

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Dhr J.J. Atsma
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

TEL.: 030 274 2777
FAX: 030 274 4476
INFO@COGEM.NET
WWW.COGEM.NET

DATUM 29 augustus 2012
KENMERK CGM/120829-02
ONDERWERP Advies: Werkzaamheden met gg-Schmallenbergvirus

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van een adviesvraag over een verzoek tot wijziging van de vergunning 'Ontwikkeling van vaccins en diagnostische tools voor Schmallenberg virus' van het Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting

De COGEM is gevraagd te adviseren over de classificatie van het Schmallenbergvirus (SBV) en werkzaamheden met genetisch-gemodificeerd Schmallenbergvirus (gg-SBV).

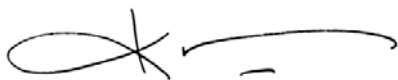
Het Schmallenbergvirus is in 2011 voor het eerst aangetroffen in melkvee, maar is in de maanden daarna ook aangetoond in schapen, geiten, herten en een bison. Een infectie met het SBV leidt bij volwassen dieren tot milde symptomen als koorts en diaree van voorbijgaande aard. In de ongeboren vrucht kan het echter leiden tot misvormingen van de ledematen en hersenen met vroeg- en doodgeboorten tot gevolg. De transmissie van het SBV vindt hoofdzakelijk plaats via knutten en blijkt zeer effectief. Op dit moment is nog geen vaccin tegen een infectie met het SBV beschikbaar.

Omdat een infectie met het SBV niet is waargenomen in mensen, beschouwt de COGEM het SBV als dierpathogeen virus. Op basis van de criteria die de COGEM heeft opgesteld voor de classificatie van dierpathogene virussen komt zij tot de conclusie dat het SBV deels aan de criteria voor pathogeniteitsklasse 2 en deels aan criteria voor pathogeniteitsklasse 3 voldoet. Hoewel de COGEM van mening is dat het SBV tot pathogeniteitsklasse 2 kan worden gerekend, acht zij gezien de beperkte ervaring met het SBV vooralsnog een indeling in pathogeniteitsklasse 3 het meest passend.

Met het oog op de transmissie via knutten en het feit dat het SBV de mens niet infecteert, is de COGEM van mening dat de inperkende maatregelen zich dienen te richten op het voorkomen van uitsleep van het ggo via knutten. Gezien de zeer kleine kans op besmetting van knutten bij *in vitro* werkzaamheden adviseert de COGEM deze werkzaamheden op ML-II inperkingniveau uit te voeren. De werkzaamheden in associatie met grote proefdieren adviseert de COGEM op inperkingsniveau DM-III in te schalen. Zij merkt daarbij op dat voor kleine proefdieren op DM-II niveau eenzelfde inperking kan worden verkregen als de dieren in een filtertopkooi worden geplaatst en de handelingen met de besmette dieren in een veiligheidskabinet klasse 2 uit worden gevoerd. Onder deze inperkingsniveaus en enkele aanvullende voorwaarden acht de COGEM de risico's bij voorgenomen handelingen met gg-SBV voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
Dr. I. van der Leij, Ministerie van IenM

Met het oog op eventuele belangenverstrengelingen zijn de COGEM leden dr. T.G. Kimman en dr. B.P.H. Peeters niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies inschaling werkzaamheden met genetisch gemodificeerd *Schmallenbergvirus*

COGEM advies CGM/120829-02

Inleiding

De COGEM is door het ministerie van Infrastructuur en Milieu gevraagd te adviseren over een verzoek tot wijziging van de vergunning getiteld ‘Ontwikkeling van vaccins en diagnostische tools voor *Schmallenberg virus*’ (IG 12-035). Het verzoek is ingediend door de Stichting Dienst Landbouwkundig Onderzoek, Centraal Veterinair Instituut van het Wageningen UR.

Uitbraak van Schmallenbergvirus

Het Schmallenbergvirus (SBV) is voor het eerst in Duitsland in november 2011 aangetroffen in melkvee.^{1,2} In december 2011 werd het SBV ook in Nederland in koeien aangetoond. Inmiddels is het SBV aangetroffen bij herkauwers (vee, schapen en geiten) in 10 Europese landen: Duitsland, Nederland, Luxemburg, Spanje, Italië, Engeland, Frankrijk, Denemarken, Zwitserland en België.² Zoals blijkt uit recent serologisch onderzoek van het RIVM heeft een groot deel van het melkvee in Nederland inmiddels een infectie met het SBV doorgemaakt.³ In Nederland is SBV aangetoond in runderen, geiten en schapen. In andere landen in Europa is de infectie ook vastgesteld bij herten en bij een bison.

Infectie met het SBV leidt bij volwassen runderen in eerste instantie tot milde symptomen van voorbijgaande aard zoals, koorts, diarree en verminderde melkproductie. Bij volwassen schapen leidt het tot een asymptomatische infectie, die al dan niet gepaard gaat met diarree.^{4,5} Een belangrijk klinisch verschijnsel van een SBV infectie wordt veroorzaakt door de teratogene eigenschappen van SBV. Dit leidt tot afwijkingen in de ongeboren vrucht zoals misvormde ledenmaten (arthrogryposis) en het geheel of gedeeltelijk ontbreken van de grote hersenen (hydranencephalie). Infectie tijdens de dracht kan leiden tot miskramen, vroeg- en doodgeboorten.^{6,7}

Genomische organisatie van SBV

SBV is een enkelstrengs (-) RNA virus dat op dit moment wordt gerekend tot het genus *Orthobunyavirus* en de familie *Bunyaviridae*. Op basis van sequentie overeenkomst wordt SBV ingedeeld in de Simbu serogroep.^{11,8} Deze groep omvat 25 virussen waarvan het Shamonda-virus, het Akabenevirus en het Ainovirus op basis van sequentie overeenkomst het meest lijken op SBV.^{10,9} Het genoom van SBV bestaat uit drie segmenten: het small (S), medium (M) en large (L) segment. Het S-segment codeert voor het nucleocapside eiwit (N). Dit eiwit vormt samen met de RNA genoomsegmenten het zogenaamde ‘nucleocapside’. Daarnaast codeert het S-segment voor het niet-structureel eiwit NSs. Het M-segment codeert voor de glycoproteïnen Gn en Gc en het niet-structurele eiwit NSm. De glycoproteïnen bevinden zich in het membraan van het virus, en zorgen (in deze familie van virussen) voor de binding van het virus aan de doelwitcellen. Deze oppervlakte-eiwitten bevatten vermoedelijk belangrijke virulentie

determinanten. Het L-segment codeert voor het virale RNA polymerase L. Dit polymerase is verantwoordelijk voor RNA replicatie en mRNA synthese.¹⁰

Transmissie van SBV en zoönotisch potentieel

De Schmallenbergvirus epidemie vertoont zeer grote overeenkomsten met epidemieën van Simbu-serogroep virussen in Oost-Azië en Australië. Deze virussen worden hoofdzakelijk door *Culicoides spp.* (knutten) overgedragen.^{1,10} Epidemiologisch onderzoek wijst uit dat het SBV waarschijnlijk via knutten wordt verspreid en het virus is ook in knutten aangetroffen.^{6,12} Bovendien kan het SBV via de placenta overgedragen worden op de ongeboren vrucht (verticale transmissie). Voor aerogene verspreiding van het virus bestaan momenteel geen aanwijzingen. Daarnaast is verspreiding via gebruiksvoorwerpen (fomites) niet aangetoond.^{2,4}

Er zijn geen aanwijzingen dat het virus overdraagbaar is op de mens en bij de mens tot ziekte kan leiden. In serologisch onderzoek dat begin 2012 is uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) met bloed van ruim 300 veeartsen, dierenartsen en bewoners van bedrijven waar het virus is aangetroffen, is geen sero-conversie gevonden.¹¹ Ook van de aan het SBV gerelateerde Shamonda-, Aino- en Akabenevirus is bekend dat ze niet tot ziekte bij de mens leiden. Mede op basis van deze gegevens is door het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geconcludeerd dat het onwaarschijnlijk is dat het SBV een risico vormt voor de volksgezondheid.¹²

Momenteel zijn er geen specifieke behandelingen, vaccins of andere interventie- en/of preventiemaatregelen voorhanden om de SBV epidemie te beteugelen.

Eerder advies

De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over de classificatie van SBV of de inschaling van werkzaamheden met gg-SBV.

Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is van plan met behulp van 'reverse genetics' replicatiecompetente gg-SBV deeltjes te vervaardigen. Daartoe zal de aanvrager gebruik maken van het cDNA van de genoomsegmenten S, M en L van verschillende SBV isolaten en zomogelijk van verschillende serotypen. Er worden geen mutaties aangebracht in deze genoomsegmenten. De geproduceerde gg-SBV deeltjes wil de aanvrager gebruiken voor vaccinatie/challenge experimenten in IFNAR muizen,¹³ goudhamsters, schapen, runderen, geiten en varkens. Analyse van de SBV genexpressie in geïnfecteerde cellen zal uitgevoerd worden met behulp van microscopie en FACS.

Op basis van de risicobeoordelingen die zijn verricht door het RIVM, het Friedrich Loeffler Institut (FLI) en het ECDC acht de aanvrager het zeer onwaarschijnlijk dat SBV een gevaar vormt voor de volksgezondheid en is van mening dat het SBV als een dierpathogeen van klasse 3 beschouwd kan worden.^{12,10,8}

Het FLI deelt in haar risicobeoordeling de laboratoriumwerkzaamheden met SBV in risicogroep 2 in en de proefdierexperimenten met SBV in risicogroep 3. Op basis van het feit dat het SBV alleen wordt verspreid door vectoren en de kans op verspreiding naar het milieu bij

ingeperkt gebruik minimaal is, verzoekt de aanvrager om de laboratoriumwerkzaamheden met animale cellen overeenkomstig het voorstel van het FLI op ML-II inperkingsniveau in te schalen en de werkzaamheden in combinatie met proefdieren op DM-III inperkingsniveau.

Classificatie

De Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (Regeling GGO) voorziet in maatregelen om mens en milieu te beschermen bij de vervaardiging van en handelingen met genetisch gemodificeerde organismen. Virussen zijn op basis van hun pathogeniteit ingedeeld in vier klassen. Deze indeling is gebaseerd op criteria voor humane pathogenen. In het geval van dierpathogene virussen zijn deze criteria niet toereikend, omdat dierpathogenen in de meeste gevallen geen bedreiging vormen voor de mens.

In 2006 heeft de COGEM een aantal speciale criteria geformuleerd met betrekking tot dierpathogenen.¹⁴ De COGEM heeft geadviseerd ggo-activiteiten met dierpathogene virussen in te delen in vier dierpathogeniteitsklassen, waarbij criteria worden gehanteerd die betrekking hebben op het dierpathogene karakter en de milieurisico's, zoals verspreidingsroute, de overleving van het pathogeen in het milieu, de mate van besmettelijkheid en de mortaliteit. Bij elke pathogeniteitsklasse heeft de COGEM inperkende maatregelen aangegeven die essentieel zijn om verspreiding naar het milieu tegen te gaan. Deze inrichtingsvoorschriften kunnen afwijken van de voorschriften voor werkzaamheden met humaan pathogenen, aangezien dierpathogene virussen in de meeste gevallen geen ziekte kunnen veroorzaken in mensen en bescherming van de laboratoriummedewerker daarom niet aan de orde is.

De COGEM onderscheidt de volgende vier pathogeniteitsklassen voor dierpathogene virussen op basis van de aangegeven criteria:

Dierpathogeen virus van klasse 1: Het virus of de virusstam wordt gebruikt als vaccinatiemiddel, of is niet pathogeen en leidt niet tot een ziektebeeld.

Dierpathogeen virus van klasse 2: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is over het algemeen in het milieu aanwezig (enzoötisch), waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu gering zijn;
- Vectoren spelen geen rol in de transmissie;
- Op populatieniveau is er beperkte transmissie door direct contact;
- Er treedt geen aëroge transmissie van belang op;
- Het virus persisteert niet buiten de gastheer;
- De mortaliteit is veelal gering;
- Een effectief vaccin is beschikbaar en wordt in de praktijk toegepast.

Dierpathogeen virus van klasse 3: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren een ernstige ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is niet enzoëtisch aanwezig, waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu aanzienlijk kunnen zijn;
- Vectortransmissie is mogelijk;
- Op populatieniveau is er relatief gemakkelijke transmissie door direct contact;
- Aëroge transmissie kan voorkomen;
- Indirecte transmissie is mogelijk via bijvoorbeeld personen, transportmiddelen, afval en dierlijke producten;
- Het virus kan buiten de gastheer persisteren;
- De mortaliteit kan hoog zijn;
- Er is geen effectief vaccin beschikbaar of preventieve vaccinatie vindt in de praktijk niet plaats.

Dierpathogeen virus van klasse 4: Het virus of de virusstam veroorzaakt bij dieren een zeer ernstige ziekte, omdat het virus voldoet aan de meeste van de volgende criteria:

- Het virus is niet enzoëtisch aanwezig waardoor de consequenties van eventuele ontsnapping naar het milieu zeer ernstig zijn;
- Vectortransmissie is mogelijk;
- Op populatieniveau is er zeer gemakkelijk transmissie door direct contact;
- Aëroge transmissie kan bij sommige virussen een grote rol spelen;
- Als gevolg van het gastheerbereik van het virus kan er gemakkelijk transmissie tussen soorten optreden;
- Indirecte transmissie via personen, transportmiddelen, afval en dierlijke producten speelt een belangrijke rol;
- Het virus kan buiten de gastheer makkelijk persisteren;
- De mortaliteit kan hoog zijn;
- Er is geen effectief vaccin beschikbaar of preventieve vaccinatie vindt in de praktijk niet plaats.

Overweging en advies

Classificatie van SBV

De Shamonda-, Aino- en Akabenevirussen, die genetisch gezien het meest overeenkomen met het SBV zijn alleen aangetroffen in vee en zijn in de wetenschappelijke literatuur, voor zover bij de COGEM bekend nooit geassocieerd met ziekte in mensen. Uit onderzoek dat is uitgevoerd door het Robert Koch Instituut onder 60 schapenboeren, waarvan de meerderheid veelvuldig contact had gehad met SBV-geïnfecteerde schapen, blijkt dat deze personen niet vaker ziek waren dan normaal. Bovendien werd in het bloed van de betreffende personen geen antilichamen tegen het SBV gevonden die zouden kunnen duiden op een infectie met het SBV.¹⁵ Dit werd bevestigd in een studie van het RIVM waaraan ruim 300 mensen deelnamen die werken of wonen op bedrijven waar het SBV is aangetroffen.¹¹ Op basis van deze gegevens acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat het virus bij mensen een infectie kan veroorzaken en is zij van mening dat het SBV als dierpathogeen geclassificeerd dient te worden.

Op basis van de door de COGEM opgestelde criteria voor de classificatie van dierpathogene virussen is de COGEM van mening dat het SBV deels voldoet aan criteria van pathogeniteitsklasse 2 en deels aan die van pathogeniteitsklasse 3. Het SBV is inmiddels enzoötisch in Nederland aanwezig. Tevens lijkt op basis van de huidige kennis aerogene transmissie en transmissie via direct contact geen rol van betekenis te spelen in de verspreiding van het SBV. Bovendien is de mortaliteit onder volwassen dieren gering. Deze eigenschappen wijzen in de richting van dierpathogeniteitsklasse 2.

Daar staat tegenover dat een infectie met het SBV tot misvormingen en mortaliteit leidt onder embryo's van herkauwers. De verspreiding van SBV vindt hoofdzakelijk plaats via knutten en blijkt op basis van de sero-prevalentie onder melkvee in Nederland (ruim 70%) zeer effectief. Het virus kan tevens buiten de gastheer in de vector persisteren. Daarbij is er op dit moment nog geen vaccin of medicijn tegen (de gevolgen van) een SBV infectie beschikbaar. Deze eigenschappen duiden op dierpathogeniteitsklasse 3.

Op dit moment is het niet te voorspellen of het SBV zich in Nederland zal handhaven en eventueel verder zal evolueren met verandering van de pathogeniteit tot gevolg. Op basis van de huidige kennis is de COGEM van mening dat het SBV in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld zou kunnen worden, maar gezien de onzekerheden over met name de epidemiologie door de korte periode waarover gegevens beschikbaar zijn, acht de COGEM voorlopig een indeling van SBV als dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 3 het meest passend.

Inschaling van in vitro werkzaamheden met gg-SBV

Zoals boven gesteld zijn er geen aanwijzingen dat het SBV mensen infecteert en acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat het gg-SBV via een laboratoriummedewerker uit het laboratorium in het milieu terecht komt. Tevens zijn er op dit moment geen aanwijzingen dat aerogene transmissie of transmissie via fomites een rol speelt bij de verspreiding van het SBV. Hierdoor is de COGEM van mening dat de inperkende maatregelen zich dienen te richten op de transmissie van het SBV via knutten. De COGEM acht de kans klein dat knutten in laboratoria aanwezig zijn. Bovendien raken deze knutten van nature alleen door een bloedmaal besmet met virussen als het SBV. De COGEM acht de kans derhalve verwaarloosbaar klein dat knutten door *in vitro* werkzaamheden met gg-SBV besmet raken met dit ggo.

Op basis van deze overweging is de COGEM van mening dat een ML-II inperkingsniveau voldoende inperking biedt voor de *in vitro* werkzaamheden met het gg-SBV. Aansluitend op het standaard geldende werkvoorschrift op dit inperkingsniveau, acht de COGEM het gezien de beperkte ervaring met het SBV voorlopig verstandig om alle open handelingen in een veiligheidskabinet van klasse-II uit te voeren.

Inschaling van werkzaamheden met gg-SBV in associatie met proefdieren

Voor de proefdierexperimenten met gg-SBV maakt de COGEM onderscheid tussen werkzaamheden met kleine en grote proefdieren. In tegenstelling tot de *in vitro* werkzaamheden kan de COGEM niet uitsluiten dat een in het proefdierlaboratorium onbedoeld aanwezige vector door middel van een bloedmaal op een proefdier in deze experimenten besmet raakt met het gg-SBV. Anders dan voor de *in vitro* werkzaamheden acht de COGEM het voor de werkzaamheden

in combinatie met dieren van belang dat de aanwezigheid van vectoren wordt voorkomen. De COGEM is van mening dat dit op inperkingsniveau DM-III wordt gewaarborgd.

Door de afwezigheid van een sluis is op een lager inperkingsniveau de kans dat een knut aanwezig is niet uit te sluiten en acht zij het noodzakelijk dat dieren worden afgeschermd van eventuele vectoren. In geval van kleine proefdieren kan daarvoor een filtertopkooi worden gebruikt en dienen handelingen met de besmette dieren in een veiligheidskabinet klasse 2 uit worden gevoerd. Onder deze aanvullende voorwaarden acht de COGEM ook op DM-II inperkingsniveau de kans verwaarloosbaar klein dat de vectoren in contact kunnen komen met het gg-SBV en het gg-SBV via vectoren in het milieu terecht komen.

Op basis van bovenstaande overweging kan de COGEM ermee instemmen dat de werkzaamheden met gg-SBV in associatie met kleine proefdieren wordt uitgevoerd op DM-II inperking onder navolging van de volgende aanvullende voorschriften:

- De dieren worden gehuisvest in filtertopkooien
- Open handelingen, inclusief het openen van mogelijk besmette filtertopkooien, dienen in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd te worden

Met betrekking tot het voorgestelde voorschrift voor het gebruik van handschoenen merkt de COGEM op dat zij vanuit milieuoogpunt hiervoor geen reden ziet. Vanuit zogenaamd 'Good Laboratory Practice' heeft zij echter ook geen bezwaar tegen het gebruik van handschoenen.

Indien bovenstaande aanvullende voorschriften niet gerealiseerd kunnen worden door bijvoorbeeld de grootte van het proefdier adviseert de COGEM de werkzaamheden met gg-SBV in associatie met proefdieren, conform de classificatie van het SBV in pathogeniteitsklasse 3 op DM-III in te schalen. Aangezien de COGEM geen enkele aanwijzing heeft die wijst op mogelijk zoönotisch potentiëel van het SBV acht zij aanvullende voorschriften ter bescherming van de medewerker niet nodig.

Conclusie

Op basis van bovenstaande overweging adviseert de COGEM de *in vitro* werkzaamheden met gg-SBV onder ML-II inperking uit te voeren. De werkzaamheden in combinatie met proefdieren adviseert zij op DM-III inperking in te schalen. Zij merkt daarbij echter op dat als aanvullende maatregelen de kans op contact tussen dier en eventueel onbedoeld aanwezige knut uitsluit zij van mening is dat de proefdierexperimenten ook op DM-II inperkingsniveau uitgevoerd kunnen worden zonder dat dit ten koste gaat van de veiligheid voor mens en milieu. Hierdoor kan de COGEM ermee instemmen dat werkzaamheden in associatie met kleine proefdieren op DM-II inperkingniveau uitgevoerd worden.

Onder bovengenoemde inperkingsniveaus en aanvullende voorwaarden acht de COGEM de risico's bij handelingen met gg-SBV al dan niet in associatie met proefdieren voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Referenties

- 1 European Centre for Disease Prevention and Control (2011). Risk assessment: New Orthobunyavirus isolated from infected cattle and small livestock- potential implications for human health http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/231112_TER_Risk_assessment_Schmallenberg_virus.pdf (22-08-2012)
- 2 Centraal Veterinair Instituut (2012). LEI Factsheet SBV <http://www.cvi.wur.nl/NL/onderzoek/dierziekten/schmallenberg/> (22-08-2012)
- 3 Elbers ARW *et al.* (2012). Seroprevalence of Schmallenberg Virus antibodies among dairy cattle, the Netherlands, winter 2011-2012. *Emerg. Infect. Dis.* 18:1065-71
- 4 World Organisation for Animal Health (2012). OIE Technical factsheet: Schmallenberg virus <http://www.oie.int/our-scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/schmallenberg-virus/> (22-08-2012)
- 5 Muskens J *et al.* (2012). Diarrhea and loss of production on Dutch dairy farms caused by the Schmallenberg virus. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 137:112-5
- 6 Friedrich Loeffler Institut (2012). Schmallenberg-Virus http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/tierseuchen/Schmallenberg_Virus/120611_Factsheet_Schmallenberg-Virus.pdf (23-08-2012)
- 7 Brom van den R *et al.* (2012). Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 137:106-11
- 8 Friedrich Loeffler Institut (2011). Einstufung in eine Sicherheitsklasse für das neue Orthobunyavirus in Deutschland (Schmallenberg-Virus) http://www.fli.bund.de/fileadmin/dam_uploads/tierseuchen/111221_Einstufung_Sicherheitsklasse_Schmallenberg-Virus.pdf (22-08-2012)
- 9 Hoffmann B *et al.* (2012). Novel Orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 18:469-72
- 10 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2011). Risk Profile Humaan Schmallenbergvirus <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:60483&type=org&disposition=inline> (22-08-2012)
- 11 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2012) Serosurvey to assess zoonotic transmission of Schmallenberg virus in farmers and veterinarians in The Netherlands <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:120203&type=org&disposition=inline> (22-08-2012)
- 12 European Centre for Disease Prevention and Control (2012). Joint Risk assessment: New Orthobunyavirus isolated from infected cattle and small livestock- potential implications for human health <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER-Joint-ECDC-RIVM-RKI-Rapid-Risk-Assessment-Schmallenberg-virus-May-2012.pdf> (22-08-2012)
- 13 Müller U *et al.* (1994). Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science* 264:1918-21
14. COGEM (2006). Classificatie van dierpathogene virussen - criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/060420-04
- 15 Robert Koch Institut (2012) Informationen zum Schmallenberg-virus <http://www.rki.de/DE/Content/Forsch/Schmallenberg.html> (23-08-2012)