



## **Advies 2004-06 (eigen initiatief) : Evaluatie van het risico voor overdracht van het aviaire influenzavirus op mensen** (dossier Sci Com 2003/14)

Het Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen geeft het volgende advies:

Aviaire influenza (AI) is een virale aandoening met een tropisme voor het ademhalingsstelsel, het spijsverteringsstelsel of het zenuwstelsel die pluimvee en vogels in het wild of in gevangenschap treft. De zwaarste vorm manifesteert zich als een acute en veralgemeende ziekte die een zeer hoge mortaliteit (soms tot 100 %) veroorzaakt. Influenzavirussen behoren tot de familie van de Orthomyxoviridae. Hun genoom is samengesteld uit acht enkelstrengige RNA-segmenten met negatieve polariteit, geassocieerd met een virale RNA-polymerase. De enveloppe is bezet met twee verschillende types van glycoproteïnen : hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA). Tot op heden werden 15 H-subtypes (H1 tot H15) en 9 N-subtypes (N1 tot N9) geïsoleerd bij pluimveesoorten. Een groot aantal H- en N-combinaties werd bij vogels geïsoleerd, wat wijst op de extreme antigenische variabiliteit van deze virussen. Variaties in de samenstelling van de HA- en NA-antigenen van een virus kunnen een gevolg zijn van een herschikking van de genen in de gastheercellen. Een van de gevolgen van de segmentatie van het genoom is dat bij co-infectie van één en dezelfde cel door verschillende virussen, sommige virussen van de nieuwe generatie het resultaat kunnen zijn van de herschikking van oudergenen afkomstig van verschillende virussen.

De pathogeniciteit en de overdraagbaarheid van de verschillende aviaire influenzavirussen lopen heel sterk uiteen. De subtypes H5 en H7 bevatten de meest pathogene stammen. Influenzavirussen werden geïsoleerd bij een zeer groot aantal vogelsoorten overal ter wereld. Het merendeel van de klinische gevallen van aviaire influenza werd waargenomen bij kalkoenen. Wilde vogels en in het bijzonder migrerende watervogels vormen het reservoir van aviaire influenzavirussen (met name eenden, ganzen, zwanen, bodemvogels). De virussen worden wereldwijd trouwens vaak geïsoleerd bij zeevogels, migrerende watervogels, ingevoerde huisvogels en levende marktvoegels die klinisch gezond zijn.

Tussen 1959 en 1999 werden in totaal 18 episoden van hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) vastgesteld bij pluimvee. Daarna werden nog HPAI-episoden gemeld in Hong Kong, Pakistan, Saoedi-Arabië, Chili, Italië, Nederland, België, Duitsland en thans heerst een uiterst virulente episode van AI in Zuid-Oost-Azië. Gevallen met gevolgen voor de volksgezondheid werden opgetekend in Engeland, Nederland en Zuid-Oost-Azië. Hoewel de bij pluimvee vastgestelde klinische tekenen en letsels kunnen wijzen op een infectie met het influenzavirus, moet de diagnose steeds worden bevestigd door isolatie en typering van het virus. De Europese maatregelen ter bestrijding van aviaire influenza steunen op een ruimingbeleid. De radicale veranderingen die zich de jongste twintig jaar in de pluimveesector in Europa hebben

voorgedaan, resulteerden in kortere productieronden en in een groter aantal dieren per oppervlakte-eenheid. De controle op besmettelijke ziekten bij de dieren werd fel bemoeilijkt door deze veranderingen en door de moeilijkheden die samenhangen met de toepassing van aangepaste bioveiligheidsmaatregelen.

In tegenstelling tot varkens die, zowel op natuurlijke als op experimentele wijze, rechtstreeks met aviaire virussen kunnen worden besmet, werd besmetting van de mens door aviaire virussen met optreden van een griepsyndroom slechts zelden aangetoond. Deze overdracht is een zeldzaam verschijnsel.

De overdraagbaarheid van aviaire influenzavirussen op de mens hangt af van een aantal factoren die tegelijk aanwezig moeten zijn:

- a) gunstige epidemiologische omstandigheden;
- b) langdurige blootstelling aan het aviaire influenzavirus;
- c) een hoge virusbelasting van het pluimvee;
- d) de aanwezigheid van bepaalde pathogene subtypes van aviaire influenzavirussen (H5, H7, H9).

Overdracht van mens op mens van het aviaire influenzavirus, zonder herschikking, kon slechts éénmaal worden aangetoond, tijdens de episode in Hong Kong in 1997 (HPAI subtype H5N1). De mens heeft weinig of geen celreceptoren voor aviaire influenzavirussen waardoor hij hiervoor weinig gevoelig is. Door het mechanisme van de genenherchikking (klieving van antigenen) kunnen nieuwe virussen ontstaan die potentieel direct pathogeen kunnen zijn voor de mens.

Pluimvee inenten om aviaire influenza onder controle te krijgen, is alleen toegestaan met de instemming van de Europese Commissie en op voorwaarde dat de vaccinatie wordt beschouwd als een aanvullend middel, boven op het ruimingbeleid. Vaccinatie, en in het bijzonder die waarbij gevaccineerde dieren kunnen worden onderscheiden van besmette dieren, is iets waarmee de Europese Unie en de World Animal Health Organisation voortdurend bezig zijn. Vaccinatie resulteert in een doeltreffende klinische bescherming maar kan uitscheiding niet helemaal voorkomen. Het vaccin moet individueel en herhaaldelijk worden toegediend en vooral dat bemoeilijkt het gebruik ervan in de bio-industrie. Daarnaast zijn goed gestructureerde vaccinatieteams vereist om te voorkomen dat de infectie bij noodvaccinatie wordt verspreid. Verder zou het beschermingsspectrum moeten worden verbreed en zou er meer standaardisatie moeten zijn.

Omdat het varken bijzonder gevoelig is voor de influenzavirussen van pluimvee en van de mens, lijkt het een rol te kunnen spelen als tussenschakel, met name doordat het de vorming van reassortanten mogelijk maakt. Het Wetenschappelijk Comité geeft drie mogelijke manieren aan om met dit gegeven om te gaan:

- (i) een strikte scheiding handhaven tussen productie-eenheden voor pluimvee en productie-eenheden voor varkens;
- (ii) een permanente zelfcontrole invoeren met betrekking tot de toepassing van bioveiligheidsmaatregelen (bijvoorbeeld : voetbad, schone bedrijfseigen kledij, inkomsas);
- (iii) een serologische en virologische bewaking van tamme en wilde varkensachtigen invoeren (vooral voor varkens die in open lucht worden gehouden). Daarvoor is echter de ontwikkeling vereist van een specifiekere diagnostische test waarmee een onderscheid kan worden gemaakt tussen infectie met het influenzavirus van varkens en dat van pluimvee;

De antigriepvaccins voor mensen beschermen de mens tegen de griep die wordt veroorzaakt door het humane A-influenzavirus en beperken de uitscheiding van dat virus. Daarnaast zou deze vaccinatie ook de gevolgen kunnen beperken van een gelijktijdige infectie met een humaan influenzavirus in een context van potentiële infectie met een aviair influenzavirus en aldus de kans verkleinen dat nieuwe reassortante virussen opduiken. Men moet dus vermijden dat een vals veiligheidsgevoel ontstaat aangezien vaccinatie bij mensen wel doeltreffend is tegen humane griep maar niet tegen de infectie die wordt veroorzaakt door het aviaire influenzavirus dat thans een rol speelt in de zogenaamde “vogelgriep” in Azië. Bovendien ontbreken wetenschappelijke gegevens omtrent de doeltreffendheid van deze maatregelen.

Antivirus (antineuraminidase-)behandelingen zijn doeltreffend bij de behandeling van humane griep die wordt veroorzaakt door influenzavirussen van type A of type B. Bij toediening daarvan kan de immuniteitsreactie van start gaan wanneer de eerste cycli van virusvermeerdering hebben plaatsgevonden. Bij muizen bleken zij eveneens in vitro en in vivo doeltreffend tegen H5N1- en H9N2-virussen van pluimvee. Hoewel resistentie tegen antineuraminidasebehandelingen weinig waarschijnlijk is, is de plasticiteit van het influenzavirusgenoom zo groot dat varianten zouden kunnen worden geselecteerd die resistent zijn tegen een of meer inhibitoren. Een voortdurende evaluatie van de doeltreffendheid van antineuraminidasebehandelingen voor de verschillende in omloop zijnde subtypes van influenza van zowel de mens als van pluimvee is absoluut noodzakelijk.