



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

> Retouradres Postbus 1 3720 BA Bilthoven

Aan de Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
drs. M. Sonnema
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Aan de Directeur-Generaal Agro en Natuur
Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
Drs. M.C. Beens
Postbus 20401
2500 EK DEN HAAG

Datum 10 november 2020
Onderwerp Advies n.a.v. 86e OMT-Z

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Ons kenmerk
0094/2020 LCI/JvD/at/nn

Behandeld door
LCI

T (030) 274 7000
F (030) 274 4455
lci@rivm.nl

Geachte mevrouw Sonnema, geachte mevrouw Beens

Op 9 november 2020 vroeg het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM het Outbreak Management Team Zoönose (OMT-Z) om te adviseren over de veranderingen van SARS-CoV-2 bij nertsen. Het betrof een schriftelijke consultatieronde. Voorafgaande aan deze consultatie heeft er op 9 november 2020 een AO-Z (afstemmingsoverleg zoönose) plaatsgevonden waarin experts en praktijkdeskundigen (zowel vanuit het humane als het veterinaire domein) de ontwikkelingen m.b.t. SARS-CoV-2 bij nertsen in Denemarken en de gevolgen voor mens en dier hebben besproken. Het OMT-Z bestaat uit veterinaire en humane infectieziekte-experts met vertegenwoordigers van zowel humane als veterinaire organisaties en kennisinstellingen.

Achtergrond

Sinds juni 2020 is in Denemarken bij 214 mensen een infectie vastgesteld met SARS-CoV-2-virusvarianten die rondgaan op nertsbedrijven, waaronder 12 gevallen van een unieke variant (de zogenaamde 'cluster 5'-variant) in Noord-Jutland. Bij deze 12 personen was er bij 8 mensen een link met nertsbedrijven. Deze variant heeft een combinatie van 4 mutaties in het zogenaamde Spike-eiwit, onder andere in het receptorbindende domein (RBD) wat op dit deel van het virus gelegen is; dit is het deel van het virus dat aan de receptor bindt van de gastheercel (mens of dier), waarna het virus met de cel versmelt en het genetisch materiaal de cel kan binnengaan. De betekenis van deze verandering voor mensen is niet duidelijk; de ernst van de infectie en de besmettelijkheid van deze variant van het virus lijkt niet anders dan bij andere SARS-CoV-2-varianten. Denemarken geeft aan dat voorlopige onderzoeksresultaten erop wijzen dat opgebouwde antistoffen (na een infectie met natief SAR-CoV-2) mogelijk minder effectief zijn tegen deze variant. Het expertteam van de WHO geeft aan dat er nog onvoldoende bewijs is dat dit inderdaad zo is, dat deze bevindingen verder onderzocht moeten worden, en dat er nog geen uitspraak gedaan kan worden of antistoffen na vaccinatie mogelijk minder effectief zouden zijn tegen deze variant.

In Denemarken zijn ruim 1100 nertsenhoudertijen. Naar aanleiding van infecties met SARS-CoV-2 op nertsbedrijven is in Denemarken eerder dit jaar besloten tot een afwachtend beleid, in tegenstelling tot het beleid in Nederland waar besmette bedrijven zo snel mogelijk geruimd worden. Per oktober heeft

Denemarken haar beleid gewijzigd en besloten om besmette bedrijven te ruimen. Naar aanleiding van bovengenoemde 'cluster 5'-variant heeft de Deense overheid nu besloten om, in afwachting van verder onderzoek, maatregelen te treffen om de verspreiding van deze variant onder mensen en nertsen tegen te gaan. Deze maatregelen bestaan uit het ruimen van alle nertsen (meer dan 17 miljoen) in Denemarken, inclusief de fokdieren; toegenomen surveillance van COVID-19 onder mensen (populatie screening in Noord-Jutland); meer inzet van whole genome sequencing (WGS) van virus gevonden bij mensen en nertsen; internationaal delen van de WGS bevindingen; en het beperken van mobiliteit van mensen in de regio Noord-Jutland.

Datum

10 november 2020

Ons kenmerk

0094/2020 LCI/JvD/at/nn

De WHO heeft 9 november een [risicoanalyse](#) gepubliceerd waarbij aangegeven wordt dat nadere, meer gedetailleerde analyses en wetenschappelijke studies nodig zijn om de gerapporteerde mutaties te duiden en de implicaties voor SARS-CoV-2-diagnostiek, -behandeling en -vaccinontwikkeling vast te stellen. De WHO adviseert alle landen een verhoogde surveillance in te voeren bij dierlijke reservoirs zoals nertsenhoudertijen. De WHO adviseert geen restricties met betrekking tot personen of goederenvervoer met Denemarken op basis van de nu beschikbare informatie. Het ECDC zal op 12 november een risicoanalyse publiceren.

Vraagstelling en adviezen

1. Hoe beoordeelt u de situatie in Denemarken wat betreft de risico's voor de internationale volksgezondheid (Europa, wereldwijd)? Welke risico's ziet u en hoe groot beoordeelt u deze risico's? Zijn er aanvullende maatregelen nodig voor reizigers uit Denemarken?

Het ontstaan van mutaties in RNA-virussen is een natuurlijk fenomeen. Het SARS-CoV-2-virus verandert bij mensen, maar ook bij vermeerdering in nertsen. In het laatste geval betreft het een adaptatie aan de gastheer. In Denemarken is nu een specifieke variant, de zogenoemde 'cluster 5'-variant, bestaande uit 4 mutaties in het receptorbindend domein (RBD) van het virus aangetroffen bij 12 personen. Deze variant circuleert ook onder nertsen. Het is onduidelijk of deze variant bij de mensen is ontstaan en is overgedragen aan de nertsen, of andersom. Het is ook nog onvoldoende duidelijk of deze variant van het virus gevolgen heeft voor de interactie tussen het virus en mensen, bijvoorbeeld doordat het virus minder geneutraliseerd wordt door antistoffen na een doorgemaakte infectie of vaccinatie. Hierover is nu nog niet voldoende bewijs geleverd (zie ook vraag 3 en 4).

In Denemarken is besloten om uit voorzorg alle nertsen preventief te doden zodat een reservoirvorming in de nertsenhoudertij wordt voorkomen. Ook is Noord-Jutland, waar deze variant is gevonden, een strenge lockdown opgelegd, om zo de verdere verspreiding van deze variant via mensen te voorkomen.

Het risico van verspreiding van deze virusvariant op grotere schaal buiten de regio Noord-Jutland wordt door deze maatregelen beperkt. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de transmissie van deze variant door social distancing en lockdown minder wordt afgeremd dan andere varianten.

Het OMT-Z is, in aansluiting op de WHO, van mening dat er op dit moment te weinig argumenten zijn om maatregelen voor reizigers van en naar Denemarken te treffen. Voor reizigers naar Denemarken geldt net als voor reizigers naar andere landen dat zij zich bij klachten passend bij COVID-19 moeten laten testen en zich aan de lokale adviezen en maatregelen m.b.t. COVID-19-preventie moeten houden.

2. De informatie over het type 5 mutatie in SARS-CoV-2 is gedeeld met experts.

a. In welke mate komt of kwam deze variant in Nederland voor in de nertsenpopulatie? In welke mate heeft deze variant gespreid of spreidt deze nog tussen nertsenbedrijven?

b. In welke mate is deze variant aangetroffen in de humane populatie in Nederland, bij medewerkers van nertsenbedrijven, bij omwonenden van (besmette) nertsenbedrijven en de algehele Nederlandse bevolking? In welke mate heeft deze variant gespreid of spreidt deze nog tussen mensen?

De 'variant 5' uit Denemarken heeft een combinatie van 4 veranderingen in het RBD. Deze variant is in Nederland niet gezien. Wel zijn er in Nederland verschillende adaptaties van het virus onder nertsen vastgesteld. Hoewel de specifieke combinatie van deze 4 mutaties in Nederland niet is vastgesteld is, is 1 van de 4 mutaties op het RBD die gevonden zijn in Denemarken ook in Nederland bij een aantal nertsen op een viertal bedrijven geïdentificeerd in het verleden. Op 1 van deze 4 bedrijven is deze verandering ook aangetroffen onder mensen verbonden aan dit bedrijf. Deze verandering is na 21 juni 2020 niet meer teruggezien op nertsenbedrijven. Het lijkt er dus op dat deze mutatie is uitgedoofd in Nederland en zich niet blijvend is gaan verspreiden onder nertsen op de bedrijven of onder mensen verbonden aan het bedrijf of daarbuiten. Er worden in Nederland soms ook andere mutaties op het RBD van het virus gevonden op meer recent besmette nertsenbedrijven. Deze verandering is ook aangetroffen bij een aantal mensen werkzaam op deze bedrijven, maar is niet aangetoond in de algemene humane populatie in Nederland. Het lijkt hier dus te gaan om een adaptatie aan de nertsen. Het proces van aanpassing van het virus aan de nertsen zien we dus ook in Nederland. Het is nog niet duidelijk of dit een risico voor mensen is en of deze veranderingen leiden tot meer of minder besmettelijkheid voor mensen. Binnenkort zal nogmaals WGS gedaan worden bij virussen die gevonden zijn in de algemene populatie woonachtig in postcodegebieden waar de besmette nertsenbedrijven gevestigd zijn.

3. Hoe groot schat u de kans in dat een vaccin minder werkzaam is tegen een humane infectie met deze variant?

Bij een infectie met SAR-CoV-2 en na een vaccinatie tegen COVID-19 worden antistoffen aangemaakt tegen meerdere delen van het virus, onder andere (maar niet alleen, afhankelijk van het gebruikte vaccin) tegen het RBD van het virus. Bij de Deense variant 5 gaat het om een kleine verandering in het virus. Antistoffen na een natuurlijke infectie worden breed aangemaakt, en een kleine verandering in een gedeelte van het virus zal weinig invloed hebben de effectiviteit van antistoffen. Ook antistoffen aangemaakt na een vaccinatie zijn meestal tegen een groter deel van het RBD en/of verschillende delen van het virus gericht. De kans dat een vaccin hierdoor minder effectief wordt, is moeilijk in te schatten, omdat het afhangt van de specifieke verandering, het vaccin (die onderling verschillen in gekozen targets), en of de specifieke variant stand houdt in mensen. De Deense gezondheidsautoriteiten geven aan dat het theoretisch mogelijk is dat 'het vaccin' niet zal werken tegen de 'type 5'-variant. Dat men overgaat tot ruimen van nertsen geschiedt uit voorzorg omdat men wil voorkomen dat deze of een andere variant in de toekomst mogelijk problemen veroorzaakt.

De WHO expert groep is niet overtuigd dat deze variant zorgt voor verminderde werkzaamheid van een vaccin, om hier een definitieve uitspraak over te kunnen doen zouden aanvullende studies gedaan moeten worden.

Datum

10 november 2020

Ons kenmerk

0094/2020 LCI/JvD/at/nn

4. Hoe groot is het risico van de huidige Nederlandse situatie voor de volksgezondheid: omwonenden en de algehele bevolking, mede in het licht van de huidige situatie in de humane populatie en in Denemarken? Wat is eventueel anders in uw risicoanalyse ten opzichte van de analyse 24 augustus?

Datum

10 november 2020

Ons kenmerk

0094/2020 LCI/JvD/at/nn

Dit risico is niet veranderd. Ook toen al was bekend dat er varianten van het virus kunnen ontstaan op nertsenhouderijen en dat mensen werkend op besmette nertsenbedrijven een hoge kans op infectie hebben. Maar in de Nederlandse situatie is de kans op verspreiding buiten de bedrijven klein. Het beleid is erop gericht dat alle besmette bedrijven snel ontdekt en geruimd worden. En er worden – door de NVWA goedgekeurde – hygiëneprotocollen gebruikt. Er is nog onvoldoende duidelijk om te kunnen concluderen dat nertsenvarianten kunnen leiden tot een escape aan de humane immuniteit na een doorgemaakte infectie met een niet-nertsenvariant, of na vaccinatie. Wel onderstreept het OMT-Z nogmaals dat het onwenselijk is dat er grote populaties nertsen worden gehouden op bedrijven, omdat bij besmetting met SARS-CoV-2 het risico op reservoirvorming bestaat. Ook kan er gastheeradaptatie optreden met onzekere gevolgen voor de virulentie en pathogeniciteit van het virus en de verspreiding ervan onder mensen. Het advies van 24 augustus blijft dus onverminderd gelden.

5. Uw advies in augustus was om de nertsensector eind 2020 te beëindigen. Kunt u toelichten waarom dit eind 2020 zou moeten zijn en hoe het risico met betrekking tot de volksgezondheid verandert als niet eind december maar eind februari alle houderijen zijn gestopt? Met andere woorden, welk risico is er en hoe groot is een mogelijk risico voor de volksgezondheid, indien tussen eind december en eind februari 2021 nog zo'n vijftien nertsenbedrijven na het pelzen met fokteven overblijven in Noord Nederland en deze bedrijven net zoals nu intensief worden gevolgd en in geval van een besmetting direct worden geruimd?

Het advies van het OMT-Z was om de sector zo spoedig mogelijk te beëindigen. Het preventief ruimen van alle bedrijven op korte termijn bleek destijds gezien de ruimingscapaciteit niet haalbaar, en het laten stoppen van alle bedrijven na de pelsperiode was de snelst mogelijke route naar het beëindigen van de sector. Hoe langer er nertsen op grote schaal gehouden worden terwijl het virus nog circuleert, hoe langer het risico voor de volksgezondheid (reservoirvorming) blijft bestaan. Het advies blijft om de sector zo spoedig mogelijk te beëindigen door de nertsenbedrijven ál hun dieren in de pelsperiode (tot medio december) te laten doden, ook de fokteven, zodat er per 01-01-2021 geen nertsen meer zijn op de Nederlandse nertsenbedrijven.

Zeker voor de bedrijven die in het risicogebied liggen is het van belang dat zij alle dieren, inclusief fokteven, doden tijdens de pelsperiode. Het OMT-Z heeft begrepen dat dit ook zal gebeuren. Voor bedrijven buiten dit gebied is ook het advies om zo spoedig mogelijk te stoppen met het houden van nertsen. In het geval dat bedrijven toch tijdelijk nog een aantal fokdieren houden, adviseert het OMT-Z om een scherpe surveillance op te zetten, zodat eventuele besmetting tijdig wordt gedetecteerd. Dit betekent het in stand houden van de Early Warning: het wekelijks insturen van alle kadavers of (indien er minder dan 5 kadavers zijn) onderzoeken van de dieren d.m.v. swabs. Omdat er tijdens de pelsperiode een verhoogd risico is op insleep van het virus op bedrijven, vanwege extra inzet van arbeidskrachten, is het advies om ook een serologisch onderzoek te doen een maand na de pelsperiode op deze bedrijven. Tevens is het aan te raden het vervoersverbod te handhaven voor deze bedrijven totdat alle dieren inclusief fokteven gedood zijn op de nertsenbedrijven.

6. Hoe groot is het risico dat een nertsenbedrijf in Noord-Nederland tussen 1 januari 2021 en 1 maart 2021 wordt besmet met SARS-CoV-2?

Dat is niet bekend. Het risico is mede-afhankelijk van de infectiedruk onder mensen en de activiteiten op bedrijven. Er is een toegenomen incidentie van COVID-19 onder mensen in Nederland ten opzichte van de zomer en in de pelsperiode is er een toename van activiteit op de bedrijven. Ook moet er rekening worden gehouden met een incubatietijd van de infectie bij nertsen, waardoor een infectie opgelopen tijdens de pelsperiode mogelijk pas meerdere weken later aan het licht komt.

7. Geeft de Nederlandse en mondiale nertsenhoudery een significant grotere kans op het ontstaan van 'gevaarlijk' mutaties (bijvoorbeeld ten aanzien van virulentie of werkzaamheid vaccins) vergeleken met mutaties die op dit moment in humane varianten worden gevonden?

Mutaties kunnen optreden als het virus na vermeerdering van de ene naar de andere persoon overgaat. Inmiddels zijn er al veel verschillende varianten bekend van het virus. Mutaties treden evenzo op als het virus na vermeerdering van dier naar dier overgaat. Omdat in nertsenhoudery veel voor SARS-CoV-2 gevoelige dieren dicht bij elkaar gehouden worden, zullen er bij een besmetting in een stal veel infecties optreden onder de nertsen, waarbij er bij iedere passage naar een volgend dier in potentie selectie van mutaties kan optreden.

Daarnaast passen virussen zich aan de gastheer (host-adaptation) en kunnen er derhalve in een dierpopulatie andere mutaties ontstaan dan in mensen. Het is nog onduidelijk wat dit kan betekenen voor de virulentie of de effectiviteit van opgebouwde immuniteit, na natuurlijke infectie of vaccinatie, of andere therapieën.

Tot een nadere mondelinge toelichting ben ik gaarne bereid.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.T. van Dissel
Directeur CIb

Datum

10 november 2020

Ons kenmerk

0094/2020 LCI/JvD/at/nn