

# HEROVERWEGING PATHOGENITEITSClassificatie INFLUENZA A VIRUSSEN





## **Colofon**

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht

© COGEM 2020

Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Commissie Genetische Modificatie (COGEM), 2020. Advies heroverweging pathogeniteitsclassificatie Influenza A virussen. Cogem-advies CGM/201006-02

De COGEM heeft tot taak de regering te adviseren over de risicoaspecten van genetisch gemodificeerde organismen en te signaleren over ethische en maatschappelijke aspecten van genetische modificatie (Wet milieubeheer §2.3).

Aan de minister van  
Infrastructuur en Waterstaat  
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 6 oktober 2020  
**KENMERK** CGM/201006-02  
**ONDERWERP** Advies heroverweging pathogeniteitsclassificatie influenza A virussen

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

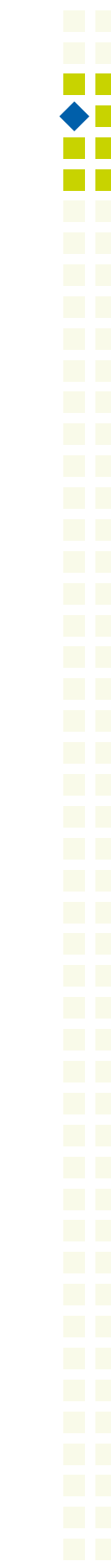
De COGEM heeft de pathogeniteitsclassificatie van influenza A virussen heroverwogen. Zij deelt u het volgende mee.

#### SAMENVATTING

In 2004 heeft de COGEM alle influenza A virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. In het licht van voortschrijdende wetenschappelijke kennis en inzichten over Influenza A virus heeft zij de classificatie in dit advies heroverwogen.

De COGEM is van oordeel dat het merendeel van de *influenza A* virussen voldoen aan de criteria voor een klasse 2 indeling, aangezien deze influenza A virussen laagpathogeen zijn voor de natuurlijke gastheer en in het algemeen geen tot milde symptomen veroorzaken. Diverse subtypen komen endemisch voor bij pluimvee of varkens. Slechts van enkele subtypen die onder dieren voorkomen, is bekend dat deze sporadisch mensen infecteren. Het ziektebeeld is meestal mild maar varieert per subtype, en is meestal beperkt tot milde luchtweginfecties. Overdracht van mens-op-mens vindt niet of slechts in uitzonderlijke gevallen plaats.

Er zijn enkele influenzavirussen die een ernstiger ziektebeeld bij mens of dier kunnen veroorzaken. De COGEM is van oordeel dat deze virussen niet in aanmerking komen voor omlaagschaling van klasse 3 naar 2. Dit geldt voor: de hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) virussen van de subtypen H5 en H7, omdat zij systemische infecties met ernstige symptomen en hoge mortaliteit bij pluimvee veroorzaken; 1918 H1N1 'Spaanse griep' en 1957 H2N2 'Aziatische griep', omdat er tegen deze pandemische virulente virussen geen afdoende populatie-immuniteit onder de humane populatie bestaat; humaanpathogene laagpathogene aviaire influenza (LPAI) H7N9 virussen, omdat deze aviaire influenzavirussen een ernstig ziektebeeld en hoge mortaliteit bij de mens kunnen veroorzaken; en 'Nieuwe' influenza A virussen met een pandemisch potentieel (d.w.z. een dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) virus dat door de WHO opgeno-



men is in 'pandemische paraatheidsfase' 3, 4, 5 of 6). Concluderend adviseert de COGEM om alle influenza A virussen omlaag te schalen naar pathogeniteitsklasse 2 en adviseert de bovengenoemde virulentere en H7N9 virussen hiervan uit te zonderen en te handhaven in klasse 3. De COGEM merkt op dat deze inschaling ook aansluit op bij die van andere EU lidstaten en Nederland niet langer een uitzonderingspositie inneemt.

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. Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo  
Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's  
DG Milieu en Internationaal

*Met het oog op eventuele belangenverstremeling is het COGEM lid dr. S. Herfst niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.*



# INHOUDSOPGAVE

<b>1.</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>2.</b>	<b>Influenzavirussen</b>	<b>8</b>
2.1	Algemene eigenschappen Influenza A virus	8
2.1.1	Genomische organisatie	8
2.1.2	Antigene drift en antigene shift	8
2.1.3	Nomenclatuur	9
2.1.4	Gastheerspecificiteit en gastheerbereik	9
2.1.4.1	Receptor specificiteit van HA	10
2.1.4.2	Functionele balans HA-NA activiteit	10
2.1.4.3	Virale replicatie	11
2.1.4.4	Onderdrukken antivirale respons gastheer	11
2.1.4.5	Deelconclusie	11
<b>3.</b>	<b>Influenza A virussen bij verschillende gastheersoorten</b>	<b>12</b>
3.1.	Influenza A virus bij vogels	12
3.1.1	Natuurlijke reservoirs	12
3.1.2	Laagpathogene en hoogpathogene aviaire influenzavirussen	13
3.1.3	Overzicht van uitbraken met H5 en H7 virussen bij pluimvee	14
3.1.3.1	H5 virussen (HPAI)	14
3.1.3.2	H7 virussen (HPAI en LPAI)	15
3.1.4	Deelconclusie aviaire influenzavirussen	15
3.2	Varkensinfluenzavirussen	15
3.2.1	Varkensinfluenza	15
3.2.2	Infecties met varkensinfluenzavirussen bij de mens	15
3.2.3	Deelconclusie varkensinfluenzavirussen	16
3.3	Influenza A virussen bij de mens	16
3.3.1	Humane seizoensgebonden influenzavirussen	16
3.3.1.1	Deelconclusie humane seizoensgebonden influenzavirussen	17
3.3.2	Pandemische influenza A virussen	17
3.3.2.1	Overzicht influenzapandemieën afgelopen eeuw	17
3.3.2.2	WHO meldplicht zoönotische infecties en pandemische paraatheidsgraadmeter	19
3.3.2.3	Deelconclusie pandemische influenzavirussen	20
3.3.3	Infecties met aviaire influenzavirussen bij de mens	20
3.3.3.1	Humane infecties met HPAI H5N1	21
3.3.3.2	Humane infecties met H7N9	21
3.3.3.3	Deelconclusie infecties met aviaire influenzavirussen bij de mens	22



<b>4.</b>	<b>Eerder COGEM advies</b>	<b>23</b>
<b>5.</b>	<b>Classificaties van andere beoordelende instanties wereldwijd</b>	<b>24</b>
<b>6.</b>	<b>Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)</b>	<b>26</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusies</b>	<b>28</b>
<b>8.</b>	<b>Advies</b>	<b>30</b>
8.1	Aanvullende opmerkingen met betrekking tot laboratorium-werkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-) influenza A virussen	30
	<b>Referenties</b>	<b>32</b>



# 1

## INLEIDING

In 2004 heeft de COGEM alle influenza A virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.<sup>1</sup> In het licht van voortschrijdende wetenschappelijke kennis en inzichten over *Influenza A virus* zijn de destijds gehanteerde argumenten en overwegingen om alle influenza A virussen als klasse 3 pathogeen te beschouwen mogelijk niet langer van toepassing. In het voorliggende advies heeft de COGEM de classificatie van *Influenza A virus* heroverwogen. De COGEM concludeert dat, met uitzondering van een aantal virulentere virussen, het merendeel van de influenza A virussen aan de vereisten voor een klasse 2 indeling voldoet. De relevante informatie voor de pathogeniteitsclassificatie van influenza A virussen wordt hieronder verder besproken.



# 2

## INFLUENZAVIRUSSEN

Influenzavirussen kunnen onderscheiden worden in 4 soorten: *Influenza A virus* (FLUAV), *Influenza B virus* (FLUBV), *Influenza C virus* (FLUCV) en *Influenza D virus* (FLUDV). Deze soorten behoren binnen de familie *Orthomyxoviridae* respectievelijk tot de genera *Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus* en *Deltainfluenzavirus*.<sup>2</sup> Naast deze genera behoren drie andere genera (*Isavirus*, *Quaranzavirus* en *Thogotovirus*) tot de familie *Orthomyxoviridae*. De virussen binnen deze familie bezitten een negatief enkelstrengs gesegmenteerd RNA genoom. Influenzavirussen kunnen virale genoomsegmenten uitwisselen ('reassortment', zie §2.1.2). Uitwisseling van genetische informatie tussen virussen van verschillende genera vindt niet plaats.<sup>3</sup>

### 2.1 ALGEMENE EIGENSCHAPPEN INFLUENZA A VIRUS

#### 2.1.1 GENOMISCHE ORGANISATIE

Het RNA genoom van *Influenza A virus* bestaat uit acht unieke genoomsegmenten. Deze coderen voor de virale eiwitten PB1, PB2 en PA (deze drie eiwitten vormen het RNA-polymerase), een nucleoproteïne (NP), de matrixeiwitten M1 en M2, haemagglutinine (HA), neuraminidase (NA), en voor de niet-structurele eiwitten NS1 en NEP ('nuclear-export protein', voorheen bekend als NS2).<sup>4,5</sup>

De HA en NA oppervlakte-eiwitten spelen een belangrijke rol bij de gastheerspecificiteit en de aanmaak van antistoffen tegen het virus.<sup>3,6</sup> Het NA eiwit speelt een rol bij het vrijkomen van virusdeeltjes uit een geïnfecteerde cel. Het HA eiwit is verantwoordelijk voor de aanhechting van het virus aan de gastheercel.<sup>4,6,7</sup> Het HA eiwit wordt gesynthetiseerd als één enkele polypeptide (HA0). Alvorens een gastheercel geïnfecteerd kan worden door het virus moet HA0 gekleefd worden door cellulaire proteases in de HA1 en HA2 subunits.<sup>4</sup>

#### 2.1.2 ANTIGENE DRIFT EN ANTIGENE SHIFT

Influenza A virussen kunnen van genetische samenstelling veranderen als gevolg van 'antigene drift' en 'antigene shift'.<sup>4</sup>

'Antigene drift' is een continu proces waarbij puntmutaties optreden tijdens de replicatie van het virale RNA. Dit vindt plaats mede omdat het RNA-afhankelijke RNA-poly-



merase van influenza A virussen niet beschikt over 'proofreading' activiteit, waardoor replicatiefouten niet gecorrigeerd worden.<sup>8</sup> De accumulatie van puntmutaties kan leiden tot aminozuurveranderingen.<sup>8,9</sup> Veranderingen in de HA en NA oppervlakte-eiwitten kunnen er voor zorgen dat het virus minder of niet meer herkend wordt door het immuunsysteem van de gastheer.<sup>4</sup>

Het tweede mechanisme, zogenaamde 'antigene shift' kan plaatsvinden als een cel op hetzelfde moment door twee (of meer) verschillende influenza A virussen geïnfecteerd is (co-infectie).<sup>8</sup> Op dat moment kunnen er genoomsegmenten tussen de virussen worden uitgewisseld en kunnen er influenza A virussen ontstaan met een nieuwe combinatie van de segmenten van beide virussen, zogenaamde 'reassortanten'. Uitwisseling van genoomsegmenten kan bijvoorbeeld optreden tussen een aviaire influenzavirus en een varkensinfluenzavirus of tussen een aviaire influenzavirus en humaan influenzavirus. Door de nieuwe combinatie van segmenten kan het zijn dat er geen of weinig immuniteit bestaat onder een populatie voor dit 'nieuwe virus'. Wanneer deze virussen makkelijk overgedragen kunnen worden, bestaat de kans dat deze virussen snel verspreiden binnen een soortenpopulatie en veel individuen geïnfecteerd raken.<sup>7,8</sup>

### 2.1.3 NOMENCLATUUR

Influenza A virussen worden in verschillende subtypen geïdentificeerd op basis van de genetische en antigene eigenschappen van de aanwezige HA en NA oppervlakte-eiwitten (voorbeelden: H3N8 en H5N1).<sup>4</sup> Alle 16 HA en 9 NA subtypen die tot op heden zijn geïdentificeerd, zijn geïsoleerd uit vogelsoorten.<sup>4</sup> Daarnaast zijn recent de influenza-achtige virussen HL17NL10 en HL18NL11 gedetecteerd in vleermuizen. Het virale 'haemagglutinin-like' (HL) eiwit van deze influenza-achtige virussen bindt in tegenstelling tot het HA eiwit (zie §2.1.4.1) niet aan sialzuur (SA) receptoren, en het virale 'neuraminidase-like' (NL) eiwit van deze virussen bezit anders dan het NA eiwit (zie §2.1.4.2) geen sialidase-activiteit.<sup>10,11,12</sup>

De benaming van een influenza A virusstam is gebaseerd op het genus (voor influenza A virussen, de A van *Alphainfluenzavirus*), de soort waaruit het virus geïsoleerd is (dit wordt weggelaten in het geval dat dit de mens was), de locatie waar het virus geïsoleerd is, het nummer van de stam, het jaar van isolatie, gevolgd door de aanwezige HA en NA subtypen (voorbeeld: A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) virus).<sup>13</sup>

### 2.1.4 GASTHEERSPECIFICITEIT EN GASTHEERBEREIK

De gastheerspecificiteit en het gastheerbereik van een influenza A virus worden door vele factoren bepaald. Infectie van de gastheer is afhankelijk van specifieke interacties

tussen het virus en cellulaire factoren van de gastheer. Het virus moet kunnen binden aan specifieke receptoren op het oppervlak van de gastheercel. Tevens moet het virus zijn RNA genoom kunnen repliceren in de gastheercel, antivirale responsen ontwijken, en zich van het ene individu naar het andere individu kunnen verspreiden.<sup>7</sup> Deze aspecten worden hieronder nader belicht.

#### **2.1.4.1 RECEPTOR SPECIFICITEIT VAN HA**

Het HA eiwit bindt aan SA groepen (neuraminezuren) van de gastheercel. Deze SA groepen maken onderdeel uit van glycoproteïnen en glycolipiden (glycoconjugaten) die zich op het oppervlak van gastheercellen bevinden. De structuur van deze SA glycoconjugaten verschilt tussen verschillende gastheersoorten, hierdoor is er sprake van soort-specifieke gevoeligheid voor een influenzavirusinfectie. Humane influenzavirussen binden bij voorkeur aan N-acetylneuraminezuur (Neu5Ac) die met een  $\alpha 2,6$ -verbinding vastzit aan een galactose suiker (SA $\alpha 2,6$ Gal). Aviaire influenzavirussen binden zich op hun beurt bij voorkeur aan  $\alpha 2,3$ -gelinkte SA glycoconjugaten.<sup>3</sup>

Bij de mens bevinden de  $\alpha 2,3$ -gelinkte SA receptoren zich vooral op cellen in de diepere luchtwegen, en zijn op de epitheelcellen van de bovenste luchtwegen voornamelijk  $\alpha 2,6$ -gelinkte SA receptoren aanwezig.<sup>7</sup> Aan de mens aangepaste influenza A virussen repliceren vooral in de bovenste luchtwegen waardoor er relatief gemakkelijk aerogene transmissie van mens-op-mens mogelijk is. Influenzavirussen die een infectie in de diepere luchtwegen veroorzaken (longontsteking) zijn in het algemeen virulenter dan influenzavirussen die in de bovenste luchtwegen repliceren, maar zijn tegelijkertijd slecht(er) overdraagbaar.<sup>7</sup>

Voor adaptatie aan de mens (d.w.z. in dit geval om aerogeen overdraagbaar te worden, zodat transmissie van mens-op-mens efficiënter wordt) moet een aviaire influenzavirus zodanig muteren dat het HA eiwit affiniteit verkrijgt voor  $\alpha 2,6$ -gelinkte SA receptoren. Een dergelijke adaptatie gaat doorgaans gepaard met een virulentieverlaging, aangezien het virus dan niet meer hecht aan dieper gelegen cellen in de luchtwegen, wat een milder ziektebeeld geeft.<sup>7,14,15</sup> De moleculaire achtergrond van een influenzavirus die samenhangt met aerogene overdraagbaarheidskarakteristieken, is complex.<sup>16</sup>

#### **2.1.4.2 FUNCTIONELE BALANS HA-NA ACTIVITEIT**

Terwijl het HA eiwit betrokken is bij de aanhechting van het virus aan SA receptoren, zorgt de sialidase-activiteit van het NA eiwit voor klieving van de SA receptor, waardoor nieuw geproduceerde virusdeeltjes niet blijven hechten aan de cel, maar vrijkomen en zich kunnen verspreiden. Voor optimale virale replicatie en transmissie is een goede balans tussen de HA bindingsaffiniteit en de NA enzymactiviteit nodig. Dit betekent dat wanneer de HA bindingsaffiniteit wijzigt (bijvoorbeeld bij humane adaptatie zou dat een verschuiving van  $\alpha 2,3$ -SA naar voorkeur voor  $\alpha 2,6$ -SA betreffen) er additionele mutaties in het NA nodig kunnen zijn om het evenwicht te herstellen.<sup>7,14,15</sup>

### 2.1.4.3 VIRALE REPLICATIE

Optimale replicatie van influenzavirussen wordt mede bepaald door het RNA-polymerase. De enzymactiviteit van de RNA-polymerase van aviaire influenzavirussen is suboptimaal in zoogdiercellen. Dit wordt bepaald door verschillen in gastheerfactoren die de enzymactiviteit stimuleren of juist afremmen, alsook door de verschillen in de optimale temperatuur voor de enzymactiviteit van het polymerase. De temperatuur van de bovenste luchtwegen van de mens ligt rond de 33 °C, terwijl de temperatuur van het darmkanaal van vogels (waar replicatie van aviaire influenzavirussen in vogels normaal gesproken plaatsvindt) ongeveer 41 °C is.<sup>7,15</sup>

Mutaties in de drie virale polymerasegenen, evenals in NP en NEP kunnen de polymerase-activiteit van aviaire influenzavirussen in zoogdiercellen verhogen. Residu 627 van het PB2 eiwit bepaalt in belangrijke mate de optimale replicatietemperatuur van een influenzavirus. De meeste aviaire influenzavirussen bezitten een glutaminezuur (E) op positie 627, echter een lysine (K) op deze positie maakt replicatie en polymerase-activiteit bij een lagere temperatuur mogelijk. Deze E627K adaptatie is een belangrijk kenmerk voor aan zoogdier aangepaste influenzavirussen.<sup>7,14,15</sup> E627K is verder ook geassocieerd met virulentie en mortaliteit.<sup>17,18,19</sup>

### 2.1.4.4 ONDERDRUKKEN ANTIVIRALE RESPONS GASTHEER

Het niet-structurele eiwit NS1 heeft vele functies en is onder meer een belangrijke antagonist van de cellulaire interferon (IFN)-gemedieerde antivirale respons van de gastheer die optreedt na infectie.<sup>20,21</sup> NS1 voorkomt onder andere activatie van 'retinoic acid-inducible gene I receptor' (RIG-I), een cytoplasmatische receptor die fungeert als één van de eerste sensors van het aangeboren immuunsysteem.<sup>7,15</sup> Ook inhibeert NS1 de 'processing' van cellulaire mRNA's.<sup>7,15</sup> De vele interacties die NS1 aangaat, hebben als doel om virale replicatie te stimuleren en de antivirale respons van de gastheer te onderdrukken. De aminozuursamenstelling van het NS1 eiwit is van invloed op de functionaliteit. Het gastheerbereik van een influenzavirus wordt dus ook mede bepaald door hoe goed het NS1 eiwit in staat is om de IFN-gemedieerde antivirale respons van een gastheer te onderdrukken.<sup>7,15</sup>

### 2.1.4.5 DEELCONCLUSIE

Influenza A virussen kunnen van genetische samenstelling veranderen als gevolg van 'antigene drift' en 'antigene shift' en daardoor gastheerbarrières doorbreken. Er zijn echter een aantal cumulatieve adaptaties nodig voordat bijvoorbeeld een van oorsprong aviaire influenza A virus mensen kan infecteren en zich efficiënt kan verspreiden binnen de humane populatie. Elke adaptatiestap kan mogelijk ten koste gaan van de 'fitness' van het virus. Een virulent aviaire influenzavirus (met affiniteit voor  $\alpha$ 2,3-gelinkte SA receptoren in de diepe luchtwegen) dat zich aanpast aan de mens (affiniteit voor  $\alpha$ 2,6-gelinkte SA receptoren in de bovenste luchtwegen), verliest bijvoorbeeld aan virulentie.



# 3

## INFLUENZA A VIRUSSEN BIJ VERSCHILLENDE GASTHEERSOORTEN

In principe zijn alle influenza A virussen oorspronkelijk afkomstig van wilde watervogels (zie §3.1.1). Sommige subtypen hebben zich in de loop der tijd aangepast aan een nieuwe gastheersoort en een stabiele lijn in een nieuwe soort gevormd. Er zijn subtypen die circuleren bij mensen (humane seizoensgebonden influenzavirussen zie §3.3.1), varkens (varkensinflenzavirussen zie §3.2), paarden (equine influenzavirussen) en honden (canine influenzavirussen).<sup>4,25</sup> Het overgrote deel van de influenzavirussen is laagpathogeen voor hun natuurlijke gastheer. Er zijn slechts enkele subtypen die een ernstiger ziektebeeld bij mens of dier kunnen veroorzaken.

Er is continu blootstelling van mens en dier aan influenza A virussen vanuit de natuur. Desondanks is slechts van enkele subtypen die circuleren in dieren, gerapporteerd dat deze sporadisch mensen infecteren (zie §3.2 en §3.3.3). Wel vindt er regelmatig overdracht plaats van aviaire influenza A virussen van wilde (water) vogels naar pluimvee.



### 3.1. INFLUENZA A VIRUS BIJ VOGELS



#### 3.1.1 NATUURLIJKE RESERVOIRS

Wilde watervogels van de ordes *Anseriformes* (eenden, ganzen, zwanen) en *Charadriiformes* (meeuwen, sternens, kustvogels) zijn de natuurlijke reservoirs voor influenza A virussen en vormen, direct en indirect, een bron voor influenza A virussen die andere soorten kunnen infecteren.<sup>4</sup> Er vindt regelmatig overdracht plaats van aviaire influenza A virussen van wilde (water)vogels naar pluimvee.<sup>4</sup> Van een beperkt aantal subtypen is aangetoond dat deze incidenteel mensen (zie §3.3.3) of andere zoogdieren kunnen infecteren.

Bij wilde watervogels leidt een Influenza A virusinfectie normaal gesproken niet tot ziekte.<sup>4</sup> De prevalentie van influenzavirussen onder wilde migrerende watervogels is hoog. In een studie bij migrerende wilde vogels in West-Europa werd bij 7% van de ruim 13.000 geteste eenden influenza A virussen aangetoond, waarbij bijna alle subtypen werden gedetecteerd (14 van de 16 HA subtypen en alle NA subtypen).<sup>22</sup> Vergelijkbare resultaten zijn verkregen bij wilde eenden en kustvogels aan de oostkust van

de Verenigde Staten.<sup>23</sup> De hoge prevalentie wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt doordat de virussen efficiënt via de fecale-orale route worden overgedragen van vogel-op-vogel via besmet oppervlaktewater.<sup>24,39</sup> De epitheelcellen in de darmen van de wilde vogels worden geïnfecteerd en het virus wordt in hoge concentraties uitgescheiden in de feces.<sup>4,25,26,39</sup> Aviaire influenza A virussen zijn zeer stabiel en blijven bij lagere temperaturen maandenlang infectieus in bijvoorbeeld water van meren en rivieren.<sup>4,24,26</sup>

### 3.1.2 LAAGPATHOGENE EN HOOGPATHOGENE AVIAIRE INFLUENZAVIRUSSEN

De meeste aviaire influenzavirussen zijn laagpathogeen en veroorzaken in het algemeen geen tot milde symptomen bij pluimvee en wilde vogels. Bepaalde aviaire influenza A virussen zijn echter hoogpathogeen en veroorzaken een zeer ernstige en besmettelijke ziekte (vogelgriep of vogelpest) bij pluimvee en andere vogelsoorten.<sup>4,39</sup>

Het onderscheid tussen hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) en laagpathogene aviaire influenza (LPAI) virussen, wordt bepaald door de aminozuurvolgorde van de proteolytische klievingsplaats van het HA0 eiwit. Om een gastheer te kunnen infecteren, moet het HA0 eiwit van een influenzavirus door cellulaire proteases worden gekliefd. LPAI virussen hebben een arginine residu bij de klievingsplaats van het HA0 eiwit, die enkel door trypsine-achtige proteases in de luchtwegen en de darmen kan worden gekliefd.<sup>25</sup> Het ziekteverloop is asymptomatisch tot mild, waarbij sprake kan zijn van milde luchtwegaandoeningen, lethargie, verminderde voedsel- en water consumptie of afname in de eiproduktie.<sup>4,39</sup>

HPAI virussen hebben op hun beurt meerdere basische aminozuren bij de klievingsplaats van het HA0 eiwit. HA0 kan daardoor gekliefd worden door intracellulaire proteases die in het hele lichaam tot expressie komen.<sup>4</sup> Hierdoor kunnen HPAI virussen systemische infecties veroorzaken met ernstige symptomen.<sup>4</sup> Hierbij moet opgemerkt worden dat een voor pluimvee laagpathogeen virus niet altijd laagpathogeen is voor andere dieren of mensen (bijvoorbeeld: LPAI H7N9 kan ernstige ziekte veroorzaken bij de mens, zie §3.3.3.2).

De mate van pathogeniteit van influenzavirussen voor pluimvee kan worden vastgesteld met behulp van de intraveneuze pathogeniteitsindex (IVPI) in 6-weeke oude kippen (in lijn met de criteria vermeld in de Europese Richtlijn 2005/94/EG en 'Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2019' van de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE)).<sup>27,28</sup>

Alle tot nu toe gevonden HPAI virussen behoren tot de subtypen H5 of H7.<sup>4,28,29</sup> Hoewel het merendeel van de H5 en H7 virussen laagpathogeen is voor pluimvee, kunnen virussen van deze subtypen door mutaties in de HA0 klievingsplaats veranderen in een hoogpathogene variant.<sup>4,28</sup>

### 3.1.3 OVERZICHT VAN UITBRAKEN MET H5 EN H7 VIRUSSEN BIJ PLUIMVEE

Wilde watervogels zijn in het algemeen niet bevattelijk voor HPAI virussen en vertonen geen symptomen bij infectie (m.u.v. HPAI H5N1). Bij pluimvee kunnen deze virussen ernstige ziekte, met zeer hoge morbiditeit en mortaliteit (oplopend tot wel 90-100% binnen 48 uur) veroorzaken.<sup>30,35,39</sup> Doordat pluimvee in koppels gehouden wordt, vindt verspreiding van het virus gemakkelijk plaats door direct contact met besmette vogels, via besmet materiaal (mest, stof) of door de lucht, wat kan leiden tot grote uitbraken.<sup>30,39</sup>

De eerste uitbraak veroorzaakt door een HPAI is gerapporteerd in 1959 bij pluimvee in Schotland.<sup>31</sup> Sindsdien zijn er wereldwijd vele uitbraken geweest, waarvan minstens 9 uitbraken met meer dan 1 miljoen gestorven/geruimde vogels.<sup>4,32,33</sup> Aviaire influenza staat vermeld op de lijst van meldingsplichtige dierziekten van de OIE.<sup>34</sup> Uitbraken in Europa worden bestreden door het ruimen van geïnfecteerd pluimvee, het treffen van hygiënemaatregelen en het opleggen van vervoersbeperkingen. Ook is in de Europese Richtlijn 2005/94/EG vastgelegd dat er voor H5 en H7 subtypen een meldings- en bestrijdingsplicht geldt bij pluimvee en andere in gevangenschap levende vogels.<sup>27</sup> In landen waar HPAI virussen endemisch zijn (m.n. Azië, Egypte en Mexico) wordt pluimvee gevaccineerd.

#### 3.1.3.1 H5 VIRUSSEN (HPAI)

HPAI subtype H5 virussen zijn de belangrijkste veroorzakers van uitbraken van vogelgriep onder pluimvee. Een infectie leidt tot aantasting van meerdere interne organen en de mortaliteit kan oplopen tot 90-100% binnen 48 uur.<sup>30,35,39</sup> In 1997 vond in Hong Kong de eerste HPAI H5N1 uitbraak bij pluimvee plaats waarbij ook infecties bij de mens werden gerapporteerd (zie §3.3.3.1). Er was geen bewijs voor mens-op-mens transmissie.<sup>4</sup> Sinds 2003 heeft dit subtype zich verspreid van Azië naar Europa en Afrika en geleid tot de ruiming van honderden miljoenen pluimvee.<sup>35,36</sup> Op dit moment is HPAI H5N1 (en eraan gerelateerde HPAI H5N6 en HPAI H5N8) endemisch onder pluimvee in een aantal landen, voornamelijk in Azië en Noord-Oost Afrika.<sup>37,38</sup>

Uitzonderlijk aan HPAI H5N1 en hieraan gerelateerde stammen is het zeer brede gastheerbereik van dit virus.<sup>25,39</sup> Vanuit pluimvee is er transmissie van HPAI H5N1 (en HPAI H5N6 en HPAI H5N8) naar wilde watervogels (eenden, ganzen, zwanen). Dit vindt waarschijnlijk plaats door inhalatie van infectieuze druppels of aerosolen, het uitrijden van mest (akkers), door ingestie van besmet water, of door consumptie van geïnfecteerde karkassen.<sup>25,39</sup> Ook kunnen veel zoogdiersoorten geïnfecteerd raken, zo is het virus onder andere gedetecteerd in varkens, katten, honden, ezels, tijgers, luipaarden, leeuwen en nertsen.<sup>25,39</sup> Bij carnivoren kan een infectie met HPAI H5N1 ernstige luchtwegaandoeningen en systemische ziekte veroorzaken, terwijl bij bijvoorbeeld varkens geen ernstige ziekte optreedt.<sup>25,40</sup>

Sinds 2012 worden in steeds meer landen HPAI virussen van andere H5 subtypen dan H5N1 gerapporteerd onder wilde vogels/pluimvee, zoals H5N2, H5N3, H5N5, H5N6, H5N8 en H5N9.<sup>41</sup> Met uitzondering van HPAI H5N1 en HPAI H5N6 heeft geen van deze H5 virussen voor zover bekend ziekte bij mensen veroorzaakt (zie §3.3.3.1).<sup>73</sup>

### **3.1.3.2 H7 VIRUSSEN (HPAI EN LPAI)**

Er zijn uitbraken met HPAI H7 virussen bij pluimvee geweest in verschillende landen, waaronder Mexico, Chili en Canada.<sup>41</sup> Ook in Nederland heeft in 2003 een uitbraak met HPAI H7N7 onder pluimvee plaatsgevonden, waarbij uiteindelijk meer dan 30 miljoen dieren zijn gestorven door H7N7 infectie of ten gevolge van het preventief ruimen van pluimveebedrijven rondom geïnfekteerde bedrijven.<sup>42</sup>

Sinds 2013 circuleren LPAI H7N9 virussen onder pluimvee in China zonder dat dit leidt tot symptomen of ziekte bij geïnfekteerde dieren. Uit deze LPAI virussen zijn waarschijnlijk ook HPAI H7N9 virussen ontstaan. Deze LPAI en HPAI H7N9 virussen hebben ook mensen geïnfekteerd (zie §3.3.3.2).<sup>41,73</sup> Sinds eind 2016 zijn er minstens 15 uitbraken van HPAI H7N9 geweest.<sup>43</sup> In China zijn zeker 189.405 kippen geïnfekteerd en 128.573 gestorven door HPAI H7N9.<sup>43</sup>

## **3.1.4 DEELCONCLUSIE AVIAIRE INFLUENZAVIRUSSEN**

Het merendeel van de aviaire influenzavirussen veroorzaakt geen tot milde symptomen bij pluimvee en wilde vogels. Een uitzondering hierop zijn hoogpathogene varianten van de subtypen H5 en H7; deze kunnen systemische infecties met ernstige symptomen en hoge mortaliteit veroorzaken bij pluimvee.

## **3.2 VARKENSINFLUENZAVIRUSSEN**

### **3.2.1 VARKENSINFLUENZA**

Varkensinfluenza (ook wel varkensgriep) wordt veroorzaakt door influenza A virussen die circuleren onder varkens. De subtypen H1N1, H3N2 en H1N2 zijn endemisch onder de varkenspopulaties in West-Europa.<sup>44,45</sup> De morbiditeit kan oplopen tot 100%, echter de mortaliteit is laag.<sup>46</sup> Varkensinfluenza staat niet op de lijst van meldingsplichtige dierziekten van de OIE en verloopt in het algemeen mild met symptomen als koorts, lethargie, anorexia, gewichtsverlies, zware ademhaling, hoesten en niezen.<sup>46</sup>

### **3.2.2 INFECTIES MET VARKENSINFLUENZAVIRUSSEN BIJ DE MENS**

Varkensinfluenzavirussen infecteren mensen normaalgesproken niet; enkel incidentele humane infecties zijn gerapporteerd. In dergelijke gevallen spreekt men over

'variante virussen'. De meeste gevallen van humane infecties traden op bij mensen die blootgesteld waren aan geïnfecteerde varkens (bijv. bij mensen werkzaam in varkensindustrie), waarbij ook beperkte overdracht van mens-op-mens heeft plaatsgevonden. Een humane infectie met een varkensinfluenzavirus gaat doorgaans gepaard met symptomen die vergelijkbaar zijn met de symptomen veroorzaakt door seizoensgebonden humane influenzavirussen.<sup>46,47</sup>

### 3.2.3 DEELCONCLUSIE VARKENSINFLUENZAVIRUSSEN

Varkensinfluenzavirussen veroorzaken in het algemeen milde ziekte bij varkens. Er zijn sporadisch humane infecties gerapporteerd zonder ernstig ziektebeeld.

## 3.3 INFLUENZA A VIRUSSEN BIJ DE MENS

Influenza A virussen die bij de mens voorkomen, kunnen onderscheiden worden in aan de mens aangepaste (seizoensgebonden) influenzavirussen die de mens als primaire gastheer hebben (zie §3.3.1), en influenzavirussen die circuleren in dieren en sporadisch mensen infecteren, zoals aviaire influenzavirussen of varkensinfluenzavirussen (zie respectievelijk §3.3.3 en §3.2), waarbij nauwelijks tot geen verdere overdracht tussen mensen optreedt. Tevens is het de afgelopen ~honderd jaar een aantal keer voorgekomen dat een 'nieuw' dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) virus in de humane populatie werd geïntroduceerd en een pandemie veroorzaakte (zie §3.3.2).

### 3.3.1 HUMANE SEIZOENSGEBONDEN INFLUENZAVIRUSSEN

Aan de mens aangepaste humane influenzavirussen circuleren wereldwijd onder de humane populatie en veroorzaken seizoensgebonden uitbraken. Sinds 1918 zijn er maar drie HA subtypen (H1, H2, H3) en twee NA subtypen (N1 en N2) geweest die onder de humane populatie hebben gecirculeerd.<sup>7</sup> Op dit moment circuleren er H1N1 en H3N2 influenzavirussen onder de humane populatie.<sup>48</sup>

Mede omdat humane seizoensgebonden influenzavirussen affiniteit hebben voor de  $\alpha 2,6$ -gelinkte SA receptoren op epitheelcellen in de bovenste luchtwegen van de mens, kunnen deze virussen efficiënt door de lucht via aerosolen worden overgedragen van mens-op-mens.<sup>7</sup> Overdracht van deze virussen kan ook plaatsvinden via direct contact met besmette individuen of via indirect contact via besmette oppervlakten.<sup>48</sup>

De aan de mens aangepaste influenzavirussen tasten de luchtwegen aan. Dit gaat gepaard met symptomen zoals koorts, hoofdpijn, hoesten, keelpijn, niezen en spierpijn (deze ziekte heet in de volksmond griep). Elk jaar wordt in de Verenigde Staten



3,0-11,3% van de bevolking door infectie met een humaan seizoensgebonden influenzavirus ziek, met als mediaanwaardes 8,3% voor alle leeftijden, ~8,9% voor de personen van 18-64 jaar en ~9,3% voor kinderen (<18 jaar).<sup>49</sup> In het algemeen is er sprake van milde tot matige zelflimiterende ziekte en herstelt de patiënt zonder behandeling. Bij het vrijkomen van nieuwe virusdeeltjes sterven de besmette epitheelcellen af. Door deze beschadigingen aan het epitheel kunnen secundaire bacteriële infecties ontstaan, die een belangrijke oorzaak zijn van overlijden na een influenzavirusinfectie.<sup>52</sup> Ernstige ziekte en overlijden komen vooral voor bij ouderen en mensen met een onderliggende ziekte; wereldwijd zijn er 290.000 - 650.000 sterftegevallen per jaar.<sup>50</sup>

Om risicogroepen tegen seizoensgebonden influenzavirussen te beschermen, wordt er jaarlijks voorafgaand aan het griepseizoen gevaccineerd. Door de accumulatie van puntmutaties (antigene drift) in het HA oppervlakte-eiwit moeten de componenten die onderdeel zijn van het griepvaccin, jaarlijks geëvalueerd en aangepast worden. Op basis van wereldwijde surveillancegegevens, wordt het vaccin aangepast aan de typen influenzavirussen waarvan verwacht wordt dat ze in het betreffende seizoen gaan circuleren.<sup>51,52</sup> Als aanvulling op vaccinatie kan bij personen met een risico op complicatie (bijvoorbeeld bij immuungecompromitteerden) behandeling met antivirale middelen worden overwogen na blootstelling aan een influenzavirus. Echter onder circulerende influenzavirussen komt resistentie tegen deze middelen voor.<sup>3,52</sup>

### **3.3.1.1 DEELCONCLUSIE HUMANE SEIZOENSGEBONDEN INFLUENZAVIRUSSEN**

Voor aan de mens aangepaste humane seizoensgebonden influenzavirussen geldt dat deze meestal bij gezonde individuen milde tot matige zelflimiterende ziekte veroorzaken. Tegen seizoensgebonden influenzavirussen wordt gevaccineerd en behandeling met antivirale middelen is mogelijk. Er bestaat een hoge mate van populatie-immuniteit als gevolg van natuurlijke infectie of vaccinatie tegen deze virussen.

## **3.3.2 PANDEMISCHE INFLUENZA A VIRUSSEN**

Een influenzapandemie kan ontstaan wanneer een 'nieuw' dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) influenza A virus in de humane populatie wordt geïntroduceerd, er geen of weinig immuniteit is onder de humane populatie tegen dit influenzavirus, en het virus gemakkelijk van mens-op-mens overgedragen kan worden. Doorgaans gaat het om een nieuw subtype dat nog niet eerder in de mens voorkwam. Het kan ook gaan om een subtype dat eerder in de mens heeft gecirculeerd en na enkele decennia opnieuw in de humane populatie terecht komt. Omdat er geen of weinig immuniteit tegen deze virussen (meer) is, kunnen veel mensen in een relatief korte tijd geïnfecteerd worden.

### **3.3.2.1 OVERZICHT INFLUENZAPANDEMIEËN AFGELOPEN EEUW**

In de afgelopen ~honderd jaar zijn er vijf influenzapandemieën geweest. In 1918 veroorzaakte een H1N1 virus de Spaanse griep. De oorsprong van dit virus is onduidelijk,

maar het stamde gedeeltelijk af van een aviaire influenzavirus.<sup>4,7,53</sup> De pandemie die het veroorzaakte was de dodelijkste van de afgelopen eeuw; er stierven in 25 weken 25 miljoen mensen en in totaal wordt het aantal doden op minimaal 50 miljoen geschat.<sup>3,4</sup> Symptomen traden plotseling op en gingen gepaard met hoge koorts, ernstige hoofdpijn, spierpijn, hoesten, keelontsteking (faryngitis) en neusverkoudheid.<sup>4</sup> De meeste patiënten stierven door secundaire bacteriële pneumonie, maar een aanzienlijk deel stierf ook door ernstige acute bloeding of oedeem in de longen, wat de extreme virulentie van het 1918 H1N1 virus illustreert.<sup>4</sup> De mortaliteit wordt geschat op meer dan 2,5% van de geïnfecteerde personen (bij een 'typische influenza' uitbraak is dit <0,1%).<sup>4,54</sup> Een groot gedeelte van de sterfgevallen betrof jongvolwassenen; 99% van de influenza-gerelateerde doden was jonger dan 65 jaar.<sup>4,55</sup> Met behulp van 'reverse genetics' experimenten is aangetoond dat gereconstrueerd 1918 H1N1 virus zeer virulent is voor muizen, fretten en niet-humane primaten, en laagpathogeen is voor varkens, kippen en wilde eenden.<sup>4,56,57</sup> In niet-humane primaten veroorzaakt het virus ernstige ziekte aan de luchtwegen met oedeem en bloedingen en een fatale afloop.<sup>58</sup>

Alle influenza A virussen die sindsdien hebben gecirculeerd onder de humane populatie en een pandemie hebben veroorzaakt zijn indirecte afstammelingen van het 1918 H1N1 virus (m.u.v. de (H1N1)pdm09 reassortant).<sup>4,7</sup>

In 1957 veroorzaakte een H2N2 virus de Aziatische griep. Dit was een reassortant van het H1N1 virus met HA/NA/PB1 genoomsegmenten van een aviaire influenzavirus. Dit virus verdween in 1968 uit de humane populatie. Sindsdien hebben er geen H2 influenzavirussen meer onder de humane populatie gecirculeerd. Dit betekent dat er geen populatie-immuniteit meer is tegen 1957 H2N2.

In 1968 veroorzaakte een nieuwe reassortant van het 1957 H2N2 subtype met HA en PB1 genoomsegmenten van een aviaire influenzavirus de Hong Konggriep. Afstammelingen van de 1968 H3N2 'Hong Konggriep' circuleren nog steeds onder de humane populatie als seizoensgebonden influenzavirussen.<sup>59</sup>

In 1977 veroorzaakte een H1N1 virus de Russische griep. Dit virus was genetisch erg vergelijkbaar met H1N1 virussen die in het begin van de jaren 50 onder de humane populatie circuleerden.<sup>7</sup> Afstammelingen van de 1977 H1N1 'Russische griep' circuleerden als seizoensgebonden influenzavirussen tot in 2009 toen een meervoudige H1N1 reassortant ((H1N1)pdm09) met genoomsegmenten van diverse oorsprong de Mexicaanse (ook wel varkensgriep) veroorzaakte.

Deze meervoudige (H1N1)pdm09 reassortant heeft PB2 en PA segmenten afkomstig van een aviaire influenzavirus uit Noord-Amerika, een PB1 segment van een humaan H3N2 virus, NA en M segmenten van een Euraziatisch aviaire-achtig varkensvirus en HA, NP en NS segmenten van het H1N1 varkensinfluenzavirus.<sup>7</sup> Omdat dit virus erg verschilt van de H1N1 virussen die op dat moment onder de humane populatie circuleerden, bood het seizoensgebonden influenzavaccin op dat moment nauwelijks kruisbescherming en bestond er vrijwel geen immuniteit onder de humane populatie.<sup>60</sup> In juni 2009 werd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aangekondigd dat de wereld zich in een influenzapandemie, veroorzaakt door (H1N1)pdm09, bevond

(WHO fase 6 (zie §3.3.2.2 voor toelichting)).<sup>61</sup> In augustus 2010 heeft de WHO kenbaar gemaakt dat deze influenzapandemie teneinde was en de 'post-pandemische periode' (zie §3.3.2.2) was bereikt.<sup>62</sup> Sindsdien circuleert (H1N1)pdm09 onder de humane populatie als seizoensgebonden influenzavirus en is het opgenomen als component in het seizoensgebonden influenzavaccin.<sup>63</sup>

### **3.3.2.2 WHO MELDPLICHT ZOÖNOTISCHE INFECTIES EN PANDEMISCHE PARAAATHEIDSGRAADMETER**

Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) lidstaten zijn verplicht om een (in het laboratorium) bevestigd geval van humane infectie veroorzaakt door een influenza A virus, dat in potentie een pandemie zou kunnen veroorzaken, te melden aan de WHO. Dit is vastgelegd in de 'International Health Regulations'<sup>a</sup> (2005). Een influenza A virus wordt verondersteld in potentie een pandemie te kunnen veroorzaken als het virus in staat is een mens te infecteren en als het HA eiwit niet een variant of gemuteerde vorm is van een breed in de populatie circulerend type (d.w.z. H1 of H3).<sup>64</sup> Door deze meldplicht is er wereldwijd een overzicht van dergelijke infecties en kan er indien noodzakelijk snel worden ingegrepen bij een dreiging van een influenzapandemie.

In het geval van een pandemische dreiging hanteert de WHO een 'pandemische paraatheids-graadmeter', ter ondersteuning voor het inwerking stellen en afstemmen van (nationale) paraatheids- en actieplannen. Deze 'pandemische paraatheidsgraadmeter' is opgesplitst in een pre-pandemische fase (WHO fasen 1 en 2), pandemische alertheidsfase (WHO fasen 3, 4 en 5) en pandemische fase (WHO fase 6).<sup>b,65,66</sup>

Wanneer het niveau van de pandemische influenza in de meeste landen met adequate surveillance tot onder het niveau van datgene dat tijdens de piek werd geobserveerd is bereikt, is de pandemische fase teneinde en wordt er gesproken over de 'post-peak-periode'. Zodra het niveau van influenza-activiteit is gezakt tot het niveau dat gezien wordt voor seizoensgebonden influenza in de meeste landen met adequate surveillance, is de 'post-pandemische periode' bereikt.<sup>65,66</sup>

a Deze regeling is voorgesteld door de WHO en aangenomen door 196 landen waaronder alle WHO lidstaten die samenwerken om de internationale volksgezondheid te beschermen.

b WHO fase 1: er zijn geen onder dieren circulerende influenzavirussen waarvan gerapporteerd is dat deze humane infecties veroorzaken. Fase 2: een onder dieren circulerend influenzavirus heeft humane infecties veroorzaakt en wordt als potentieel pandemische bedreiging aangemerkt. Fase 3: een dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) virus heeft sporadische gevallen of kleine clusters van ziekte bij mensen veroorzaakt zonder aanhoudende uitbraken op lokaal niveau. Fase 4: mens-op-mens transmissie van een dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) virus waarbij aanhoudende lokale uitbraken zijn vastgesteld. Fase 5: het virus heeft aanhoudende uitbraken op lokaal niveau veroorzaakt in twee of meer landen in één WHO regio. Fase 6, de pandemische fase: aanvullend op de fase 5 criteria heeft dit virus aanhoudend lokale uitbraken in minstens één ander land in een andere WHO regio veroorzaakt.<sup>65,66</sup>

### 3.3.2.3 DEELCONCLUSIE PANDEMISCHE INFLUENZAVIRUSSEN

Met betrekking tot de influenzavirussen die de afgelopen ~honderd jaar een influenzapandemie veroorzaakt hebben, geldt voor 1968 H3N2 'Hong Konggriep', 1977 H1N1 'Russische griep' en 2009 H1N1 'Mexicaanse griep' ((H1N1)pdm09) dat er door natuurlijke infectie sprake is van populatie-immuniteit. Tevens geldt voor deze subtypen dat er sprake is van (enige mate) van kruisbescherming door het vaccin tegen seizoensgebonden influenzavirussen. Er bestaat geen afdoende populatie-immuniteit meer onder de humane populatie voor de virulente virussen 1918 H1N1 'Spaanse griep' en 1957 H2N2 'Aziatische griep'. Indien deze influenzavirussen opnieuw in de populatie geïntroduceerd zouden worden, is er een reële kans op het ontstaan van een pandemie.

### 3.3.3 INFECTIES MET AVIAIRE INFLUENZAVIRUSSEN BIJ DE MENS

In vele gebieden in Azië, het Midden-Oosten en Afrika is de prevalentie van diverse aviaire influenzavirussen (H5, H6 en H9) hoog en worden dagelijks veel mensen blootgesteld aan deze virussen. Ondanks deze grootschalige blootstellingen raken mensen slechts incidenteel geïnfected. Er zijn sporadische humane infecties gerapporteerd met aviaire influenza A virussen van de subtypen H5, H6, H7, H9 en H10.<sup>67</sup> Hierbij traden nauwelijks tot geen mens-op-mens transmissies plaats.

De primaire route waarop mensen geïnfected kunnen raken, is waarschijnlijk door direct of nauw contact met geïnfected (dood of levend) pluimvee, of door besmetting in een gecontamineerde omgeving (bijv. op een pluimveemarkt).<sup>67,68</sup> In het algemeen geldt dat deze virussen niet goed aangepast zijn aan de mens en dat overdracht van mens-op-mens niet of slechts in uitzonderlijke gevallen plaatsvindt. Het ziektebeeld varieert per subtype, en is meestal beperkt tot milde luchtweginfecties (hoesten en koorts). H9N2 infecties (door contact met geïnfected pluimvee of gecontamineerde omgeving) bijvoorbeeld, veroorzaken een klinisch mild ziektebeeld.<sup>69</sup> Er zijn indicaties dat er sprake is van adaptie van H9N2 virussen aan zoogdieren, echter het aantal humane besmettingen is gering (sinds eind 2015 in totaal 33 gevallen in China) en het risico van mens-op-mens transmissie van H9N2 virussen wordt door de WHO als laag ingeschat.<sup>69,70,73</sup>

HPAI H5N1 en humaanpathogene H7N9 virussen onderscheiden zich van andere subtypen die mensen infecteren in de ernst van het ziektebeeld en het hoge sterftepercentage dat zij veroorzaken onder geïnfected mensen. Veel voorkomende snel optredende symptomen door een infectie met deze virussen zijn hoge koorts en hoesten, gevolgd door benauwdheid en ademhalingsproblemen. Dit kan gepaard gaan met symptomen als diarree, braken, pijn aan de borst, hersenontsteking (encefalitis) en neus- of tandvlesbloedingen. Complicaties die optreden zijn onder meer ernstige longontsteking, ademhalingsfalen, septische shock, en secundaire bacteriële en schimmelinfecties.<sup>68</sup>

### 3.3.3.1 HUMANE INFECTIES MET HPAI H5N1

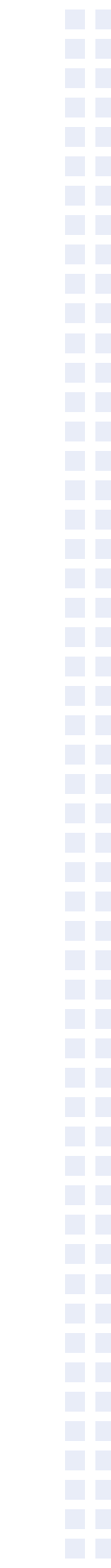
Directe transmissie van HPAI H5N1 van vogel-naar-mens is voor het eerst gerapporteerd in 1997 in Hong Kong. Tijdens deze uitbraak stierven 6 van de 18 geïnfecteerde personen.<sup>4</sup> De meeste geïnfecteerde mensen waren in contact geweest met pluimvee voorafgaande aan hun ziekte; het is niet duidelijk hoeveel gevallen het gevolg zijn van mens-op-mens transmissie.<sup>71,72</sup> Sinds 2003 zijn er door de WHO 861 gevallen wereldwijd bevestigd van humane infecties met HPAI H5N1, waarvan 455 fataal, dit komt neer op een sterftepercentage van 53%.<sup>73</sup> Hierbij moet worden opgemerkt dat het werkelijke sterftepercentage waarschijnlijk een stuk lager is, door onderrapportage van infecties. Een infectie met HPAI H5N1 kan bijvoorbeeld bij mensen die geen toegang hebben tot de gezondheidszorg niet officieel worden vastgesteld.<sup>74</sup> Verder worden volgens de WHO-criteria subklinische en milde H5N1 infecties niet erkend als bevestigde gevallen. Ondanks dat er mensen seropositief zijn voor H5N1 waarbij geen influenza-achtige ziekte in de voorgeschiedenis is gerapporteerd.<sup>74</sup>

De belangrijkste risicofactoren die mogelijk geassocieerd zijn met een humane HPAI H5N1 infectie zijn direct contact met bloed/organen of lichaamsvloeistoffen van geïnfecteerd pluimvee tijdens voedselbereiding (bijv. slachten, plukken, snijden en wassen van vlees), tijdens de verzorging van pluimvee (schoonmaken van ruimtes met pluimvee, oprapen van eieren, verwijderen van feces), zwemmen of baden in met virusdeeltjes besmette vijvers, en blootstelling aan HPAI H5N1 op een pluimveemarkt.<sup>71,72,75</sup>

De huidige door de WHO vastgestelde 'pandemische paraatheidsfase' voor aviaire influenza H5N1 is fase 3<sup>b</sup>; dat wil zeggen dat er sporadische gevallen of kleine clusters van ziekte bij mensen gerapporteerd zijn en er geen bewijs is voor zodanige mate van mens-op-mens transmissie dat er sprake is van aanhoudende uitbraken op lokaal niveau.<sup>37</sup>

### 3.3.3.2 HUMANE INFECTIES MET H7N9

Sinds 2013 zijn er infecties met LPAI en HPAI H7N9 virussen bij de mens gerapporteerd. In totaal zijn er door de WHO wereldwijd 1.568 gevallen bevestigd, waarvan 1.535 met LPAI en 33 met HPAI H7N9.<sup>73</sup> De klinische manifestatie van ernstige gevallen van humane infectie met LPAI of HPAI H7N9 lijkt vergelijkbaar.<sup>76,77</sup> Wel zijn er indicaties dat de periode tussen het begin van ziekte en diagnose tot de dood in het geval van HPAI H7N9 korter is.<sup>77</sup> Van alle gerapporteerde infecties liepen er minstens 616 fataal af, dit komt neer op een sterftepercentage van 39,3%.<sup>78</sup> Sinds 2013 zijn er vijf golven van besmettingen geweest in China, waarbij de meeste infecties tijdens de vijfde golf in 2017 plaats hebben gevonden.<sup>78,79</sup> Tot op heden zijn er 40 kleine clusters (2-3 personen) van infecties gerapporteerd.<sup>80</sup> Hierbij is mogelijk sprake geweest van mens-op-mens transmissie, echter het is niet uitgesloten dat geïnfecteerde familieleden vanuit dezelfde bron besmet zijn geraakt.<sup>81</sup> De belangrijkste risicofactoren die mogelijk geassocieerd zijn met humane H7N9 infectie, zijn contact met geïnfecteerd (dood of levend) pluimvee of blootstelling aan een gecontamineerde omgeving (bijv. op een pluimveemarkt).<sup>79,82,83</sup> Verscheidene H7N9 virussen hebben adaptatiekenmerken die geassocieerd zijn met verhoogde replicatie, virulentie of transmissiepoten-



tiel in zoogdieren of bezitten aminozuursubstituties die bijdragen aan antivirale resistentie.<sup>84,85,86</sup> Er is echter geen bewijs voor zodanige mate van mens-op-mens transmissie dat er sprake is van aanhoudende lokale uitbraken van H7N9.<sup>73,87</sup>

### **3.3.3.3 DEELCONCLUSIE INFECTIES MET AVIAIRE INFLUENZAVIRUSSEN BIJ DE MENS**

Ondanks grootschalige blootstelling raken mensen slechts incidenteel geïnfecteerd met een aviaire influenza A virus. Het ziektebeeld is meestal mild maar varieert per subtype, en is meestal beperkt tot milde luchtweginfecties. Uitzonderingen hierop zijn HPAI H5N1 en humaanpathogene H7N9 virussen, die een ernstig ziektebeeld en hoge mortaliteit bij de mens kunnen veroorzaken.



# 4

## EERDER COGEM ADVIES

In de Regeling GGO werden voor 2004 werkzaamheden met virulente aviaire influenzavirussen en overige influenzavirussen ingeschaald op inperkingsniveau 3 (ML-III en DM-III). Niet-aviaire stammen van het Influenza A virus waren ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 waarbij werkzaamheden op ML-II uitgevoerd konden worden.

In 2004 heeft de COGEM, naar aanleiding van een adviesvraag van het toenmalige ministerie van VROM over een voorgenomen herziening van de inschaling van influenzavirussen, geadviseerd om alle influenza A virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 3.<sup>1</sup> Hierbij woog mee dat in de periode voorafgaand aan dit COGEM advies er meldingen waren geweest van humane infecties met verschillende subtypen aviaire influenzavirussen (H7N7, H5N1, H9N2), zoals de uitbraak in 1997 onder pluimvee van HPAI H5N1 in Hong Kong waarbij mensen geïnfecteerd raakten. Er was aangetoond dat directe transmissie naar de mens mogelijk was voor influenzavirussen van de subtypen H5 en H7, en dit werd ook waarschijnlijk bevonden voor het H9 subtype. Verder was er in 2003 in Nederland en België een uitbraak geweest met HPAI H7N7 onder pluimvee. Op basis van de gegevens die op dat moment voorhanden waren, concludeerde de COGEM dat influenza A virussen in staat zijn zich op een relatief eenvoudige manier aan te passen tot hoogpathogene stammen én voor een potentieel gezondheidsrisico voor mens en dier konden zorgen. Er werd gedacht dat bij zogenaamde 'reverse genetics' experimenten door middel van genetische modificatie makkelijk hoogpathogene influenzastammen zouden kunnen ontstaan, door één of enkele mutaties. Dit in overweging nemende adviseerde de COGEM om voor ggo-activiteiten alle influenza A virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 3.<sup>1</sup>

Na 2004 heeft de COGEM de classificatie van de stammen A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), A/WSN/33 (H1N1) en A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) heroverwogen en deze virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>88,89</sup>



# 5

## CLASSIFICATIES VAN ANDERE BEOORDELLENDE INSTANTIES WERELDWIJD

In de onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de inschaling van influenza A virussen door buitenlandse instanties. Hieruit komt naar voren dat de meeste instanties influenza A virussen in klasse 2 indelen met uitzondering van enkele meer pathogene varianten. Verder zijn in de Europese Richtlijn 2000/54/EG betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia op werk, influenza A virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>90</sup>

<b>Instantie</b>	<b>PG2</b>	<b>PG3</b>
Belgian biosafety server (België) <sup>91</sup>	Influenza A virus (voor mensen)	Influenza A virus (voor dieren)
FOEN (Zwitserland) <sup>92</sup>	Influenza A virus A/PR/8/3H(H1N1) (pathogeen voor mensen en vertebraten)	
NIH (Verenigde Staten) <sup>93</sup>	Alle Influenza A virussen (m.u.v. subtypen vermeld bij PG3)	1918 H1N1 'Spaanse griep', 1957 H2N2 'Aziatische griep', A/Goose/Guandong/1/96-like H5 lineage (HPAI H5N1)
HSE (beoordeelt pathogeniteit voor mensen) (Verenigd Koninkrijk) <sup>94</sup>	Influenza type A Met daarbij de opmerking dat potentieel pandemische stammen geclassificeerd zijn onder 'Specified Animal Pathogens Order'. Voor werkzaamheden met influenzavirussen met een pandemisch potentieel wordt verwezen naar een handleiding van de 'Advisory Committee on Dangerous Pathogens' (ACDP). <sup>95</sup>	



Public Health Agency of Canada (Canada) <sup>96,97</sup>	Influenza virus type A als soort in zijn geheel met daarbij de opmerking dat dit niet voor elke stam van toepassing hoeft te zijn (zie subtypen vermeld bij PG3).	Influenza A virus subtypen H5, H7, H9 worden ingedeeld in risicogroep 2 of 3 afhankelijk van het specifieke virus.
BAUA (Duitsland) <sup>98</sup>	LPAIV (H1-16, N1-9), H5N8, A/canine/Florida/242/2003 (H3N8), A/equine/Miami/63 (H3N8), A/equine/Cambridge/1/63 (H7N7), A/PR/8/34 (H1N1), A/Hamburg/5/2009 (H1N1v), A/Hongkong/1/68 (H3N2), A/Seal/Massachusetts/1/80 Variant SC35MΔNS1 (H7N7), A/swine/Iowa/15/30 (H1N1), A/swine/Arnsberg/6554/79 (H1N1), A/swine/Scotland/4/10440/94 (H1N2), A/swine/Finistere/127/99 (H3N2).	HPAIV (H5), HPAIV (H7), A/New York/1/18 (H1N1), A/Singapore/1/57 (H2N2), A/Vietnam/1203/04 (H5N1), A/Seal/Massachusetts/1/80 Variant SC35 (H7N7), A/Seal/Massachusetts/1/80 Variant SC35M (H7N7)



# 6

## PATHOGENITEITSClassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (GGO)


Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo<sup>91</sup> 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.



# 7


## CONCLUSIES

Sinds 2004 heeft de COGEM alle influenza A virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. In het licht van voortschrijdende wetenschappelijke kennis en inzichten, is de COGEM van oordeel dat het merendeel van de influenza A virussen voldoen aan de criteria voor een klasse 2 indeling, aangezien deze influenza A virussen laagpathogeen zijn voor de natuurlijke gastheer en in het algemeen geen tot milde symptomen veroorzaken. Er zijn meerdere mutaties nodig voor een virulentieverhoging van een influenza A virus. Diverse subtypen komen endemisch voor bij pluimvee of varkens. Slechts van enkele subtypen die onder dieren voorkomen, is bekend dat deze sporadisch mensen infecteren. Het ziektebeeld is meestal mild maar varieert per subtype, en is meestal beperkt tot milde luchtweginfecties. Overdracht van mens-op-mens vindt niet of slechts in uitzonderlijke gevallen plaats.

Er zijn slechts enkele influenzavirussen die een ernstiger ziektebeeld bij mens of dier kunnen veroorzaken en daarom niet voor omlaagschaling van PG3 naar PG2 in aanmerking komen, namelijk:

- HPAI H5 en H7: zij veroorzaken systemische infecties met ernstige symptomen en hoge mortaliteit bij pluimvee. De tot deze groep behorende HPAI H5N1 en HPAI H7N9 virussen kunnen tevens een ernstig ziektebeeld en hoge mortaliteit bij de mens veroorzaken.
- 1918 H1N1 'Spaanse griep' en 1957 H2N2 'Aziatische griep': tegen deze humane pandemische virulente virussen bestaat geen afdoende populatie-immuniteit onder de humane populatie.
- Humaanpathogene LPAI H7N9 virussen: deze aviaire influenzavirussen kunnen een ernstig ziektebeeld en hoge mortaliteit bij de mens veroorzaken.
- 'Nieuwe' influenza A virussen met pandemisch potentieel, zijnde: elk 'nieuw' dierlijk of humaan-dierlijk influenza A (reassortant) virus waarvoor geldt dat (1) er geen of weinig immuniteit tegen dit virus onder de humane populatie bestaat, (2) het een virus is dat zich gemakkelijk onder de humane populatie verspreidt en (3) het virus op dat moment door de WHO in 'pandemische paraatheidsfase'<sup>b</sup> 3, 4, 5 of 6 is opgenomen.

Met betrekking tot laboratoriumwerkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg-) influenza A virussen werd in 2004 gedacht dat bij zogenaamde 'reverse genetics' experimenten door middel van genetische modificatie makkelijk hoogpathogene influenzazastammen zouden kunnen ontstaan, door één of enkele mutaties. Op basis van de gegevens die in 2004 voorhanden waren, concludeerde de COGEM dat influenza A



virussen in staat zijn zich op een relatief eenvoudige manier aan te passen tot hoogpathogene stammen én voor een potentieel gezondheidsrisico voor mens en dier konden zorgen.<sup>1</sup>

In het licht van voortschrijdende wetenschappelijke kennis en inzichten, acht de COGEM de kans op de introductie van spontane onbedoelde mutaties tijdens recombinante DNA werkzaamheden met influenza A virussen die kunnen leiden tot een tropisme verandering of verhoogde pathogeniteit/virulentie voor mensen, verwaarloosbaar klein.



# 8

## ADVIES

Alles in ogenschouw nemende, adviseert de COGEM HPAI H5 en H7, 1918 H1N1 'Spaanse griep', 1957 H2N2 'Aziatische griep', H7N9 virussen en 'nieuwe' influenza A virussen met pandemisch potentieel (d.w.z. een dierlijk of humaan-dierlijk influenza (reassortant) virus dat door de WHO opgenomen is in 'pandemische paraatheidsfase' b 3, 4, 5 of 6) in pathogeniteitsklasse 3 te handhaven, en alle andere Influenza A virussen omlaag te schalen naar pathogeniteitsklasse 2.

Naast het feit dat de huidige wetenschappelijke kennis en inzichten over influenza A virussen deze indeling rechtvaardigt, merkt de COGEM op dat Nederland hiermee ook aansluit bij de in andere EU lidstaten gehanteerde pathogeniteitsindelingen en niet langer een uitzonderingspositie inneemt.

Betreffende het advies van de COGEM om H7N9 virussen in pathogeniteitsklasse 3 te handhaven, merkt zij op dat het op dit moment niet mogelijk is om op voorhand een exacte afbakening te maken tussen H7N9 virussen die humaanpathogeen zijn en die dat niet zijn. De COGEM adviseert casusgewijs te bepalen of een H7N9 virus al dan niet een humaanpathogeen karakter heeft (op basis van onder meer sequentie- en toptype indeling)<sup>c</sup> en wel of niet voor omlaagschaling naar pathogeniteitsklasse 2 in aanmerking komt.

### 8.1 AANVULLENDE OPMERKINGEN MET BETREKKING TOT LABORATORIUMWERKZAAMHEDEN MET GENETISCH GEMODIFICEERDE (GG-) INFLUENZA A VIRUSSEN

De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van laboratoriumwerkzaamheden met gg-influenza A virussen die samengesteld zijn uit klasse 3 ingedeelde influenza A virussen verwaarloosbaar klein zijn, indien bij de werkzaamheden met deze gg-influenzavirussen onder ML- III niveau, de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

c Bij het bepalen van het humaanpathogene karakter van een H7N9 virus kan daarnaast in ogenschouw worden genomen of het virus fylogenetisch clusterd met influenza A/Anhui/1/2013 (H7N9). Hierbij moet worden opgemerkt dat deze fylogenetische clustering 'an sich' onvoldoende houvast biedt voor afkadering met betrekking tot vergunningverlening.

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- Medewerkers met griepsymptomen dienen te worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden;
- Medewerkers dienen gevaccineerd te zijn tegen de actueel circulerende humane FLUAV stammen;
- Het dragen van handschoenen is verplicht;
- Bij werkzaamheden met H7 gg-influenzavirussen is een beschermende bril verplicht;
- Het dragen van een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) is verplicht.

Verder is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van laboratoriumwerkzaamheden met gg-influenza A virussen die samengesteld zijn uit klasse 2 ingedeelde influenza A virussen verwaarloosbaar klein zijn, indien bij de werkzaamheden met deze gg-influenzavirussen onder ML- II niveau, de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- Voor heterologe HA-coderende genoomsegmenten moet een polybasische klievingsplaats uitgesloten zijn;
- Met sequentie-analyse moet vastgesteld zijn dat de genoomsegmenten afkomstig zijn van klasse 2 ingedeelde influenza A virussen;
- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- Medewerkers met griepsymptomen dienen te worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden;
- Het dragen van handschoenen is verplicht;
- Medewerkers dienen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) te dragen óf zijn gevaccineerd tegen de actueel circulerende humane FLUAV stammen.

Met betrekking tot laboratoriumwerkzaamheden met gg-influenza A virussen merkt de COGEM in zijn algemeenheid op dat zij van oordeel is dat al het onderzoek dat gericht is op het verhogen van de pathogeniteit of virulentie van een in klasse 2 ingedeeld influenza A virus (bijvoorbeeld door het inbrengen van sequenties waarvan bekend is dat deze de pathogeniteit/virulentie verhogen) op inperkingsniveau III uitgevoerd moet worden.



# REFERENTIES


1. COGEM (2004). Inschaling van Influenza A virusstammen. COGEM advies CGM/040326-03
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezocht: 16 april 2020)
3. 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
4. Wright PF et al. (2013). Chapter 41 Orthomyxoviruses. In: Fields Virology, volume 1, sixth edition. Edited by Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
5. McCauley JW et al. (2012). The Negative Sense Single Stranded RNA viruses. Family *Orthomyxoviridae*. In Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Ed. King AMQ et al., Elsevier Academic Press, Amsterdam
6. Brown EG (2000). Influenza virus genetics. Biomed. Pharmacother. 54: 196-209
7. Long JS et al. (2019). Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. Nat. Rev. Microbiol. 17: 67-81
8. Mostafa A et al. (2018). Zoonotic Potential of Influenza A Viruses: A Comprehensive Overview. Viruses 10
9. Boivin S et al. (2010). Influenza A Virus Polymerase: Structural Insights into Replication and Host Adaptation Mechanisms. J. Biol. Chem. 285: 28411-28417
10. Ma W et al. (2015). Expected and Unexpected Features of the Newly Discovered Bat Influenza A-like Viruses. PLoS Pathog. 11: e1004819
11. Tong S et al. (2012) A distinct lineage of influenza A virus from bats. Proc Natl Acad Sci U S A. 109: 4269-4274
12. Tong S et al. (2013). New world bats harbor diverse influenza A viruses. PLoS Pathog. 9, e1003657
13. World Health Organization (WHO) (1980). A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. Bull. World Health Organ. 58: 585-591
14. Neumann G & Kawaoka Y (2006). Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. Emerg. Infect. Dis. 12: 881-886
15. Rajao DS et al. (2019). Adaptation of Human Influenza Viruses to Swine. Front. Vet. Sci. 5: 347
16. Linster M et al. (2014). Identification, Characterization, and Natural Selection of Mutations Driving Airborne Transmission of A/H5N1 virus. Cell. 157: 329-339
17. Subbarao EK et al. (1993). A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range. J. Virol. 67: 1761-1764
18. Hatta M et al. (2001). Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. Science 293: 1840-1842
19. Shinya K et al. (2004). PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. Virology 320: 258-266
20. Wacheck V et al. (2010). A novel type of influenza vaccine: Safety and immunogenicity of replication-deficient influenza virus created by deletion of the interferon antagonist NS1. J. Infect. Dis. 201:354-362
21. García-Sastre A et al. (1998). Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. Virology 252: 324-330



22. Munster VJ *et al.* (2007). Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds. *PLoS Pathog.* 3: e61
23. Krauss S *et al.* (2007). Influenza in migratory birds and evidence of limited intercontinental virus exchange. *PLoS Pathog.* 3: 3167
24. Webster RG *et al.* (1992). Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 56: 152-179
25. Short KR *et al.* (2015). One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza A virus.
26. Webster RG *et al.* (1978). Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 84: 268-278
27. RICHTLIJN 2005/94/EG VAN DE RAAD van 20 decembre 2005 betreffende communautaire maatregelen ter bestrijding van aviaire influenza en tot intrekking van Richtlijn 92/40/EEG. Official Journal of the European Union. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005L0094&rom=en> (bezoekt: 17 april 2020)
28. World Organisation for Animal Health (OIE). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2019. Chapter 3.3.4 Avian influenza (infection with avian influenza viruses) <https://www.oie.int/standard-setting/terrestrial-manual/access-online/> (bezoekt: 17 april 2020)
29. World Organisation for Animal Health (OIE). Avian Influenza Portal <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/web-portal-on-avian-influenza/about-ai/> (bezoekt: 17 april 2020)
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). Bird Flu in Birds. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-in-birds.htm> (bezoekt: 17 april 2020)
31. World Health Organization (WHO). Avian influenza A(H5N1)- update 31: Situation (poultry) in Asia: need for a long-term response, comparison with previous outbreaks [https://www.who.int/csr/don/2004\\_03\\_02/en/](https://www.who.int/csr/don/2004_03_02/en/) (bezoekt: 23 april 2020)
32. Alexander DJ (2007). An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine* 25: 5637-5644.
33. Capua I & Alexander DJ (2004). Avian influenza: recent developments. *Avian Pathol.* 33:393-404
34. World Organisation for Animal Health (OIE). OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2020. <https://www.oie.int/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2020/> (bezoekt: 17 april 2020)
35. Avian influenza <http://www.fao.org/avianflu/en/qanda.html#4> (bezoekt: 17 april 2020)
36. World Organisation for Animal Health (OIE). Avian Influenza "at a glance". <https://www.oie.int/animal-health-in-the-world/web-portal-on-avian-influenza/>
37. World Health Organization (WHO). Influenza. Current WHO phase of pandemic alert (avian influenza H5N1). [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/h5n1phase/en/](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/h5n1phase/en/) (bezoekt: 20 februari 2020)
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). Highly Pathogenic Asian Avian Influenza A(H5N1) Virus. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-virus.htm> (bezoekt: 17 april 2020)
39. Avian Influenza. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal\\_Health\\_in\\_the\\_World/docs/pdf/Disease\\_cards/HPAI.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/HPAI.pdf) (bezoekt: 17 april 2020)
40. Reperant LA *et al.* (2009). Avian influenza viruses in mammals. *Rev. Sci. Tech.* 28: 137-159
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). Current Situation. Situation by Type and Location. Poultry. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/avian-flu-summary.htm> (bezoekt: 19 februari 2020)
42. Stegeman A *et al.* (2004). Avian Influenza A Virus (H7N7) Epidemic in The Netherlands in 2003: Course of the Epidemic and Effectiveness of Control Measures. *J. Infect. Dis.* 190: 2088-2095
43. Yu H *et al.* (2019). Comparative Pathogenicity and Transmissibility of the H7N9 Highly Pathogenic Avian Influenza Virus and the H7N9 Low Pathogenic Avian Influenza Virus in Chickens. *Viruses.* 11: 1047

44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet on swine influenza in pigs. <https://www.ecdc.europa.eu/en/swine-influenza/facts/swine-influenza-pigs> (bezoekt: 20 februari 2020)
45. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Influenza van dierlijke oorsprong. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/influenza-van-dierlijke-oorsprong> (bezoekt: 20 februari 2020).
46. World Health Organization (WHO). Swine influenza. <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/animal-diseases/Swine-influenza/> (bezoekt: 19 februari 2020).
47. Centers for disease control and prevention (CDC). Key Facts about Human Infections with Variant Viruses <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/keyfacts-variant.htm> (bezoekt: 19 februari 2020)
48. Influenza (Seasonal). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) bezoekt: 21 februari 2020)
49. Tokars JI *et al.* (2018). Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clin. Infect. Dis* 66: 1511-1518
50. Iuliano AD *et al.* (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 391: 1285-1300
51. Centers for disease control and prevention. Influenza (flu). Frequently Asked Flu Questions: 2019-2020 Influenza Season. <https://www.cdc.gov/flu/season/flu-season-2019-2020.htm> (bezoekt: 15 april 2020)
52. Influenza Richtlijn. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/influenza> (bezoekt: 21 februari 2020)
53. Reid AH *et al.* (2004). Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 2: 909-914
54. Taubenberger JK & Morens DM (2006). 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 15-22
55. Simonsen L *et al.* (1998). Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J. Infect. Dis.* 178: 53-60
56. Tumpey TM *et al.* (2005). Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 310: 77-80
57. Tauberger JK *et al.* (2012). Reconstruction of the 1918 influenza virus: unexpected rewards from the past. *mBio.* 3: e00201-12.
58. Kobasa D *et al.* (2007). Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 445: 319-323
59. Komadina N *et al.* (2014). A historical perspective of influenza A(H1N2) virus. *Emerg. Infect. Dis.* 20: 6-12
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus). <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html> (bezoekt: 24 februari 2020)
61. World Health Organization (WHO). Media centre. World now at the start of 2009 influenza pandemic. [https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/](https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/) (bezoekt: 17 augustus 2020)
62. World Health Organization (WHO). Media centre. H1N1 in post-pandemic period. [https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/) (bezoekt: 13 augustus 2020)
63. World Health Organization (WHO). Available candidate vaccine viruses and potency testing reagents. [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates\\_reagents/home/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/home/en/) (bezoekt: 24 februari 2020)
64. Case definitions for the four diseases requiring notification in all circumstances under the International Health Regulations (2005). [https://www.who.int/ihr/Case\\_Definitions.pdf](https://www.who.int/ihr/Case_Definitions.pdf) (bezoekt: 19 februari 2020)

65. World Health Organization (WHO). Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. [www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/) (bezoekt: 17 april 2020)
66. WHO pandemic phase descriptions and main actions by phase [https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic\\_phase\\_descriptions\\_and\\_actions.pdf](https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_phase_descriptions_and_actions.pdf) (bezoekt: 13 augustus 2020)
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). Viruses of Special Concern. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/monitoring/viruses-concern.html> (bezoekt: 19 februari 2020)
68. World Health Organization (WHO). Influenza (avian and other zoonotic). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(avian-and-other-zoonotic\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(avian-and-other-zoonotic)) (bezoekt: 14 april 2020)
69. World Health Organization (WHO). Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment, from 9 May to 10 July 2020. [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_10\\_07\\_2020.pdf?ua=1](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_10_07_2020.pdf?ua=1) (bezoekt: 19 augustus 2020)
70. Sun X *et al.* (2020). Adaptation of H9N2 Influenza Viruses to Mammalian Hosts: A Review of Molecular Markers. *Viruses* 12: 541
71. Van Kerkhove MD *et al.* (2011). Highly pathogenic avian influenza (H5N1): pathways of exposure at the animal-human interface, a systematic review. *PLoS One* 6: e14582
72. Van Kerkhove MD (2013). Brief literature review for the WHO global influenza research agenda--highly pathogenic avian influenza H5N1 risk in humans. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2: 26-33
73. World Health Organization (WHO). Avian influenza weekly update number 753. 11 September 2020 [https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai-20200911.pdf?sfvrsn=223ca73f\\_64](https://www.who.int/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai-20200911.pdf?sfvrsn=223ca73f_64) (bezoekt: 30 september 2020 2020)
74. Wang TT *et al.* (2012). Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science.* 335: 1463
75. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet on A(H5N1) <https://www.ecdc.europa.eu/en/zoonotic-influenza/facts/factsheet-h5n1> (bezoekt: 18 augustus 2020)
76. Kang M *et al.* (2017). Epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H7N9) virus in Guangdong, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 22: 30568
77. Zhou L *et al.* (2017). Preliminary Epidemiology of Human Infections with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H7N9) Virus, China, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 23: 1355-1359
78. Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations. H7N9 situation update. [http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/situation\\_update.html](http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/h7n9/situation_update.html) (bezoekt: 18 augustus 2020).
79. World Health Organization (WHO). Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment, 26 January to March 2018. [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_02\\_03\\_2018.pdf?ua=1](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_02_03_2018.pdf?ua=1) (bezoekt: 18 augustus 2020)
80. Wang X *et al.* (2019). Assessment of Human-to-Human Transmissibility of Avian Influenza/A(H7N9) Virus Across 5 Waves by Analyzing Clusters of Case Patients in Mainland China, 2013-2017. *Clin. Infect. Dis.* 68: 623-631
81. Wang J *et al.* (2018). The fifth influenza A(H7N9) epidemic: a family cluster of infection in Suzhou city of China, 2016. *Int. J. Infect. Dis.* 74: 128-135
82. World Health Organization (WHO). Influenza. Analysis of recent scientific information on avian influenza A(H7N9) virus. 10 February 2017. [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/avian\\_influenza/riskassessment\\_AH7N9\\_201702/en/](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/riskassessment_AH7N9_201702/en/) (bezoekt: 18 augustus 2020)
83. Zhou L *et al.* (2017). Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September–December 2016. *Western Pac. Surveill. Response J.* 8: 6-14

- 
84. de Vries *et al.* (2018). Avian Influenza A Virus Pandemic Preparedness and Vaccine Development. *Vaccines* 6
  85. Su S *et al.* (2017). Epidemiology, Evolution, and Pathogenesis of H7N9 Influenza Viruses in Five Epidemic Waves since 2013 in China. *Trends Microbiol.* 25: 713-728
  86. Wu X *et al.* (2020). Research progress on human infection with avian influenza H7N9. *Front Med.* 14: 8-20
  87. World Health Organization (WHO). Influenza. Avian influenza A(H7N9) virus. [https://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/en/](https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/) (bezoekt: 18 augustus 2020)
  88. COGEM (2005). Pathogeniteitstudies met recombinante Influenza A virussen. COGEM advies CGM/050201-01
  89. COGEM (2006). Aanvullende voorschriften bij werkzaamheden met genetisch gemodificeerde influenza A virussen. COGEM advies CGM/061214-01
  90. 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
  91. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/> (bezoekt: 16 maart 2020)



POSTBUS 578  
3720 AN BILTHOVEN  
TEL.: 030 274 2777  
FAX: 030 274 4476  
INFO@COGEM.NET  
WWW.COGEM.NET

