

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. B. Visser
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 06 oktober 2021
KENMERK CGM/211006-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie Tula virus en Lacrosse virus

Geachte mevrouw Visser,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier getiteld 'Tula virus en Lacrosse virus' (IG 21-160_2.13-000), ingediend door Wageningen Universiteit, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het *Tula orthohantavirus* (TULV) en het *La Crosse orthobunyavirus* (LACV). Tevens is zij gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen of ook als humaan pathogeen beschouwd dienen te worden.

TULV wordt overgedragen door kleine knaagdieren, zoals de aardmuis. Mensen kunnen besmet raken met TULV via beten van geïnfecteerde dieren, het eten van besmet voedsel, (in)direct contact van neus- en mond met besmette voorwerpen, en inademen van virus-bevattende stofdeeltjes. Een besmetting met TULV verloopt meestal zonder symptomen, maar kan in zeldzame gevallen (ernstige) ziekte veroorzaken gekenmerkt door koorts en nierproblemen,. Het virus kan niet van mens tot mens verspreiden.

LACV circuleert tussen muggen en knaagdieren zoals de (aard)eeekhoorn in loofboombossen in onder andere Noord-Amerika. De muggensoort die het virus verspreidt, komt niet in Europa voor. Onduidelijk is of andere in Nederland voorkomende en/of invasieve muggensoorten het virus kunnen verspreiden. Het virus kan niet door en tussen mensen verspreid worden. Een LACV-infectie kan met name in jonge, gezonde kinderen tot ernstige ziekte, zoals encefalitis, leiden. Hoewel de mortaliteit laag is, moeten veel patiënten in het ziekenhuis worden opgenomen.

Op basis van het bovenstaande adviseert de COGEM TULV als dier- en humaanpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2, en LACV als dier- en humaanpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 3, en beide virussen te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

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

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c.

- Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid dr. ir. G.P. Pijlman niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van *Tula orthohantavirus* en *La Crosse orthobunyavirus*

COGEM advies CGM/211006-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag van Wageningen Universiteit (IG 21-160), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van twee virussen, het Tulavirus (*Tula orthohantavirus*) en het Lacrosse virus (*La Crosse orthobunyavirus*) en voor de plaatsing van deze virussen op Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo)¹. Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen, of als dier- en humaanpathogeen beschouwd dienen te worden.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie van een micro-organisme de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden de micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in *pathogeniteitsklasse 1*. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in *pathogeniteitsklasse 2* is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in *pathogeniteitsklasse 3* is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in *pathogeniteitsklasse 4* is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

2.1 Strikt dierpathogene virussen

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.² De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt: *Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.*

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.³ De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen:

- a) het ziekmakende potentieel,
- b) de enzoötische aanwezigheid,
- c) het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme,
- d) de mogelijkheden om verspreiding in te perken.

Deze elementen belichten specifieke kenmerken van het betreffende micro-organisme en vormen ieder een onderdeel van de totale classificatie. De COGEM benadrukt hierbij dat geen van de elementen afzonderlijk een doorslaggevende rol heeft, maar altijd in samenhang met elkaar tot een classificatie leidt.

3. Tula orthohantavirus (TULV)

Het *Tula orthohantavirus* (TULV) behoort tot de familie van de *Hantaviridae*, subfamilie *Mammantavirinae*, orde *Bunyavirales*.⁴

Het virus is voor het eerst in 1987 in Rusland aangetroffen in de veldmuis (*Microtus arvalis*) en de Russische veldmuis (*Microtus rossiaemeridionalis*),⁵ maar wordt ook voor in aardmuizen (*Microtus agrestis*).⁶ Het virus komt voor in verschillende gebieden in Europa en Azië.⁷ In Nederland is TULV aangetroffen in veldmuizen in Noord-Holland, Twente en Zuid-Limburg.^{6,8}

TULV is een negatief-strengs RNA virus, waarvan het genoom uit drie delen bestaat: een S ('small'), M ('medium') en L ('large') RNA-segment.⁹ Het S-genoomsegment codeert voor het nucleocapside eiwit (NP). Het M-genoomsegment codeert voor een polyproteïne dat wordt opgeknipt in de glycoproteïnes Gn en Gc, die onderdeel uitmaken van de virale lipidenmembraan of 'envelop'. Het L-genoomsegment codeert voor het L-eiwit, wat functioneert als RNA-afhankelijk RNA polymerase.¹⁰

3.1 Transmissie en pathogeniteit van Tula orthohantavirus (TULV)

Orthohantavirussen zijn zoönotische virussen die worden overgedragen door knaagdieren, insecteneters en vleermuizen.¹¹ Besmetting met orthohantavirussen (waaronder TULV) kan mogelijk plaatsvinden na beten van besmette dieren, het eten van besmet voedsel of na (indirect) contact van de neus en mond

met besmette voorwerpen. Tevens vindt besmetting plaats via het inhaleren van stofdeeltjes uit de feces en urine van besmette dieren.^{6,12} Er zijn geen aanwijzingen dat infectie van mens op mens mogelijk is, waardoor de mens beschouwd wordt als een doodlopende ('dead end') gastheer.¹¹

Orthohantavirussen kunnen bij mensen het 'hantavirus pulmonary syndrome' (HPS), ook wel 'hantavirus cardiopulmonary syndrome' (HCPS) genoemd, of het 'hemorrhagic fever with renal syndrome' (HFRS) veroorzaken. Er zijn vijf zoönotische hantavirussen die voorkomen in Europa: Dobrava-Belgradevirus (DOBV), Puumalavirus (PUUV), Seoulvirus (SEOV) en Saaremaaavirus, waarvan PUUV en DOBV de meeste infecties bij mensen veroorzaken, met milde tot ernstige HFRS tot gevolg.^{13,14,15}

TULV kan in zeldzame gevallen in mensen HFRS veroorzaken.⁶ HFRS kan leiden tot koorts en een ernstige nierinsufficiëntie, met kans op pulmonaal oedeem en cerebrovasculaire accidenten.⁶ Deze symptomen kunnen met of zonder hemorragieën (bloedingen) optreden.⁵

Infecties bij dieren die een hantavirus verspreiden, verlopen veelal asymptomatisch of subklinisch en zijn chronisch.¹⁰ Verreweg de meeste (ongeveer 90%) hantavirusinfecties verlopen ook bij mensen subklinisch.⁶ Een TULV infectie bij mensen is zeldzaam. Er zijn in de literatuur 4 gevallen beschreven van een symptomatische TULV infectie. De infectie verliep in 2 immunocompetente patiënten mild, maar was ernstig in één immunogecompromitteerde- en één immunocompetente patiënt.^{7,16,17,18} In Nederland is een hantavirusinfectie, en daarom ook ziekte veroorzaakt door TULV, een meldingsplichtige ziekte (groep C).¹⁹

4. *La Crosse orthobunyavirus* (LACV)

Het *La Crosse orthobunyavirus* (LACV) behoort tot de orde *Bunyvirales*, familie *Peribunyaviridae*.²⁰ Het virus is in 1964 in de staat Wisconsin in de Verenigde Staten voor het eerst geïsoleerd uit hersenweefsel van een 4-jarig overleden meisje dat leed aan encefalitis.²¹ Het virus komt veel voor in loofboombossen in Noord-Amerika, waar het virus circuleert tussen muggen en kleine zoogdieren, zoals (aard)eekhoorns.²² Het genoom van LACV bestaat, net als voor TULV, uit drie negatief-strengs RNA segmenten (S 'small', M 'medium', en L 'large').²³ Ook bij LACV codeert het S-segment voor het nucleocapside eiwit (N), het M-segment voor een polyproteïne dat wordt opgeknipt in de glycoproteïnes Gn en Gc, en het L-genoomsegment voor een RNA-afhankelijk RNA polymerase.²³

4.1 Transmissie en pathogeniteit van *La Crosse orthobunyavirus* (LACV)

Muggen zijn de belangrijkste vector van LACV. De muggensoort *Aedes triseriatus* wordt in verband gebracht met transmissie van het virus naar andere gastheren.²² Onder experimentele condities is aangetoond dat *Aedes albopictus* en *Aedes japonicas* het virus kunnen opnemen en verspreiden ('vector competence'), maar hun bijdrage aan de transmissie van LACV in de natuur is niet geheel duidelijk.²² LACV is ook aangetoond in *Culex* muggen in de staat Virginia, en onder experimentele omstandigheden konden *Culex pipiens* en *Culex restuans*, door het opnemen van met LACV besmet bloed, geïnfecteerd raken met het virus.²⁴ Het is niet duidelijk of deze muggensoorten het virus ook kunnen doorgeven. De mens wordt beschouwd als een incidentele gastheer, waarbij de

geproduceerde virusconcentraties te laag zijn om doorgegeven te worden aan andere mensen of dieren, of aan muggen na een muggenbeet.²²

LACV is het meest pathogene virus van de California serogroep virussen²², en de door dit virus veroorzaakte ziekte wordt gekenmerkt door koorts, hoofdpijn, braken, en/of lethargie.²⁵ Een ernstige LACV infectie kan resulteren in een neuro-invasieve aandoening met stuip trekkingen en/of encefalitis, wat tot levenslang restletsel (sequelae) kan leiden.^{22,25} (Ernstige) ziekte veroorzaakt door LACV komt voornamelijk voor bij (gezonde) kinderen onder de 18 jaar: 93% van alle LACV patiënten in de Verenigde Staten in 2019 was jonger dan 18, waarbij de mediaan van de leeftijd 8 jaar was.²⁶ In datzelfde jaar verliep 87% van de 55 ziektegevallen veroorzaakt door LACV neuro-invasief, en werd 98% van alle patiënten (54/55) in het ziekenhuis opgenomen.²⁶ Geen van de patiënten overleed als gevolg van een LACV infectie, en de mortaliteit van LACV wordt gerapporteerd als minder dan 1% van de (bevestigde) gevallen.^{22,26} In de Verenigde Staten behoort een LACV infectie tot de meldingsplichtige arbovirale ziekten.²⁵

5. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over TULV en LACV. Wel heeft de COGEM eerder geadviseerd over het orthohantavirus *Sin Nombre orthohantavirus* (SNV).²⁷ Dit virus is vanwege het ernstige ziektebeeld, hoge mortaliteit na infectie bij mensen en de mogelijkheid tot verspreiding via (stof)deeltjes, ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.

De COGEM heeft de orthobunyavirussen *Bunyamwera orthobunyavirus*, *Schmallenberg orthobunyavirus* en *Shuni orthobunyavirus* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, en het virus *Akabane orthobunyavirus* in pathogeniteitsklasse 3.²⁸ Het *Schmallenberg orthobunyavirus* is door de COGEM in 2012 ingeschaald in pathogeniteitsklasse 3²⁹, maar is in 2013 omlaaggeschaald naar pathogeniteitsklasse 2.³⁰

6. Overweging en advies

6.1 Classificatie Tula orthohantavirus

TULV is een zoönotisch virus dat voorkomt in veldmuizen van het genus *Microtus*. Het virus komt voor in veldmuizen in verschillende provincies in Nederland. De meeste infecties verlopen bij dieren die het virus bij zich dragen asymptomatisch of subklinisch. Bij mensen verloopt het grootste deel van de TULV infecties asymptomatisch, maar kan in zeldzame gevallen tot ziekte leiden. Besmetting met TULV is mogelijk na het oplopen van beten van besmette dieren, het eten van besmet voedsel of na (indirect) contact van de neus en mond met besmette voorwerpen. Tevens vindt besmetting plaats via stofdeeltjes uit de feces en urine van besmette dieren.⁶ De COGEM is niet bekend met publicaties waaruit blijkt dat TULV van mens op mens overdraagbaar is. Op basis van het bovenstaande, adviseert de COGEM TULV als dier- en humaanpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.¹

6.2 Classificatie La Crosse orthobunyavirus

LACV is een zoönotisch virus dat als het meest pathogene virus van de California serogroep virussen wordt beschouwd, waarbij muggen van het genus *Aedes* de belangrijkste vector zijn. Het virus circuleert tussen kleine zoogdieren en muggen. De muggensoort *A. triseriatus* wordt beschouwd als de belangrijkste verspreider van LACV. Van de soorten *A. albopictus* en *A. japonicus* is onder experimentele condities aangetoond dat deze het virus kunnen opnemen en verspreiden, maar hun rol in de transmissie van LACV in de natuur is nog onduidelijk. *A. triseriatus* komt niet in Europa voor³¹, maar zowel *A. albopictus* als *A. japonicus* worden regelmatig in Nederland aangetroffen.^{32,33} Hoewel niet bekend is of de in Nederland (en Europa) inheemse muggensoort *Culex pipiens*³⁴ LACV kan overbrengen, kunnen de muggen onder experimentele omstandigheden door het virus geïnfecteerd worden en is LACV aangetroffen in *Culex* muggen (waaronder *C. pipiens*) in de staat Virginia.

Mensen kunnen na een beet door een met LACV geïnfecteerde mug besmet raken met het virus. Ziekte veroorzaakt door LACV kan leiden tot koorts, hoofdpijn, braken en/of lethargie en mogelijk resulteren in neuro-invasieve ziekte met encefalitis. Ernstige ziekte treedt vooral op onder gezonde kinderen. In 2019 in de Verenigde Staten verliep 87% van alle ziektegevallen veroorzaakt door LACV neuro-invasief, en werd 98% van alle patiënten in het ziekenhuis opgenomen. De mortaliteit van een LACV infectie is laag (minder dan 1% van alle gevallen), maar een ernstig beloop van de ziekte kan resulteren in levenslang restletsel.

Het bovenstaande in overweging nemende, adviseert de COGEM LACV als dier- en humaanpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 3 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.¹

Samenvattend adviseert de COGEM TULV als dier- en humaanpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2, en LACV als dier- en humaanpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 3. De COGEM adviseert beide virussen te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gedomificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2021-04-01> (bezocht: 27-09-2021)
2. COGEM (2014) Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
3. COGEM (2014) Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202000060 (bezocht: 23-09-2021)
5. Plyusnin A *et al.* (1994). Tula Virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol.* 68: 7833-7839
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Hantavirusinfectie richtlijn. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hantavirusinfectie> (bezocht: 28-09-2021)
7. Hofmann J *et al.* (2021). Tula virus as causative agent of hantavirus disease in immunocompetent person, Germany. *EID* 27: 1232-1234

8. Reusken C *et al.* (2011). Hantavirus infecties: situatie in Nederland, België en Europa. Tijdschr. Infect. 6: 51-58.
9. Barr JN *et al.* (2020). Bunyavirales; The viruses and their replication. In Fields Virology; Emerging Viruses, 7th. Edd. Knipe D *et al.*: Philadelphia, PA, USA. 1: 706
10. Davies KA *et al.* (2020). The RNA replication site of *Tula orthohantavirus* resides within a remodeled golgi network. Cells 9: 1569
11. Weerd EC *et al.* (2015). Acute nierinsufficiëntie door hantavirus in Nederland. Ned. Tijdschr. Geneesk. 159: A8273
12. Manigold T *et al.* (2014). Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Med. Wkly. 144: w13937
13. Olsson GE *et al.* (2010). Hantaviruses and their hosts in Europe: reservoirs here and there, but not everywhere? Vector Borne Zoonotic Dis. 10: 549-561
14. Vaheri A *et al.* (2013). Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. Rev. Med. Virol. 23: 35-49
15. Klempa B *et al.* (2013). Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of g genotypes and their characteristics. Arch. Virol. 158: 521-529
16. Klempa B *et al.* (2003). Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. J. Clin. Microbiol. 41: 4894-4897
17. Zelená H *et al.* (2013). Tula Hantavirus infection in immunocompromised host, Czech Republic. EID 19: 1873-1876
18. Reynes JM *et al.* (2015). Tula hantavirus infection in a hospitalized patient, France, June 2015. EID 20: 30095
19. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Meldingsplichtige ziekten. <https://lci.rivm.nl/meldingsplichtige-ziekten> (bezoekt: 24 augustus 2021)
20. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202006366 (bezoekt: 23 september 2021)
21. Thompson WH *et al.* (1965). Isolation of California encephalitis group virus from a fatal human illness. Am. J. Epidemiol. 81: 245-253
22. Harding S *et al.* (2019). La Crosse virus: a scoping review of the global evidence. Epidemiol. Infect. 147: e66 1-13
23. Elliott RM. (2014). Orthobunyaviruses: recent genetic and structural insights. Nat. Rev. Microbiol. 12: 673 - 685
24. Harris MC *et al.* (2015). La Crosse virus field detection and vector competence of *Culex* mosquitoes. Am. J. Trop. Med. Hyg. 93: 461-467
25. Centers for Disease Control and Prevention, CDC. La Crosse Encephalitis, symptoms & treatment. <https://www.cdc.gov/lac/tech/symptoms.html> (bezoekt 30-09-2021)
26. Vahey GM *et al.* (2021). West Nile virus and other domestic nationally notifiable arboviral diseases – united states, 2019. CDC MMWR, 70: 1069 - 1074
27. COGEM (2021). Advies pathogeniteitsclassificatie van *Sin nombre orthohantavirus*. COGEM advies CGM/210830-01

28. COGEM (2019). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene DNA en RNA virussen. COGEM advies CGM/190905-02
29. COGEM (2012). Inschaling werkzaamheden met gg-Schmallenbergvirus. COGEM advies CGM/120829-02
30. COGEM (2013). Classificatie humaan- en dierpathogene RNA virussen. COGEM advies CGM/131031-02
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Aedes triseriatus – factsheet for experts. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-triseriatus> (bezocht 1-10-2021)
32. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Aedes albopictus – factsheet for experts. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-albopictus> (bezocht 1-10-2021)
33. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Aedes japonicus – factsheet for experts. <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-japonicus> (bezocht 1-10-2021)
34. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Culex pipiens – factsheet for experts. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/culex-pipiens-factsheet-experts> (bezocht 1-10-2021)