequentie van RAVV 21% met die van die van MARV. De aminozuursequentie van het RAVV-glycoproteïne (GP) verschilt zelfs met ongeveer 22% van die van MARV GP.¹²

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft nog niet eerder advies uitgebracht over het Bundibugyo virus. Zij heeft de species *Orthoebolavirus restonense*, *Orthoebolavirus sudanense*, *Orthoebolavirus taiense* en *Orthoebolavirus zairense* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4.¹³ De species *Orthomarmburgvirus marburgense* is door de COGEM eveneens ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4.¹³

5. Classificaties andere beoordelende instanties

In de Duitse '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 de species *Orthoebolavirus bundibugyoense* en *Orthomarmburgvirus marburgense* ingedeeld in risicogroep 4.¹⁴ De Belgische biologische veiligheidsinstantie 'Belgian Biosafety Server' heeft het Bundibugyo virus en het Marburg virus ingedeeld in risicogroep 4 als zowel humaan- en dierpathogeen.¹⁵ De Canadese 'Public Health Agency' heeft ebolavirussen en de species *Orthomarmburgvirus marburgense* eveneens als humaan- en dierpathogeen in risicogroep 4 ingedeeld.¹⁶

6. Overweging en advies

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Bundibugyo virus (species: *Orthoebolavirus bundibugyo*) en het Ravn virus (specie: *Orthomarmburgvirus marburgense*), en over opname van deze virussen op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de Regeling ggo.

Ebola- en marburgvirussen komen voor in delen van Afrika en veroorzaken bij mensen en niet-menselijke primaten een ernstige vorm van hemorrhagische koorts. Kenmerkend hierbij zijn interne bloedingen, die vaak fataal aflopen. Momenteel zijn er geen vaccins of andere effectieve middelen beschikbaar ter preventie of behandeling van infecties met het Bundibugyo virus of het Ravn virus.

Vier *Orthoebolavirus* species (*Orthoebolavirus restonense*, *Orthoebolavirus sudanense*, *Orthoebolavirus taiense* en *Orthoebolavirus zairense*) zijn eerder ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4. Ook *Orthomarmburgvirus marburgense*, waartoe het Ravn virus behoort, is geclassificeerd in pathogeniteitsklasse 4.

Gezien de zeer ernstige ziekte die wordt veroorzaakt door infectie met het Bundibugyo virus, het ontbreken van effectieve profylaxe, behandeling of bestrijdingsmaatregelen, en de waarschijnlijkheid van verspreiding van dit virus binnen de populatie, adviseert de COGEM om de species *Orthoebolavirus bundibugyo* in te delen in pathogeniteitsklasse 4 als humaan- en dierpathogeen en op te nemen op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

Het Ravn virus behoort tot de species *Orthomarmburgvirus marburgense* (voorheen *Marburg marburgvirus*). Deze species is door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4 en als zodanig opgenomen op

Bijlage 4. De COGEM ziet geen reden om voor het Ravn virus af te wijken van de pathogeniteitsclassificatie die zij eerder adviseerde voor *Orthomarburgvirus marburgense*.

7. Signalerende opmerking

Bijlage 4 van de Regeling ggo bevat lijsten van micro-organismen die pathogeen zijn voor mens, dier of plant. Lijst 4.1 specificeert de indeling van pathogene virussen in verschillende klassen. Binnen de familie *Filoviridae* worden op deze lijst twee genera benoemd: Ebolavirus en Marburgvirus. De namen van deze genera zijn echter recent door het 'International Committee on Taxonomy of Viruses' (ICTV) gewijzigd naar *Orthoebolavirus* en *Orthomarburgvirus*.¹⁷

Op Bijlage 4 van de Regeling ggo staan momenteel twee species binnen het Marburgvirus-genus vermeld: Lake Victoria marburgvirus en Marburg marburgvirus. De COGEM merkt op dat deze species door de ICTV als synoniemen beschouwd worden.¹⁸ Binnen het *Orthomarburgvirus*-genus is slechts één species beschreven: *Orthomarburgvirus marburgense* (voorheen Marburg marburgvirus). Dit species omvat twee virussen, namelijk het Marburg virus en het Ravn virus.¹⁷

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezoekt: 10 december 2025)
2. Feldmann H et al. (2013). *Filoviridae: Marburg and Ebola viruses*. In: Fields virology, 6th edition. Edited by Knipe DM & Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
3. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV Report, Family: *Filoviridae*, Genus: *Orthoebolavirus*. <https://ictv.global/report/chapter/filoviridae/filoviridae/orthoebolavirus> (bezoekt: 10 december 2025)
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV Report, Family: *Filoviridae*, Genus: *Orthomarburgvirus*. <https://ictv.global/report/chapter/filoviridae/filoviridae/orthomarburgvirus> (bezoekt: 10 december 2025)
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola Virus Disease. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html> (bezoekt: 10 december 2025)
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Ebola. <https://www.rivm.nl/ebola> (bezoekt: 10 december 2025)
7. World Health Organisation. Ebola virus disease fact sheet. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/ebola-virus-disease> (bezoekt: 10 december 2025)
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola Disease Outbreaks by Species and Size, Since 1976. <https://www.cdc.gov/ebola/outbreaks/index.html> (bezoekt: 10 december 2025)
9. Towner JS et al. (2008). Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog.* 4: e1000212
10. Brauburger K et al. (2012). Forty-five years of marburg virus research. *Viruses.* 4: 1878-1927
11. Muvunyi CM et al. (2024). Genomic evolution and phylodynamics of the species *Orthomarburgvirus marburgense* (marburg and ravn viruses) to understand viral adaptation and marburg virus disease's transmission dynamics. *Pathogens.* 13: 1107
12. Elbert JA et al. (2025). Characterization of Ravn virus viral shedding dynamics in experimentally infected Egyptian rousette bats (*Rousettus aegypticus*). *J. Virol.* 99: e0004525
13. COGEM (2024). Actualisatie van de pathogeniteits-classificatielijsten van virussen. COGEM advies CGM/241210-02
14. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA, 2024). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html> (bezoekt: 11 december 2025)
15. Belgian Biosafety Server (2008). <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezoekt: 11 december 2025)
16. Public Health Agency of Canada. ePATHogen - Risk Group Database. <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezoekt: 11 december 2025)
17. Biedenkopf N et al. (2023). Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthoebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch. Virol.* 168: 220

18. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxon Details. Taxon name: *Orthomarburgvirus marburgense*. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202401571&taxon_name=Orthomarburgvirus%20marburgense (bezoekt: 11 december 2025)