



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

Classificatie van biologische agentia

RIVM Briefrapport 205084001/2012
M.R. Klein



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

Classificatie van biologische agentia

RIVM Briefrapport 205084001/2012
M.R. Klein

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

dr. Michèl R. Klein (Teamleider High Containment), RIVM

Contact:

M.R. Klein

HiC, LIS, CIb

michel.klein@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Sociale Zaken, in het kader van 5120-11656

Rapport in het kort

Classificatie van biologische agentia

Deze rapportage omvat een inventarisatie van de problematiek rond de classificatie van biologische agentia, die ziekte bij de mens kunnen veroorzaken.

De constatering is dat de Europese lijst met classificaties verouderd is en geactualiseerd en uitgebreid zou moeten worden. De lijst bevat conceptuele en redactionele omissies. Het ontbreken van informatie over ondermeer dierpathogenen, opportunistische pathogenen, genetisch gemodificeerde micro-organismen, verzwakte stammen, toxines en biologische agentia met een verhoogd risico in bepaalde situaties (bijv. zwangerschap), wordt gezien als een belangrijke tekortkoming van de Europese lijst.

In Nederland zijn vanwege de inbedding in de Arbowetgeving de werkgevers verantwoordelijk voor de classificaties van biologische agentia die niet op de lijst staan, indien er gericht gewerkt wordt met deze agentia. Echter, de gebruikte definities, instructies en voorschriften voor het opstellen van classificaties zijn niet altijd even éénduidig.

Een aanbeveling is om de bijlagen met classificaties, los te koppelen van de Richtlijn, zodat het mogelijk wordt om deze op een meer frequente basis te onderhouden. Er zijn voldoende online en interactieve mogelijkheden om een centrale database op te zetten met informatie over biologische agentia, inclusief de actuele classificaties. Het beheren van een dergelijke informatiebron zou bijvoorbeeld neergelegd kunnen worden bij een organisatie als het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en/of het Europese Agentschap voor Veiligheid en Gezondheid op het Werk (EU-OSHA), in Bilbao (Spanje).

Trefwoorden:

Classificatie, Biologisch agens, Arbowet en -regelgeving, Bioveiligheid

Abstract

Classification of biological agents

This report contains an inventory of the issues of classification of biological agents, which may cause disease in humans.

The conclusion is that the European list with classifications is dated and needs to be updated and expanded. The current list contains conceptual and textual omissions. There is a lack of information on animal pathogens, opportunistic pathogens, genetically modified organisms, attenuated strains, toxins and biological agents with high risk for human health in particular situations (e.g. pregnancy). This is seen as an important drawback of the current European list.

In the Netherlands the classification of biological agents is embedded in the national Worker's protection legislation. As such the employers are responsible for classification of biological agents that are not on the European list, when specific work is carried out with these biological agents. However, the definitions, instructions and procedures for determining the classifications are equivocal.

The recommendation is to remove the appendices with classifications from the EC Directive, in order to be able to maintain the list on a more frequent basis. There are a number of online and interactive tools available to set up a centralized database with all the relevant information at our disposal. We suggest a central curator of such a resource, for instance the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and/or the European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA).

Keywords:

Classification, Biological agent, Occupational Health and Safety, Biosafety

Inhoud

Samenvatting—7

Lijst van afkortingen—8

Disclaimer—9

1 Inleiding en reikwijdte—10

2 Wettelijk kader—11

2.1 Wet- en regelgeving—11

2.2 Definitie van biologische agentia—11

2.3 Criteria voor classificatie van biologische agentia—13

2.4 Scenario's en gevolgen voor categorie indeling—13

2.5 Risicobeheersing—14

3 Redactionele opmerkingen—16

3.1 Omissies in de lijst met classificaties—16

3.2 Verouderde nomenclatuur—17

4 Stand van de wetenschap—18

4.1 Kennis en kunde—18

4.2 Recente uitbraken van nieuwe infectieziekten—18

4.3 Hoe compleet is de lijst?—19

5 De werkingsfeer van classificaties—21

5.1 Werkingsfeer van de Europese Richtlijn—21

5.2 Zoönosen—21

5.3 Genetisch gemodificeerde micro-organismen—22

5.4 Opportunistische pathogenen—23

5.5 Zwangerschap—24

5.6 Niet-ziekteverwekkende biologische agentia—24

5.7 Verzwakte stammen—25

5.8 Toxine producerende bacteriën—26

5.9 Retrovirussen—27

6 Opstellen van nieuwe classificaties—28

6.1 Definities en weging van criteria—28

6.2 Inleidende opmerkingen—28

6.3 De huidige lijst als voorbeeld—28

6.4 Virulentie is doorslaggevend voor classificatie—29

6.5 Beperkt besmettingsrisico—29

6.6 Parasieten—29

6.7 Effectieve behandeling—30

6.8 Resistentie—30

6.9 Link met beheersingsmaatregelen—31

6.10 Onbekend besmettingsrisico—31

7 Risico management—33

7.1 Factsheets of informatiebladen—33

7.2 Risicobeheersing—34

7.3 Diagnostiek—34

8	Procedures voor classificeren—36
8.1	Deskundige opinie en stand van de wetenschap—36
8.2	Classificatie tijdens een uitbraak—36
8.3	Procedure voor het aanpassen van formele classificaties—37
	Bijlage—39

Samenvatting

Deze rapportage omvat een inventarisatie van de problematiek rond de classificatie van biologische agentia. De bevindingen kunnen gebruikt worden als vertrekpunt en hulpmiddel voor een multidisciplinair project, waarbij de lijst met classificaties van biologische agentia integraal beoordeeld, geactualiseerd en geharmoniseerd wordt.

In de arbeidsomstandigheden (Arbo) wet- en regelgeving is vastgelegd dat Bijlage III van de Europese Richtlijn 2000/54 in Nederland geldt als enige gezaghebbende lijst met classificaties van biologische agentia. De classificaties zijn gebaseerd op het ziekmakende vermogen voor de gezonde werknemer (*virulentie*), de besmettelijkheid – het gevaar voor verspreiding onder de bevolking (*transmissie*), en of er wel of niet profylaxe bestaat en therapie (*behandeling*) mogelijk is. Deze aanpak resulteert in vier risicogroepen en vier corresponderende beheersingsniveaus met beschermende maatregelen volgens de Arbeidshygiëne Strategie.

De huidige Europese lijst met classificaties van biologische agentia is het afgelopen decennium niet bijgewerkt. De constatering is dat behalve conceptuele en redactionele omissies, de nomenclatuur verouderd is en als geheel de lijst niet meer in overeenstemming is met de huidige stand van de wetenschap. Nieuwe (*‘emerging’*) biologische agentia, staan niet op de lijst en hebben dus geen formele communautaire classificatie.

Hoewel de Richtlijn een duidelijk afgebakende ‘werkings sfeer’ heeft. Wordt het ontbreken van informatie over ondermeer dierpathogenen, opportunistische pathogenen, genetisch gemodificeerde micro-organismen, verzwakte stammen, toxines, en biologische agentia met verhoogd risico in bepaalde situaties (bijv. zwangerschap), gezien als een belangrijke tekortkoming van de Europese lijst.

Het aanpassen of herzien van de Europese lijst kan alleen via een formele procedure. De lidstaten stellen, in afwachting van een communautaire classificatie, zelf een classificatie op van de biologische agentia die een gevaar voor de gezondheid van de mens inhouden of kunnen inhouden. Omdat in Nederland de Richtlijn in de Arbo-wetgeving geïmplementeerd is, zijn feitelijk de werkgevers in dit geval verantwoordelijk voor een voorlopige indeling van biologische agentia, indien er gericht gewerkt wordt met pathogene biologische agentia zonder classificatie.

De gebruikte definities voor classificaties zijn echter niet ‘waterdicht’ en het is onduidelijk wat de bijdrage is van de verschillende factoren. De indruk bestaat dat virulentie de grootste bijdrage heeft bij inschaling van de risico’s en niet zo zeer transmissie en de mogelijkheden van behandeling. Verder worden er geen éénduidige instructies of voorschriften gegeven voor het classificeren van biologische agentia. Ook zijn er in dit opzicht geen goede voorzieningen in de Richtlijn of Arbo-wetgeving, voor uitzonderingen of afwijkingen van de regels.

Lijst van afkortingen

AB	Arbeidsomstandighedenbesluit
AI	Arbo-Informatieblad
ARBO	Arbeidsomstandigheden
BA	Biologische agens, biologische agentia
BAH	Bio-ArbeidsHygiënisch principe
BGGO	Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen
BMBL	Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories
BSL	Biosafety Level (beheersingsniveau of inperkingsniveau)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIb	Centrum Infectieziektebestrijding
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
GGO	Genetisch Gemodificeerde Organismen
KIZA	Kennissysteem Infectieziekten en Arbeid
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
MSDS	Material Safety Data Sheet (Veiligheidsinformatieblad)
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
NVvM	Nederlandse Vereniging voor Microbiologie
NVP	Nederlandse Vereniging voor Parasitologie
OMT	Outbreak Management Team
PHAC	Public Health Agency Canada
RI&E	Risico-inventarisatie en -evaluatie
RIEBA	Risico-inventarisatie en -evaluatie biologische agentia
VMT	Veilige Microbiologische Technieken
WHO	World Health Organization
Wm	Wet Milieubeheer

Disclaimer

De opvattingen in dit rapport, over de problemen met de huidige Europese lijst met classificaties van biologische agentia en suggesties hoe die aan te pakken, moeten opgevat worden als de mening van de auteur.

1 Inleiding en reikwijdte

De reden voor dit project hield verband met een mogelijke vraag vanuit Brussel om de Europese lijst met classificaties van biologische agentia te herzien.¹ Deze rapportage moet gezien worden als een inventarisatie van de problematiek rond de classificatie van biologische agentia en kan gebruikt worden als vertrekpunt en hulpmiddel voor een multidisciplinair project, waarbij de lijst met biologische agentia integraal beoordeeld, geactualiseerd en geharmoniseerd wordt.

Op 27 mei, 2010 is er een klankbordbijeenkomst geweest, waarbij de opdracht voor dit project verder werd gedefinieerd. De klankbordgroep bestond uit de volgende leden: Prof. dr. Alex van Belkum (Erasmus MC), Prof. dr. Joep Galama (UMCN, voorzitter KWKV), dr. Teun Boekhout (CBS), dr. Cécile van der Vlugt (Bureau GGO), dr. Paul Odnot (voorzitter BVF Platform), dr. Jaap Maas (NCvB). En een delegatie van het RIVM: Dr. Harry Vennema (viroloog, LIS/CIB, namens Prof. dr Marion Koopmans), dr. Titia Kortbeek (arts-microbioloog, parasitoloog, LIS/CIB), dr. Daan Notermans (arts-microbioloog, bacterioloog, LIS/CIB) en dr. Michèl Klein (Teamleider High Containment, immunoloog, HiC/LIS/CIB), voorzitter, projectleider en auteur.

Tijdens de klankbordbijeenkomst werd duidelijk dat het bijwerken van de lijst met classificaties een dusdanige significante tijdsinvestering vraagt en een multidisciplinaire aanpak, dat het zou niet passen binnen het tijdsbestek en de opdracht van dit project. Verder zou de uitvoering en beoordeling van classificaties het best uitgevoerd kunnen worden door de relevante beroepsgroepen, of –verenigingen van (medisch) microbiologen, omdat zij bij uitstek de inhoudsdeskundigen zijn op dit gebied.

Om dezelfde reden worden er binnen dit project ook geen deellijsten gepresenteerd van aanverwante thema's zoals een zwangerschapsannotatie voor biologische agentia, of de gevoeligheid voor ontsmettingsmiddelen of risico's van bepaalde biologische agentia in het kader van bioterrorisme,² etc. Hoewel zeker relevant in de totale risicobeoordeling en het treffen van de juiste maatregelen, vallen deze aspecten buiten het kader van dit project.

De vragen die in dit rapport aan bod komen zijn:

- Wat is het wettelijke kader voor classificatie van biologische agentia? (hoofdstuk 2).
- Wat zijn de problemen met de huidige Europese lijst met classificaties? (hoofdstuk 3 - 5).
- Wat zijn de aanwijzingen en procedures voor het opstellen van classificaties? (hoofdstuk 6 - 8).

¹ 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 (zevende bijzondere richtlijn in de zin van artikel 16, lid 1, van Richtlijn 83/391/EEG).

² Verordening (EG) Nr. 428/2009 van de Raad van 5 mei 2009, tot instelling van een communautaire regeling voor controle op de uitvoer, de overbrenging, de tussenhandel en de doorvoer van producten voor tweëerlei gebruik ("dual use") (zie in het bijzonder art. 1C351 tot en met 1C354).

2 Wettelijk kader

2.1 Wet- en regelgeving

Europese richtlijnen vormen het grotere kader voor de nationale wetgeving in de Europese lidstaten. Weliswaar hebben de Europese richtlijnen geen directe rechtskracht voor Nederlandse bedrijven, instellingen en burgers, ze zijn echter wel van toepassing, omdat ze geïmplementeerd en verankerd zijn in de nationale wetgeving. Voorschriften en bepalingen die te maken hebben met veilig werken, zijn in Nederland in de Arboret- en regelgeving opgenomen. De bindende voorschriften in de Arbeidsomstandighedenwet, het Arbobesluit (AB), en de Arboregeling. De niet-bindende voorschriften en nadere informatie staan ondermeer in de Arbo-Informatiebladen (AI).

Voor de classificatie van biologische agentia geldt de Europese Richtlijn 2000/54/EG. Deze Richtlijn geeft aanwijzingen voor de bescherming van werknemers tegen risico's van blootstelling aan biologische agentia op het werk. Deze Richtlijn is in Nederland opgenomen in hoofdstuk 4 van het Arbobesluit, afdeling 9: "Biologische agentia" (art. 4.84 t/m 4.102). Dit gedeelte bevat de verplichtingen voor het veilig werken met biologische agentia en worden hieronder kort genoemd (zie ook het overzicht in Tabel 1).³

Nadere deskundige praktijkinformatie over biologische agentia en actuele regelgeving met commentaar en toelichting voor praktische toepassing is beschikbaar in het Arbo-Informatieblad-9 (AI-9) "Biologische Agentia" (5e editie, 2010), en online onder andere via Arbozone⁴ en Kiza⁵ (Kennissysteem Infectieziekten en arbeid). Verder is er aanpalende wetgeving van belang voor werkzaamheden met biologische agentia, zoals onder andere de Wet Milieubeheer (Wm), de Wet algemene bepalingen omgevingsrecht (Wabo), de vervoerswetgeving,⁶ de Wet Publieke Gezondheid⁷ (Wpg) en het Besluit informatie inzake rampen en crises (Biro).

2.2 Definitie van biologische agentia

Onder biologische agentia wordt verstaan, al dan niet genetisch gemodificeerde micro-organismen, celculturen en menselijke endoparasieten, die een infectie, allergie of toxiciteit kunnen veroorzaken (AB art. 4.84, lid 2).

Onder de term micro-organisme wordt verder verstaan: een cellulaire of niet-cellulaire microbiologische entiteit met het vermogen tot vermenigvuldiging of tot overbrenging van genetisch materiaal.

En onder celcultuur wordt verstaan: het kunstmatig kweken van cellen van meercellige organismen.

³ De afdelingen 1 – 8 van AB hoofdstuk 4 zijn niet van toepassing op biologische agentia.

⁴ <http://gevaarlijkstoffen.arbozone.nl/artikelen/biologische-agentia>.

⁵ <http://www.kiza.nl>.

⁶ <http://www.bvfplatform.nl/item.html&objID=2569>.

⁷ <http://www.rivm.nl/cib/themas/wetgeving>.

Tabel 1 – Voorschriften in Arbobesluit.⁸

Hoofdstuk 4	Gevaarlijke stoffen en biologische agentia
Afdeling 9	BIOLOGISCHE AGENTIA
§1 Definities en toepasselijkheid	
Artikel 4.84	- Biologische agentia, celculturen en micro-organismen
§2 Risico-inventarisatie en -evaluatie en gevolgen categorie-indeling	
Artikel 4.85	- Nadere voorschriften risico-inventarisatie en -evaluatie
Artikel 4.86	- Gevolgen categorie-indeling
§3 Maatregelen met betrekking tot de blootstelling	
Artikel 4.87	- Voorkomen van blootstelling; vervangen
Artikel 4.87a	- Voorkomen of beperken van blootstelling
Artikel 4.87b	- Maatregelen ter voorkoming of beperking van blootstelling aan legionellabacteriën bij het in bedrijf nemen en houden van een luchtbevochtigingsinstallatie en een waterinstallatie
Artikel 4.88	- Veiligheidssignalering
Artikel 4.89	- Hygiënische beschermingsmaatregelen
Artikel 4.90	- Registratie
§4 Arbeidsgezondheidskundig onderzoek	
Artikel 4.91	- Onderzoek en vaccins
§5 De ondernemingsraad	
Artikel 4.92	- Informatie in verband met ongeval of incident
Artikel 4.93	- Overige informatie
§6 Toezicht	
Artikel 4.94	- Kennisgeving
Artikel 4.95	- Ongevallen of incidenten
Artikel 4.96	- Overdracht gegevens
§7 Bijzondere bepalingen in verband met andere dan microbiologisch diagnostische arbeid in de gezondheidszorg en in de diergeneeskunde	
Artikel 4.97	- Gezondheidszorg en diergeneeskunde
Artikel 4.98	- Beschermingsmaatregelen
§8 Speciale maatregelen in laboratoria, ruimten voor proefdieren en industriële procédés	
Artikel 4.99	- Beheersingsniveaus laboratoria en ruimten voor proefdieren
Artikel 4.100	- Beheersingsniveaus industriële procédés
Artikel 4.101	- Beheersingsniveau van niet in bijlage III genoemde biologische agentia
§9 Bijzondere bepalingen inzake voorlichting en onderricht	
Artikel 4.102	- Voorlichting en onderricht
Afdeling 10	BIJZONDERE SECTOREN EN BIJZONDERE CATEGORIEËN WERKNEMERS
§2 Jeugdigen	
Artikel 4.105	- Arbeidsverboden voor gevaarlijke stoffen en biologische agentia
§3 Zwangere werknemers en werknemers tijdens de lactatie	
Artikel 4.109	- Arbeidsverboden enkele biologische agentia

⁸ Voor de actuele tekst zie: <http://www.wetten.nl>.

2.3 Criteria voor classificatie van biologische agentia

Biologische agentia worden in vier risicogroepen ingedeeld (AB art. 4.84, lid 3). In het Arbobesluit wordt expliciet verwezen naar de categorie-indeling (AB art. 4.84, lid 4), zoals die is vastgesteld in Bijlage III ('Communautaire Classificatie') van Europese Richtlijn 2000/54/EG.

De Europese lijst met classificaties is online ondermeer beschikbaar via de websites van Arbozone en Kiza en in Bijlage 4 van AI-9. Ook in eerdere uitgaven van het "het grijze boekje"⁹ van de Nederlandse Vereniging voor Microbiologie (NVvM) was de lijst met classificaties opgenomen. In de huidige versie wordt verwezen naar buitenlandse websites voor aanvullende informatie.¹⁰

De volgende criteria worden gehanteerd voor de classificatie van biologische agentia in risicogroepen:

Tabel 2 – Definities voor de indeling van biologische agentia:

Indeling	Kans op en mate van ziekte bij de mens (virulentie)	Risico voor gezonde werknemers	Verspreiding onder bevolking (transmissie)	Mogelijkheden voor behandeling
Categorie 1	Onwaarschijnlijk	Geen gevaar	Niet van toepassing	Niet van toepassing
Categorie 2	Waarschijnlijk ziekte	Mogelijk gevaar	Onwaarschijnlijk	Bestaan
Categorie 3	Waarschijnlijk ernstige ziekte	Mogelijk groot gevaar	Waarschijnlijk	Bestaan
Categorie 4	Zeker ernstige ziekte	Groot gevaar	Grote kans	Bestaan niet
In internationaal verband worden er vergelijkbare definities gehanteerd voor de 4 risicogroepen:				
WHO	Laboratory Biosafety Manual, 3 rd Edition (2004) ¹¹			
PHAC	Laboratory Biosafety Guidelines, 3 rd Edition (2004) ¹²			
CDC	Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL), 5 th Edition (2009) ¹³			
<i>Nb. Een uitgebreid overzicht van de criteria voor risico classificatie van biologische agentia is te vinden op de website van de American Biological Safety Association – ABSA.¹⁴</i>				

2.4 Scenario's en gevolgen voor categorie indeling

In het Arbobesluit, worden er drie verschillende situaties onderscheiden, waarin er blootstelling aan biologische agentia kan plaatsvinden (AB art. 4.86):

1. Situaties waarbij blootstelling kan plaatsvinden aan niet-ziekteverwekkende biologische agentia (risicocategorie 1). Hier worden de grootst mogelijke zorgvuldigheid, ordelijkheid en zindelijkheid in acht genomen en de noodzakelijke hygiënische voorzieningen getroffen. Het gaat hier bijvoorbeeld om werkzaamheden in de voedingsmiddelen industrie of in de horeca.

⁹ A van Belkum, T Boekhout, e.a. (2009). "Veilig werken met micro-organismen, parasieten en cellen in laboratoria en andere werkrumten. Theorie en Praktijk." 3^e druk, ISBN 978-90-8559-549-6.

¹⁰ http://www.nvvm-online.nl/modules/nvvm_classification.

¹¹ <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf>

¹² <http://www.phac-aspc.gc.ca/ols-bsl/lbg-ldmbl/>

¹³ <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmb15/index.htm>

¹⁴ <http://www.absa.org/riskgroups/index.html>

2. Situaties waar niet-gericht gewerkt wordt met biologische agentia, maar waarbij er wel een gereede kans bestaat op blootstelling aan ziekteverwekkende biologische agentia van categorie 2, 3 of 4. In dit geval gelden de verplichtingen zoals benoemd in AB art. 4.87 (a en b), 4.89, 4.91, 4.93, 4.95, 4.97, 4.98, 4.99 (2e lid), en 4.102. Hier valt ondermeer te denken aan werkzaamheden in de gezondheidszorg, de veterinaire en agrarische sector, en in de afvalverwerking (zie ook de "Indicatieve Lijst" met voorbeelden in Bijlage I van de Richtlijn).

3. In situaties waar gericht gewerkt wordt met ziekteverwekkende biologische agentia van categorie 2, 3, of 4, gelden de verplichtingen zoals benoemd in AB art. 4.87 tot en met 4.102. Hier valt bijvoorbeeld te denken aan werkzaamheden met ziekteverwekkende biologische agentia in microbiologische laboratoria van biotechnologische bedrijven, farmaceutische industrie, ziekenhuizen, en onderzoeksinstituten.

2.5 Risicobeheersing

Indien een werknemer kan worden blootgesteld aan biologische agentia moet er, conform artikel 5 van de Arbowet, altijd een risico-inventarisatie en -evaluatie (RI&E) uitgevoerd worden. Een RI&E voor biologische agentia (RIEBA) helpt om de aard, de mate en de duur van de blootstelling te beoordelen en om zo het eventuele gevaar voor de werknemer te bepalen (AB art. 4.85). In overeenstemming met het gevaar zijn er 'beheersingsmaatregelen' om het risico uit te sluiten, dan wel te verminderen. Er is een directe relatie tussen de het risico en de vereiste maatregelen; hoe groter het risico, hoe uitgebreider de maatregelen (AB art. 4.86). Het geheel van maatregelen behorend bij een bepaald risico niveau wordt een beheersingsniveau genoemd.

Preventieve en beschermende maatregelen met betrekking tot blootstelling aan biologische agentia volgende de zogenaamde Arbeidshygiëne Strategie voor werkzaamheden met biologische agentia, of wel het Bio-ArbeidsHygiënisch (BAH)-principe.¹⁵

Allereerst bestrijding bij de bron – indien de aard van de werkzaamheden het toelaat - het vervangen van biologische agentia met biologische agentia, die niet of minder gevaarlijk zijn voor de veiligheid of gezondheid van de werknemers (AB art 4.87). Indien vervanging niet mogelijk is, dan moeten er maatregelen getroffen worden ter voorkoming van blootstelling, allereerst met technische voorzieningen, de zogenaamde fysieke inperkingsmaatregelen.

Voor wat betreft het gericht werken met biologische agentia van categorie 2, 3, en 4 in laboratoria en in ruimten waarin zich dieren bevinden, die opzettelijk zijn besmet met biologische agentia van categorie 2, 3 of 4, dan wel dieren die drager zijn of mogelijk zouden kunnen zijn van biologische agentia van een van deze categorieën, worden afhankelijk van de RIEBA, ten minste respectievelijk de beheersingsniveaus 2, 3, of 4 (ook wel Biosafety Level BSL2, 3 en 4)¹⁶ in acht genomen (AB art. 4.99). Classificatie kan in dit opzicht dus gezien worden als een formeel hulpmiddel om te bepalen welke voorzorgsmaatregelen er nodig zijn om veilig te kunnen werken met pathogene biologische agentia.

¹⁵ <http://www.kiza.nl/content/bio-arbeidshygiënisch-bah-principe>.

¹⁶ Voor GGO's gelden vergelijkbare inperkingsniveaus: ML-I, -II, III, -IV.

Aanwijzingen voor beheersingsniveaus en de corresponderende fysieke beheersingsmaatregelen voor microbiologische laboratoria zijn opgenomen in bijlage V van de Europese Richtlijn 2000/54/EG (en verwerkt in de voorschriften in het Arbobesluit). Voor beheersing bij industriële procédés geldt bijlage VI van de Richtlijn.

Aanvullend zijn er maatregelen om mogelijke blootstelling van werknemers aan biologische agentia, tot een zodanig laag niveau terug te brengen, als voor een adequate bescherming van de veiligheid en de gezondheid van de werknemers noodzakelijk is. De kans op mogelijke blootstelling wordt dus zoveel mogelijk beperkt. Het gaat hier vooral om organisatorische en procedurele maatregelen, zoals persoonlijke hygiëne, veilige microbiologische technieken (VMT), veiligheidsprocedures, een noodplan voor incidenten, vaccinatie, training en voorlichting.

Tenslotte, bovenop de collectieve beschermingsmaatregelen, kunnen er nog aanvullende individuele maatregelen getroffen worden, zoals het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen.

In de Richtlijn (art. 18, 2e lid) wordt gesteld dat voor biologische agentia zonder formele classificatie, die een gevaar voor de gezondheid van de mens inhouden of kunnen inhouden, de lidstaten zelf een classificatie moeten opstellen, in afwachting van een communautaire classificatie. Vanwege de inbedding in de Arbowetgeving, ligt in Nederland die verantwoordelijkheid in eerste instantie bij de werkgever. Indien er gericht gewerkt wordt met ziekteverwekkende biologische agentia, die geen formele classificatie hebben, dan zal de werkgever in aanvulling op de verplichte RIEBA, dus zelf ook een voorlopige indeling moeten maken aan de hand van de bovengenoemde definities.

3 Redactionele opmerkingen

3.1 Omissies in de lijst met classificaties

In het vorige hoofdstuk is duidelijk geworden dat de classificatie van biologische agentia vooral een hulpmiddel is om te bepalen welke voorzorgsmaatregelen er nodig zijn om veilig te kunnen werken met biologische agentia. En dat Bijlage III van de Europese Richtlijn 2000/54/EG in Nederland de enige gezaghebbende en formele lijst is met classificaties van biologische agentia.

Hoewel gezegd moet worden dat de huidige Europese lijst met classificaties in de dagelijkse praktijk grotendeels voldoet, zitten er enkele omissies in de lijst, zoals taalfouten, typo's en verouderde nomenclatuur. Dit zijn zaken die tenminste gecorrigeerd zouden moeten worden bij een eerst volgende revisie van de lijst.

Er van uit gaande dat de Europese lijst geldt voor alle lidstaten, valt op dat in de Nederlandse vertaling (ten opzichte van andere versies),¹⁷ de classificaties van een aantal biologische agentia anders is, dan dat die zouden moeten zijn; dit is waarschijnlijk terug te voeren op fouten van redactionele aard:

* *Coccidioides immitis* valt volgens de Nederlandse versie in categorie 3, terwijl in sommige andere vertalingen van de Richtlijn dit agens in categorie 2 valt.

* *Edwardsiella tarda* en *Morganella morganii* vallen volgens de Nederlandse versie in risicogroep 3, terwijl in andere vertalingen (niet allemaal) van de Richtlijn dit agens in categorie 2 valt. In de praktijk (AI-9 en op www.kiza.nl) wordt in de Nederlandse situatie ook uitgegaan van categorie 2.

* *Coxiella burnetii* valt volgens de Nederlandse versie in risicogroep 2, terwijl in andere vertalingen (niet allemaal) van de Richtlijn dit agens in categorie 3 valt. In de praktijk wordt in de Nederlandse situatie echter ook uitgegaan van categorie 3.¹⁸

In andere vertalingen van de Europese lijst komen vergelijkbare omissies voor, bijvoorbeeld:

* *Campylobacter fetus* heeft geen classificatie in de Italiaanse versie.

* *Madurella mycetomatis* ontbreekt in de Franse en Italiaanse versie.

* *Taenia solium* is volgens de Italiaanse versie categorie 2, in andere versies categorie 3. En vice versa: *Toxocara canis* is in de Italiaanse versie categorie 3, terwijl in andere versies categorie 2.

* *Yersinia enterocolitica* ontbreekt in de Spaanse versie.

Andere tekortkomingen van de huidige lijst worden hieronder belicht aan de hand van de *inleidende opmerkingen* van Bijlage III van de Richtlijn:

¹⁷ eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!celexnumdoc&lg=nl&numdoc=32000l0054&model=guichett. (De Nederlandse vertaling is gecheckt t.o.v. de Engelse, Duitse, Franse, Spaanse en Italiaanse versies).

¹⁸ www.kiza.nl/content/gevaarsklasse-bacterien.

3.2 Verouderde nomenclatuur

'De in deze classificatie voor de agentia gehanteerde nomenclatuur is in overeenstemming met de meest recente internationale conventies inzake de taxonomie en nomenclatuur van de agentia ten tijde van de samenstelling van de lijst' [Inleidende opmerking 5].

Door voortschrijdend inzicht en ontwikkelingen in de wetenschap is de gehanteerde nomenclatuur en taxonomie van een aantal biologische agentia niet meer gangbaar.¹⁹ Dat geldt in het bijzonder voor de aanduidingen van een aantal virussen uit de Europese lijst bijvoorbeeld:

- * Hepatitis D-virus (Delta) is geen lid van de Hepadnaviridae.
- * Hepatitis E virus kent geen virusfamilie; voorheen was dat: Caliciviridae.
- * Papovaviridae is overgegaan in Papillomaviridae en Polyomaviridae.
- * Toroviridae zijn nu ondergebracht bij de Coronaviridae als Torovirus.
- * Equine Morbillivirus heet nu Hendra virus.
- * Een meer systematische benaming van Herpesviridae is nu meer gangbaar:

HHV-1, -2	Herpes simplexvirus-1 (HSV-1) en -2 (HSV-2)
HHV-3	Varicella zostervirus (VZV)
HHV-4	Epstein-Barrvirus (EBV)
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)
HHV-6, -7	Roseolovirus
HHV-8	Kaposi's sarcoma-geassocieerd herpesvirus.

In Bijlage III zijn ook de benamingen van een aantal virussen vertaald in het Nederlands (bijvoorbeeld het Apenpokkenvirus); dat is ook gebeurd in andere Europese vertalingen. Het gevolg is dat er aanduidingen gebruikt worden die wetenschappelijk of internationaal-gezien geen gemeengoed zijn (in dit voorbeeld zou Monkeypox virus meer gangbaar zijn). De vertaling zou ook voor verwarring kunnen zorgen.

Ook voor een aantal bacteriën is de nomenclatuur veranderd. Bijvoorbeeld:

- * *Rickettsia tsutsugamushi* is nu *Orientia tsutsugamushi*.
- * *Chlamydia psittaci* is nu *Chlamydophila psittaci* en de niet-gevogeltestammen zijn *Chlamydophila abortus* en *C.aviae* en *C. felis*.
- * *Anaplasma* is afgesplitst van *Ehrlichia* spp., met de humaan pathogene *A. phagocytophilum* als de bekendste.
- * In de benaming van *Salmonella* species worden tegenwoordig de serotypen ("serovars") geplaatst achter de geslachtsnaam met een hoofdletter en niet schuingedrukt, dus bijvoorbeeld: *Salmonella* Typhimurium (in plaats van *Salmonella typhimurium*) en *Salmonella* Paratyphi A, B en C (in plaats van *Salmonella paratyphi* A, B, en C).

Verder staan er bij sommige bacteriën nog oude namen tussen haakjes; die oude namen zijn inmiddels dermate in ongebruik geraakt of thans onjuist, dat ze waarschijnlijk niet meer vermeld zouden moeten worden (of wellicht zou het beter zijn om de oude benamingen ook als zodanig apart aan te geven om verwarring te voorkomen).

¹⁹ Zie: www.ictvdb.org.

4 Stand van de wetenschap

Naast bovengenoemde fouten in de Europese lijst, zoals besproken in het vorige hoofdstuk, is de vraag of de huidige lijst wel compleet is en de stand van de wetenschap reflecteert? In dit verband is de volgende inleidende opmerking bij Bijlage III van de Richtlijn relevant:

'De lijst van geclassificeerde biologische agentia is in overeenstemming met de stand van de kennis ten tijde van de opstelling ervan. De lijst wordt bijgewerkt zodra deze daarmee niet meer in overeenstemming is' [opmerking 6].

De huidige Europese lijst is in het jaar 2000 voor het laatst vastgesteld, maar dateert in grote lijnen nog van een eerdere versie in Richtlijn 90/679/EEG uit 1990. We kunnen dus gerust stellen dat de huidige lijst niet meer in overeenstemming is met de stand van onze kennis en de ontwikkelingen in de wetenschap. In tegenstelling tot wat er in de Richtlijn staat, is de Europese lijst het afgelopen decennium dus niet bijgewerkt.

4.1 Kennis en kunde

Sinds dat de lijst werd vast gesteld zijn er spectaculaire successen op het gebied van het onderzoeksveld synthetic genomics. Zo heeft het J. Craig Venter Institute als eerste een synthetische genoom kunnen activeren van *Mycoplasma mycoides*, een bacterie die bij koeien en geiten voorkomt.²⁰ Eerder heeft men ook het Influenza virus kunnen reconstrueren, dat in 1918 een pandemische uitbraak veroorzaakte van de Spaanse Griep.²¹ Hoewel het eerste voorbeeld niet op de Europese lijst voorkomt, omdat het geen humaan pathogeen is, en het tweede voorbeeld slechts indirect genoemd wordt (valt onder 'Influenzavirussen type A'), wordt duidelijk dat door *in vitro* manipulatie en synthese, we nu in staat zijn om nieuwe biologische agentia te creëren, die niet op de Europese lijst met biologische agentia zullen voorkomen, laat staan in de natuur. De vraag is hoe in dit geval om te gaan met classificatie en risicobeheersing, omdat synthetische genomen, en in een breder verband ook genetisch gemodificeerde micro-organismen, omdat bij het opstellen van de lijst met classificaties deze buiten beschouwing zijn gelaten.

4.2 Recente uitbraken van nieuwe infectieziekten

Het voorbeeld bij uitstek, van een nieuw wildtype biologisch agens, die op de huidige Europese lijst ontbreekt, is het SARS Coronavirus, dat in 2003 voor een grote uitbraak zorgde. Ook het Nieuwe Influenza A(H1N1) virus, dat in 2009 voor een wereldwijde pandemie zorgde, staat als zodanig niet op de lijst.²²

²⁰ Gibson et al., Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. 2010, 329:52-6.

²¹ Tumpey et al., Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 2005, 310:77-80.

²² Strikt genomen vallen beide virussen onder hun respectievelijke verzamelaanduidingen: "Coronaviridae" en "Influenzavirussen A". Beide virussen zouden volgens de Europese lijst in categorie 2 vallen, maar het is algemeen bekend dat tijdens en na de uitbraken een hogere categorie werd gehanteerd.

Uit een literatuurstudie van Woolhouse en Gowtage-Sequeria²³ blijkt dat er in 2005 al meer dan 1400 humane pathogenen bekend waren, waarvan er toen 177 werden aangeduid als '*emerging of reemerging*', dus opkomende of zelfs nieuwe biologische agentia.

We constateren dat nieuwe pathogenen per definitie niet op de Europese lijst voorkomen. Hoe hier mee om te gaan wordt verderop besproken.

4.3 Hoe compleet is de lijst?

De vraag is hoe compleet de huidige Europese lijst met classificaties van biologische agentia eigenlijk is. Hoe verhoudt de lijst zich met andere bronnen? Wanneer we andere lijsten raadplegen, bijvoorbeeld uit België,²⁴ Duitsland²⁵ of Amerika,²⁶ is de constatering dat er veel biologische agentia bekend zijn als humane pathogenen, maar die als zodanig op de Europese lijst ontbreken.

Op de EU lijst worden 375 biologische agentia genoemd: 151 bacteriën, 129 virussen, 69 parasieten en 26 schimmels en gisten. Het aantal biologische agentia dat daarmee gedekt wordt, is echter wel groter (hoeveel groter is onbekend), omdat er in een aantal gevallen een verzamelaanduiding gebruikt wordt:

Zo komt in de deellijsten met bacteriën, parasieten, schimmels en gisten, de vermelding "spp" voor bij sommige biologische agentia, waarbij er verwezen wordt naar soorten, waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn bij de mens. Niet alle bekende biologische agentia worden dus altijd afzonderlijk genoemd in de Europese lijst.

Ook in de deellijst met virussen worden niet alle pathogene virussen apart genoemd. Op andere lijsten komen bepaalde virussen voor, die op de Europese lijst vallen onder formuleringen als:

- * "Andere LCM-Lassa-complexvirussen",
- * "Andere Tacaribe-complexvirussen",
- * "Andere Hantavirussen",
- * "Andere als pathogeen bekend staande Bunyaviridae",
- * "Andere Caliciviridae",
- * "Andere als pathogeen bekend staande Flavivirussen",
- * "Andere bekende Alfavirussen", en
- * "Nog niet geïdentificeerde Hepatitisvirussen"

Behalve laatst genoemde, worden deze virussen zonder uitzondering ingedeeld in categorie 2. Internationaal gezien wordt daar soms toch anders over gedacht en worden in ieder geval de volgende virussen hoger ingedeeld in categorie 3:

- * Andere als pathogeen bekend staande Bunyaviridae:
 - Akabane virus (AKAV)
 - Germiston virus (GERV)
 - Douglas virus (DOUV)
 - Issyk-Kul virus (ISKV)
 - Enseada virus (ENSV)
 - Ngari virus (NRIV)

²³ Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, 11(12):1842-7.

²⁴ <http://www.biosafety.be/RA/Class/ClassBEL.html>.

²⁵ http://www.dsmz.de/microorganisms/?menu_id=2.

²⁶ BMBL, 5th Edition, Section VIII-F: Arboviruses and Related Zoonotic Viruses, Table 6. Alphabetic Listing of 597 Arboviruses and Hemorrhagic Fever Viruses.

- Great Saltee virus (GRSV) - Oropouche virus (OROV)

* Andere Hantavirussen:

- Orán virus (ORNV) - Saaremaa virus (SAAV)
- Pergamino virus (PRGV) - Topografov virus (TOPV)

* Andere als pathogeen bekend staande Flavivirussen:

- Deer Tick virus (DRTV) - Murray Valley encephalitis virus (MVEV)
- Koutango virus (KOUV) - Negishi virus (NEGV)

Van de virussen die wel apart genoemd worden in de Europese lijst, zijn er in de meer recente Amerikaanse lijst van het CDC ook voorbeelden te vinden, waarbij de classificaties verschillen, vooral een aantal vector-borne pathogenen, zoals bepaalde tick-born Flavivirussen. Opvallend is dat er in deze lijst 7 pathogene virussen zijn in risicocategorie 4, die in de Europese lijst in categorie 3 zijn geplaatst:

- Absettarov (ABSV) - Kyasanur Forest (KFDV)
- Hanzalova (HANV) - Kumlinge (KUMV)
- Hypr (HYPRV) - Omsk (OHFV)
- Russische voorzomer-meningo-encefalitis (RSSEV)

De omgekeerde situatie doet zich ook voor, waarbij in de Amerikaanse lijst de risico-indeling van bepaalde virussen lager is, dan die in de Europese lijst, bijvoorbeeld:

- Dengue virus (DENV)
- Mayaro virus (MAYV)
- Ndumu virus (NDUV)

De internationaal gehanteerde definities voor de categorie-indeling zijn nagenoeg gelijk, toch zijn er belangrijke verschillen in de lijsten met classificaties van biologische agentia, zowel in kwantiteit (het aantal biologische agentia) als in kwaliteit (de beoordeling van de risico's aan de hand van de definities) (zie Tabel 2). Dit zou verband kunnen houden met voortschrijdend inzicht in virulentie en pathogeniciteit van sommige biologische agentia, die mogelijk verwerkt is in meer recent opgestelde lijsten. Er zouden echter ook meer triviale redenen kunnen zijn, zoals een verschil in risicoperceptie of de manier waarop de definities exact worden toegepast (weging van de individuele factoren). Wat de classificatie en de onderbouwing ervan zou moeten zijn met de kennis van nu, zou nader onderzocht moeten worden (valt buiten het bereik van deze rapportage).

Verder realiseren we ons dus, dat de wijze waarop de Europese lijst is vastgesteld en gewijzigd kan worden (zie verderop), nauwelijks toe staat om in te spelen op nieuwe ontwikkelingen in de wetenschap en in de wereld, zoals bij natuurlijke uitbraken van infectieziekten of bioterrorisme.

5 De werkingsfeer van classificaties

5.1 Werkingsfeer van de Europese Richtlijn

De huidige Europese lijst met classificaties heeft een duidelijk afgebakende 'werkingsfeer'. Echter, als dit het enige formele instrument is om te beoordelen wat de risico's zijn van biologische agentia, dan ontstaat er onbedoeld een grijs gebied, waar eigenlijk geen instructies of voorschriften voor zijn. Dit zou als tekortkoming van de huidige lijst aangeduid kunnen worden. Het geeft op dit moment in ieder geval praktische problemen bij het vast stellen van nieuwe classificaties en bij het beoordelen van de risico's van biologische agentia in een breder verband.

'In overeenstemming met de werkingsfeer van de richtlijn worden alleen agentia waarvan bekend is dat zij bij de mens infectieziekten kunnen verwekken, in de lijst opgenomen. Biologische agentia die wel bij dieren en planten, maar voor zover bekend niet bij mensen ziekten kunnen verwekken, zijn niet opgenomen. Bij de opstelling van de lijst zijn ook genetisch gemodificeerde micro-organismen buiten beschouwing gelaten' [opmerking 1].

5.2 Zoönosen

Dierpathogenen kunnen voor de mens extra risico's met zich mee brengen, zowel bij gericht werken als bij niet-gericht werken. Een deel van deze biologische agentia kunnen namelijk ook op mensen worden overgedragen en ziekte veroorzaken. Deze zoönosen lijken in de tijd toe te nemen en het is daarom belangrijk om dit goed te monitoren en inzichtelijk te maken.²⁷ Uit het literatuuroverzicht van Woolhouse (2005) werd al duidelijk dat het merendeel (58%) van de 'emerging' pathogenen een dierlijke oorsprong heeft. Als biologische agentia ziekte kunnen veroorzaken bij mensen, dan horen ze op de lijst te staan, ongeacht hun oorsprong. Het is maar de vraag of dat altijd gebeurd is.

Bij bestudering van de meer recente bronnen blijkt dat een aantal zoönotische dierpathogenen inderdaad op de huidige Europese lijst ontbreken, zoals: *Anaplasma phagocytophila* en *Capnocytophaga canimorsus*. Deze en andere ontbrekende biologische agentia, zouden dus bij een eerst volgende revisie aan de lijst met classificaties toegevoegd moeten worden.

Verder is er wat voor te zeggen om alle beschikbare informatie over dierpathogenen en zoönosen, op de één of andere manier te koppelen aan de Europese lijst met classificaties van biologische agentia. Dan is het altijd inzichtelijk bij werkzaamheden met dierpathogenen, of er mogelijk extra risico's zijn voor mens en omgeving. Het RIVM heeft uitgebreide informatie over zoönosen op haar website staan.²⁸ Ook in internationaal verband zijn er richtlijnen,²⁹ als ook netwerken die zich exclusief richten op zoönosen

²⁷ <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330214002.pdf> "Emerging zoonoses: Early warning and surveillance in the Netherlands".

²⁸ http://www.rivm.nl/ziekdoodier/zoon_op_rlj.

²⁹ Richtlijn 97/22/EG van de Raad van 22 april 1997 tot wijziging van Richtlijn 92/117/EEG inzake maatregelen voor de bescherming tegen bepaalde zoönosen en bepaalde zoönose verwekkers bij dieren en in producten van dierlijke oorsprong ten einde door voedsel overgedragen infecties en vergiftigingen te voorkomen.

onderzoek,³⁰ waarvan bruikbare informatie kan worden verkregen als aanvulling op de huidige Europese lijst met classificaties.

5.3 Genetisch gemodificeerde micro-organismen

Hoewel in de definitie van biologische agentia ruimte gereserveerd is voor genetisch gemodificeerde micro-organismen (GGO's), is het opvallend dat uit de werkingssfeer van de Richtlijn blijkt, dat voor de huidige lijst met classificaties, GGO's buiten beschouwing zijn gelaten. Dit kan gezien worden als een conceptuele omissie in de Richtlijn.

De praktijk is dat bij experimenten en onderzoek ('gericht werken') met GGO's, de classificatie van het wildtype biologisch agens als uitgangspunt wordt gebruikt. In een uitgebreide risicoanalyse wordt dan gewogen of de classificatie moet worden opgeschaald of niet. Dit aan de hand van gastheer, donor- en vector-sequenties en overige manipulaties in het microbiologische laboratorium. Hieruit volgt welke minimale inperkingsmaatregelen er nodig zijn om veilig te kunnen werken voor mens en omgeving.

Het Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen (BGGO) hanteert een tweetal lijsten: 1) Een lijst met biologische agentia, die zeker niet pathogeen zijn voor mens, plant en dier; 2) Een lijst met pathogene micro-organismen en hun pathogeniciteitsklasse, zoals deze gebruikt worden bij de risicoanalyses voor ingeperkt gebruik (IG).³¹

Het valt op dat de classificatie van de wildtype biologische agentia voor genetische modificatie op de BGGO lijsten soms anders is dan de communautaire classificatie. Bijvoorbeeld: *Trypanosoma brucei gambiense* is categorie 2 in de Europese lijst, maar categorie 3 als startpunt voor genetische modificatie. Daarentegen zijn bijvoorbeeld Hepatitis C virus en *Plasmodium falciparum* categorie 2 volgens de GGO lijst, maar volgens de formele Europese lijst categorie 3. Dit laatste is strikt genomen natuurlijk niet toegestaan.

De Commissie Genetische Modificatie (COGEM) heeft in het verleden voor een aantal (wildtype) biologische agentia een advies uitgebracht met betrekking tot de classificatie.³² Dit hoofdzakelijk in verband met aanvragen voor ingeperkt gebruik (IG) en omdat in een aantal gevallen de classificaties ontbraken op de Europese lijst. Ook deze biologische agentia zouden in ieder geval bij de eerst volgende revisie aan de lijst met classificaties toegevoegd moeten worden.

Verder is het de vraag hoeveel genetische manipulatie getolereerd mag worden, voor dat er sprake is van een biologisch agens dat wat virulentie betreft, duidelijk afwijkt van het wildtype. Vanuit de GGO wetgeving is de verplichte risicoanalyse bij de vergunning aanvraag hiervoor een belangrijk instrument. Maar strikt genomen, zou een enkele punt mutatie, zonder dat deze invloed hoeft te hebben op de virulentie, kunnen betekenen dat men zich niet hoeft te houden aan de formele classificaties. In theorie kunnen er dus verschillende lijsten met classificaties ontstaan, in de praktijk zien we dit dus ook. Hoewel globaal gesproken het probleem niet heel groot lijkt. Er is dan ook wat voor te

³⁰ <http://www.medvetnet.org>. Med-Vet-Net is the European Network of Excellence, working for the prevention and control of zoonoses and food-borne diseases.

³¹ <http://bggo.rivm.nl/paginas/doc-ig.htm>; deze lijst is Appendix A behorend bij de Regeling GGO van juni 1998 en de Richtlijnen van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) bij de Regeling GGO.

³² <http://www.cogem.net/zoekenxNL.aspx?Pageid=1&loc=4&sStr=classificatie>.

zeggen om voor biologische agentia één gezaghebbende bron te hanteren met classificaties, genetisch gemodificeerd of niet.

5.4 Opportunistische pathogenen

'Bij het opstellen van de lijst is uitgegaan van de werking van de agentia op gezonde werknemers. Er is niet specifiek rekening gehouden met bijzondere effecten op personen met een eventuele verhoogde vatbaarheid als gevolg van bijvoorbeeld preëxistente ziekte, medicijngebruik, stoornissen van het immuunsysteem, zwangerschap of borstvoeding' [opmerking 2].

Niet alle biologische agentia zullen ziekte veroorzaken in gezonde mensen. Er zijn ook biologische agentia, die alleen een risico voor de gezondheid vormen, als de gastheer (tijdelijk) een verhoogde vatbaarheid hiervoor heeft. De Richtlijn stelt duidelijk dat biologische agentia alleen in de lijst staan, als ze een gevaar vormen voor gezonde werknemers. Er wordt met zgn. opportunistische pathogenen in de lijst dus geen rekening gehouden. Deze benadering introduceert mogelijk onbedoeld risico's voor het veilig werken met biologische agentia.

Uiteraard moet er bij de verplichte RI&E rekening gehouden worden met het verhoogde risico voor dergelijke werknemers. Er dienen dan eventueel aanvullende maatregelen getroffen te worden.

De scheidlijn tussen biologische agentia die altijd pathogeen zijn en agentia, die dat alleen zijn als de gastheer door omstandigheden een verhoogde vatbaarheid heeft, is niet altijd even duidelijk. Zo staan er op de huidige Europese lijst een aantal biologische agentia, zoals *Mycobacterium fortuitum*, waarvan we nu zouden moeten concluderen, dat het opportunistische pathogenen zijn, en die dus strikt genomen niet op de lijst thuis horen. Dit uitgangspunt is dus mogelijk niet geheel consequent doorgevoerd in de lijst.

Vanuit het AIDS onderzoek weten we dat opportunistische infecties optreden in de loop van een HIV-1 infectie, waarbij het immuun systeem progressief wordt ondermijnd. Hoewel geen absoluut fenomeen, lijkt het erop dat gevoeligheid voor bepaalde opportunistische infecties gerelateerd is aan het CD4 T cell aantal. Bij relatief hoge CD4 aantallen is er verhoogde vatbaarheid voor bijvoorbeeld tuberculose, Kaposi's sarcoma en orale candidiasis, terwijl bij extreem lage CD4 aantallen er verhoogde vatbaarheid optreedt voor bijvoorbeeld Cytomegalovirus infectie. Sommige opportunistische infecties kunnen dus optreden bij relatief gezonde mensen.

Hoewel er vaak organisatorische maatregelen getroffen worden, zoals medische keuring, vaccinatie, training en begeleiding, is dat natuurlijk geen absolute garantie voor de borging van de gezondheidsstatus van een werknemer. Onder invloed van bijvoorbeeld ziekte, stress, medicijngebruik, zwangerschap en andere factoren, zouden gezonde werknemers (tijdelijk) een verhoogde vatbaarheid kunnen hebben voor bepaalde opportunistische pathogenen, die normaliter dus geen gevaar vormen voor hun gezondheid. Het is daarom wellicht beter om zoveel mogelijk alle biologische agentia in de Europese lijst op te nemen, waarvan bekend is dat ze een infectieziekte bij de mens kunnen veroorzaken, ongeacht de immunestatus van de gastheer. Dit gegeven zou eventueel als extra annotatie aan de lijst toegevoegd kunnen worden.

Een uitstekend initiatief in dit opzicht is de website van de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP).³³ Hierop staat een opsomming van alle bekende humane parasieten. Zeker enkele tientallen parasieten staan niet op de Europese lijst, ook niet onder een verzamelaanduiding. Een groot aantal van de genoemde parasieten kan bij mensen voor komen, zonder dat ze medische klachten veroorzaken. Echter bij mensen met een verhoogde vatbaarheid, zouden sommige parasieten wel kunnen leiden tot ziekte.

5.5 Zwangerschap

In het Arbobesluit staat een aantal regels en voorschriften met betrekking tot zwangerschap. Ook dit is een conditie waarbij er mogelijk verhoogde vatbaarheid is voor bepaalde biologische agentia; in ieder geval is er een verhoogd risico voor het (ongeboren) kind, wanneer de (aanstaande) moeder door werkzaamheden blootgesteld zou worden aan pathogene biologische agentia. Zo worden er voor enkele biologische agentia specifieke 'arbeidsverboden' genoemd, zoals voor: *Toxoplasma* en Rubellavirus (AB, art. 4.109).

Hoewel met mogelijke zwangerschap rekening gehouden dient te worden in de verplichte risicobeoordeling, is er geen grondige inventarisatie gedaan van alle biologische agentia die op de lijst staan, of ze ook een verhoogd risico zouden kunnen zijn, tijdens en na de zwangerschap. Het RIVM heeft een themasite met waardevolle informatie over dit onderwerp³⁴ en verder zijn er verschillende relevante publicaties op dit gebied,³⁵ waarnaar verwezen zou kunnen worden. Er is wat voor te zeggen om ook dit gegeven als extra annotatie aan de lijst toe te voegen.

5.6 Niet-ziekteverwekkende biologische agentia

De werkingssfeer van de Europese lijst beperkt zich uitdrukkelijk tot biologische agentia die bij de mens infectieziekten kunnen veroorzaken (zie ook inleidende opmerking 1):

'Biologische agentia die niet in groep 2, 3, of 4 zijn ingedeeld, vallen niet automatisch onder groep 1. In het geval van biologische agentia, waarvan van meer dan één soort bekend is dat zij pathogeen zijn voor de mens, omvat de lijst die soorten die meestal worden aangetroffen bij ziektegevallen, en wordt vermeld dat andere soorten van dat geslacht ook op de gezondheid van invloed kunnen zijn. En ingeval een heel geslacht in de lijst is opgenomen, zijn de soorten en stammen waarvan bekend is dat zij niet pathogeen zijn, impliciet van de classificatie uitgesloten' [opmerking 3].

'De lidstaten zien erop toe dat alle bij de mens reeds geïsoleerde virussen die nog niet geëvalueerd en in Bijlage III van de richtlijn opgenomen zijn, minimaal in categorie 2 worden ingedeeld, behalve indien de lidstaten over het bewijs beschikken dat deze bij de mens geen ziekte kunnen veroorzaken' [opmerking 7].

³³ <http://www.parasitologie.nl/index.php?id=12> [NVP Parasieten factsheets: Humaan].

³⁴ <http://www.rivm.nl/cib/themas/Zwangerschap/zwangerschap-professional.jsp>.

³⁵ Stinis H.P.J. (2006). Zwangerschap, infectieziekten en werk. Tijdschr. Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde 14(9): 401-406.

Hier geldt duidelijk het bekende credo “afwezigheid van bewijs, is nog geen bewijs van afwezigheid”. Zolang dus niet onomstotelijk is vast gesteld, dat een bepaald biologisch agens geen ziekte kan verwekken in mensen, is zorgvuldigheid geboden. Zeker als er indirecte aanwijzingen zijn van verwante soorten of andere species, die wel duidelijk pathogeen zijn, moet er rekening gehouden worden met mogelijke pathogeniciteit. In dit geval wordt minimaal categorie 2 gehanteerd.

Hoewel gezegd wordt dat niet-ziekteverwekkende biologische agentia impliciet uitgesloten zijn van classificatie, klopt dit strikt genomen niet. Deze agentia krijgen volgens de definitie de laagste classificatie, namelijk risicogroep 1. Dit is echter een semantische kwestie. Het is beter om een lijst of een database te maken, waarin alle bekende biologische agentia zijn opgenomen, en dan aangeven of ze wel of niet ziekte kunnen veroorzaken bij de mens of dat dit onbekend is. Zo kunnen er geen misverstanden ontstaan.

Een goed voorbeeld is de al genoemde Bijlage I, van de Regeling GGO: “Gastheren (prokaryoten, gisten en schimmels), die geschikt zijn voor de vervaardiging van genetisch gemodificeerde organismen en die behoren tot groep I”.³⁶ Bureau GGO (BGGO) hanteert dit overzicht van biologische agentia, die zeker niet-pathogeen zijn voor mens, dier of plant. Deze biologische agentia kunnen dus zonder gevaar voor de medewerkers gebruikt worden. Uiteraard blijven de gebruikelijke hygiënische maatregelen gelden zoals eerder in dit Rapport genoemd.

5.7 Verzwakte stammen

‘In geval een stam verzwakt is of bekende virulentiegenen heeft verloren, zijn de uit de classificatie van de hoofdstam voortvloeiende beheersingsmaatregelen mogelijksterwijs niet noodzakelijk, afhankelijk van een nadere beoordeling van het risico op de arbeidsplaats. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer een dergelijke stam gebruikt wordt als een product of een deel van een product voor profylactische of therapeutische doeleinden’ [opmerking 4].

Er wordt hier gesuggereerd dat de classificatie van de verzwakte stam niet een andere classificatie krijgt dan de hoofdstam, die pathogeen is. Wanneer de definities voor classificatie strikt toegepast worden, dan zou meestal een lagere classificatie aangehouden kunnen worden. Het valt inderdaad op dat er in de lijst geen aparte vermelding is van levend verzwakte vaccins. Alleen Bacillus Calmette-Guérin (BCG) wordt apart genoemd. Dit vaccin is een verzwakte variant van het voor de mens pathogene *Mycobacterium bovis*, dat als vaccin tegen tuberculose wordt gebruikt. Soms zijn levend verzwakte vaccins niet het gevolg van natuurlijke selectie, maar van genetische manipulatie. Ook dan zal het een uitdaging zijn om in de context van de huidige lijst deze vaccin stammen te classificeren. In de Amerikaanse lijst worden echter wel een aantal vaccin stammen specifiek genoemd. Bijvoorbeeld een aantal virussen van categorie 3 en 4, die zodanig verzwakt zijn, dat er veilig op BSL2 niveau mee gewerkt kan worden (zie Tabel 3).

³⁶ <http://bggo.rivm.nl/paginas/doc-reg.htm>; de lijst behoort bij artikel 3 van de Regeling GGO. Bijlage I is gebaseerd op de lijst die door het Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie (IMMIP) in Bonn wordt bijgehouden.

Tabel 3. Levend verzwakte virale vaccins.

Virus	Vaccin stam	Categorie CDC lijst³⁷	Categorie Europese lijst
Chikungunyavirus	181/25	2	3
Junivirus	Candid #1	2	4
Rift Valley-koorts virus	MP-12	2	3
Venezolaanse paardenencefalomyelitis virus	TC83 & V3526	2	3
Gele koorts virus	17-D	2	3
Japanse B-encefalitis virus	14-14-2	2	3

5.8 Toxine producerende bacteriën

Van enkele bacteriën op de lijst is bekend dat ze toxines kunnen produceren, echter niet bij allemaal is dat aangegeven (zie Tabel 4). Het zijn vaak deze toxine producerende stammen die virulent zijn voor mensen, en dan de toxines in het bijzonder. Opvallend is dat volgens de definitie van biologische agentia, strikt genomen toxines hier niet onder vallen, omdat dit geen micro-organismen zijn, hoewel ze toxiciteit veroorzaken (AB art. 4.84, lid 2). Het is onduidelijk waarom sommige bacteriën in categorie 2 ingedeeld worden en sommige in categorie 3. Over het algemeen zijn er effectieve vaccins tegen de toxines en antibiotica tegen de betreffende bacteriën.

Tabel 4. Toxine producerende bacteriën.

Bacterie	Toxine	Classificatie
<i>Bordetella pertussis</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Clostridium tetani</i>	Ja	2
<i>Clostridium botulinum</i>	Ja	2
<i>Clostridium perfringens</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Clostridium difficile</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Ja	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Vibrio cholerae</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	2
<i>Bacillus anthracis</i>	Ja; niet op de lijst aangegeven	3
<i>Escherichia coli</i> (bijv. O157:H7)	Ja	3
<i>Shigella dysenteriae</i>	Ja	3

³⁷ BMBL, 5th Edition, Section VIII-F: Arboviruses and Related Zoonotic Viruses, Table 5. Vaccine Strains of BSL-3 and BSL-4 Viruses that May Be Handled as BSL-2.

5.9 Retrovirussen

Van de Retroviridae worden alleen HIV, SIV en HTLV genoemd in de lijst. Er bestaan echter vele retrovirussen, hoewel de meesten waarschijnlijk niet pathogeen zullen zijn voor de mens. Het is algemeen bekend dat retrovirussen tussen verschillende gastheren / species uitgewisseld kunnen worden.³⁸ Soms resulteert dit in een ernstige (fatale) ziekte – bijvoorbeeld bij een HIV-1 infectie: AIDS; soms ontwikkelt zich een asymptomatische infectie. Een risico vormen de van nature voorkomende retrovirussen (en andere pathogenen) bij laboratorium proefdieren, in het bijzonder die van non-humane primaten.³⁹ Retrovirussen zullen zich over het algemeen nestelen in het DNA van de nieuwe gastheer. Hoewel ze dus niet meteen voor klinische problemen hoeven te zorgen, blijft dit altijd een risico op de lange duur. Recombinatie, transactivatie na coinfectie met andere virussen en diverse andere mechanismen, zouden er voor kunnen zorgen dat endogene retrovirussen op enig moment wel ziekte kunnen veroorzaken. We constateren dat interacties tussen virussen en de mogelijke risico's hiervan, in de huidige lijst onvoldoende aan bod komen.

³⁸ J Denner 2007. Transspecies transmissions of retroviruses: new cases. *Virology*. 2007; 369:229-33.

³⁹ DG Baker. 1998. Natural Pathogens of Laboratory Mice, Rats, and Rabbits and Their Effects on Research. *Clin. Microbiol. Rev.* 11(2): 231-266.

6 Opstellen van nieuwe classificaties

6.1 Definities en weging van criteria

'De lidstaten stellen, in afwachting van een communautaire classificatie, aan de hand van de definities in artikel 2, tweede alinea, punten 2, 3 en 4, een classificatie op van de biologische agentia die een gevaar voor de gezondheid van de mens inhouden of kunnen inhouden (groepen 2, 3 en 4)'
(2000/54/EG, Art. 18, lid 2).

Indien er gericht gewerkt wordt met biologische agentia, moet er altijd de verplichte risico-inventarisatie en -evaluatie (RIEBA) uitgevoerd worden. Indien er voor bepaalde biologische agentia geen formele classificatie bestaat, dan hebben de lidstaten (*lees in dit verband werkgevers*) dus een eigen verplichting, om een tijdelijke classificatie te bepalen aan de hand van de definities in artikel 2. De categorie indeling bepaald dan welke beheersingsmaatregelen er getroffen moeten worden. Hoe hoger het gezondheidsrisico, hoe uitgebreider de maatregelen zullen zijn om veilig te kunnen werken.

Classificatie in het kader van de Richtlijn richt zich echter alleen op humane pathogenen, dus niet op niet-ziekteverwekkende biologische agentia, dier of plantpathogenen, genetisch gemodificeerde micro-organismen, of opportunistische pathogenen. Zoals eerder opgemerkt, heeft deze benadering beperkingen en brengt het onbedoeld risico's met zich mee. Verder kent het strikt hanteren van de formele definities voor classificatie, ook een aantal uitdagingen (zie hieronder).

Zo zijn de definities in de Richtlijn niet éénduidig. De individuele factoren, en hun uiteindelijke bijdrage (wegin) in de classificatie zijn niet geheel duidelijk en in de praktijk ook vaak lastig te kwantificeren. De toegestane uitzonderingen worden niet altijd benoemd. En zijn er in de praktijk meer situaties denkbaar, dan strikt genomen rekening mee gehouden wordt bij de huidige definities voor classificatie.

6.2 Inleidende opmerkingen

De inleidende opmerkingen van Bijlage III van de Richtlijn geven verder de 'werkingsfeer' aan van de communautaire classificaties. Deze kunnen in principe dus ook helpen bij het bepalen van voorlopige classificaties.

6.3 De huidige lijst als voorbeeld

Tenslotte zou bestudering van de huidige lijst met classificaties inzicht kunnen geven in hoe de definities toegepast zouden moeten worden. Er moet hierbij echter opgemerkt worden, dat bij geen van de classificaties in de Richtlijn, een onderbouwing of toelichting is gegeven. Dat is een belangrijke tekortkoming, die aanleiding kan zijn tot giswerk, wat betreft het bepalen van voorlopige classificaties.

6.4 Virulentie is doorslaggevend voor classificatie

De definities voor classificatie bevatten de volgende factoren (zie ook Tabel 2):

- 1) Een inschatting van het vermogen van biologische agentia om in gezonde werknemers ziekte te kunnen veroorzaken (*virulentie*).
- 2) Een inschatting van de besmettelijkheid, met andere woorden het vermogen om zich onder de bevolking te kunnen verspreiden (*transmissie*).
- 3) En informatie of er wel of niet effectieve profylaxe of therapie beschikbaar is (*behandeling*).

Een algemene stelregel lijkt te zijn, dat het aandeel van virulentie in de definities voor classificatie, zwaarder weegt dan het aandeel van transmissie. Bijvoorbeeld het Ebolavirus, hoewel uitermate virulent, is niet zo besmettelijk, in de zin van dat het een gevaar vormt voor de gehele bevolking. Op basis van transmissie zou het Ebolavirus dus ingeschaald moeten worden in categorie 2 of 3. Dat het Ebolavirus in de lijst ingeschaald is in categorie 4, is het gevolg van de beoordeling van de virulentie en vanwege het feit dat er nog geen effectieve profylaxe of therapie beschikbaar is.

De seizoensgebonden griepvirussen vallen in categorie 2, wegens het relatief milde ziektebeeld dat ze over het algemeen veroorzaken. Echter, gebaseerd op het gemak waarmee dit soort virussen zich onder de bevolking verspreiden, zou de indeling categorie 3 moeten zijn. Dat Influenzavirussen in categorie 2 zijn ingeschaald heeft dus wederom te maken met virulentie, en niet, of in mindere mate met transmissie.

6.5 Beperkt besmettingsrisico

'Bepaalde in groep 3 ingedeelde en in de bijgevoegde lijst met een dubbele asterisk aangeduide biologische agentia kunnen voor de werknemers een beperkt besmettingsrisico opleveren, omdat zij normaal niet via de lucht besmettelijk zijn. De lidstaten evalueren de op deze biologische agentia toe te passen beheersingsmaatregelen met in achtneming van de aard van de betrokken specifieke activiteiten en de hoeveelheid van het betrokken agens, ten einde te bepalen of in bijzondere gevallen van bepaalde dezer maatregelen kan worden afgezien' [opmerking 8].

Sommige biologische agentia uit categorie 3 brengen voor werknemers slechts een beperkt besmettingsrisico met zich mee. De reden hiervan is dat ze normaal gesproken niet via de lucht worden overgedragen (bijv. *Salmonella* Typhi en HIV-1) of bij afwezigheid van een vector in het laboratorium (bijv. *Plasmodium falciparum*). Het gaat om 36 biologische agentia uit de Europese lijst: 8 bacteriën, 21 virussen en 7 parasieten, en geen van de schimmels en gisten. De lidstaten (lees in dit verband dus werkgevers) mogen zelf bepalen of van de vereiste beheersingsmaatregelen kan worden afgeweken (met inachtneming van de aard van de werkzaamheden, de hoeveelheid van het agens en overige risico's). Maar de classificatie zelf wordt niet bijgesteld in dit geval.

6.6 Parasieten

'De voorschriften inzake beheersingsmaatregelen die uit de classificatie van parasieten voortvloeien, hebben uitsluitend betrekking op de verschillende voor de mens op de arbeidsplaats infectieuze stadia in de levenscyclus van de parasiet' [opmerking 9].

Net als bij het vorige punt, bestaat er een vergelijkbare situatie voor een aantal parasieten. Hier wordt opgemerkt dat de beheersingsmaatregelen, die uit de classificatie voortvloeien, alleen betrekking hebben op de verschillende voor de mens op de arbeidsplaats infectieuze stadia in de levenscyclus van de parasiet.

In beide voorgaande voorbeelden blijkt dus, dat de individuele beheersingsmaatregelen bijgesteld mogen worden, als het besmettingsrisico voor de werknemer minder is, maar niet de formele classificaties zelf. Dit suggereert wederom dat virulentie zwaarder weegt in de definities voor classificatie, dan de overige factoren, zoals transmissie en behandeling.

6.7 Effectieve behandeling

De beschikbaarheid van een effectieve behandeling, en ook resistentie tegen antimicrobiële middelen, tellen nauwelijks mee in de uiteindelijke classificatie van biologische agentia, hoewel volgens de definities dat wel het geval zou moeten zijn.

In 1980 heeft de WHO verklaard dat het Pokkenvirus wereldwijd was uitgeroeid; het Pokkenvaccin heeft daarbij een grote rol gespeeld. Als we de definities toepassen, dan zou het Pokkenvirus, dat in ca. 30% van de gevallen een fatale infectie veroorzaakt, in categorie 3 of 4 terecht komen. Aangezien er een effectief vaccin is, zou de classificatie categorie 3 moeten zijn. Nu het Pokkenvirus is uitgeroeid en er niet meer gevaccineerd wordt, is het Pokkenvirus echter ingeschaald in categorie 4. Hetzelfde zal naar verwachting gebeuren met het Poliovirus, dat nu ingeschaald is in categorie 2, maar na uitroeien vermoedelijk in categorie 3 terecht zal komen. Voor dit soort biologische agentia in uitzonderlijke situaties, is in de huidige definities dus eigenlijk geen voorziening getroffen.

Het beschikbaar komen van effectieve profylaxe of therapie zou volgens de definities in de Richtlijn automatisch moeten leiden tot het bijstellen van de classificatie. In de praktijk zal dit naar verwachting niet snel gebeuren voor de hoog-risico pathogenen. Bijvoorbeeld, vaccins tegen een aantal Hemorragische koorts virussen (VHF's) uit categorie 4 zijn binnen handbereik (zie ook Tabel 4). Vaccinatie verandert op zich echter niets aan de intrinsieke virulentie van deze biologische agentia. Gezien de fatale afloop in een groot aantal gevallen van infecties met hoog-risico biologische agentia, zal de inperking vermoedelijk op het hoogste niveau gehandhaafd blijven.

6.8 Resistentie

Ook een verandering in resistentie tegen antimicrobiële middelen zou volgens de definities in de Richtlijn moeten leiden tot het herzien van de classificaties. Strikt genomen zou dat voor multi-drug en 'Extensively' resistente biologische agentia (bijv. MDR- en XDR-TB) betekenen, dat ze hoger ingeschaald zouden moeten worden. Echter, het huidige inzicht is dat het ontwikkelen van resistentie, niet per sé iets verandert aan de virulentie van biologische agentia. Eerder het tegenovergestelde: het ontwikkelen van antibiotica resistentie gaat meestal ten koste gaan van de 'fitness' van het biologische agens en de virulentie. Resistentie heeft dus een effect op de uitkomst van de infectie en de mogelijkheden van behandeling, maar niet op de ernst van de ziekte.

De conclusie is dus dat op grond van het ziektebeeld en dus virulentie, biologische agentia worden ingedeeld in een bepaalde categorie. De overige criteria (transmissie en behandeling), omstandigheden en handelingen bepalen dan de aanvullende beheersingsmaatregelen.

6.9 Link met beheersingsmaatregelen

Hoewel het classificatiemodel in de basis een hulpmiddel is om te bepalen welke beheersingsmaatregelen er vereist zijn, zitten er best wat haken en ogen aan het gebruik ervan.

Dat de formele classificatie in categorie 1 tot 4 "automatisch" leidt tot de corresponderende beheersingsniveaus BSL1 tot 4, lijkt een eenvoudig model: Hoe groter het risico, hoe uitgebreider de maatregelen. De constatering is echter, dat dit alleen bruikbaar is in de praktijk, als de koppeling tussen risico's en maatregelen alleen dient als vertrekpunt voor het uiteindelijke pakket van inperkingsmaatregelen en niet zonder meer zo hoeft te worden toegepast.

Als we bijvoorbeeld kijken naar de definities voor categorie 2 en 3, dan valt op dat het verschil voornamelijk zit in de mate van virulentie en de kans op verspreiding onder de bevolking. Echter, de verschillen tussen BSL2 en BSL3 laboratorium voorzieningen zitten vooral in de uitvoering van fysieke of technische inperkingsmaatregelen (zie Bijlage V van de Richtlijn). Deze zijn zonder uitzondering gericht op het voorkomen van verspreiding naar buiten (bijvoorbeeld een HEPA filter op de luchtafvoer). Dus maatregelen ter bescherming van mens en omgeving buiten het laboratorium.

De meer organisatorische maatregelen, zoals veilige procedures en technieken, vaccinatie, training en het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, kunnen op ieder niveau ingezet worden en zijn daarmee niet per sé onderscheidend. Er is dus wat voor te zeggen om microbiologische laboratoria, waar gewerkt wordt met pathogene biologische agentia, die luchtverdraagbaar zijn, altijd op BSL3 uit te voeren. En de werkzaamheden met deze agentia te verrichten in een Bioveiligheidskabinet ('flowkast').

6.10 Onbekend besmettingsrisico

Indien het te beoordelen biologische agens niet duidelijk in één van de in artikel 2, tweede alinea, gedefinieerde groepen kan worden ingedeeld, moet het onder de alternatieven worden ingedeeld in de groep met het hoogste risico (Art. 18, lid 3).

Het is moeilijk voor te stellen dat deze instructie haalbaar is tijdens uitbraken met hoog-risico pathogenen. Ook wanneer het een (nieuw) biologisch agens betreft, waarvan het gedrag en de eigenschappen nog onvoldoende bekend zijn, lijkt dit niet een haalbare kaart. Het betekent namelijk dat de beheersingsmaatregelen op het hoogste niveau, dus BSL4 gehanteerd moeten worden. Bij een uitbraak op grote schaal is dat niet mogelijk, vanwege de beperkte beschikbaarheid van dit soort high containment labfaciliteiten.

Deze situatie deed zich voor in 2009, bij de pandemie met het nieuwe Influenza virus A(H1N1). Aanvankelijk was er onduidelijkheid over de virulentie van het virus. De eerste berichten waren zeer verontrustend en deden denken aan eerdere griep pandemieën zoals de Spaanse griep uit de jaren 1918-1919, welke

ook veroorzaakt werd door een A(H1N1) stam. Eerst werd er onder BSL3 condities gewerkt, later werd er ook (voornamelijk diagnostisch) labwerk toegestaan op BSL2 niveau.

Het is dat dit griepvirus viel onder de verzamelaanduiding "Influenzavirus type A", die in de Europese lijst ingedeeld is onder categorie 2, maar anders hadden de werkzaamheden formeel op BSL4 niveau uitgevoerd moeten worden. Hetzelfde geldt voor de uitbraak met SARS Coronavirus, dat in 2003 voor een uitbraak zorgde. Het diagnostische labwerk werd ook op BSL3 niveau uitgevoerd.

Concluderend is er dus wat te zeggen voor één gezaghebbende nationale of Europese lijst of database, voor zowel werkzaamheden met wildtype biologische agentia als met GGO's. Waarbij er informatie verzameld is over zowel humane pathogenen en apathogenen, inclusief opportunistische pathogenen, plus bekende dier en -plant pathogenen met een potentieel gezondheidsrisico voor mensen.

Ook de directe link met beheersingsniveaus moet genuanceerd worden, want in de praktijk functioneert dat niet optimaal. Beter kan gekeken worden naar de risico's en daar de maatregelen op af stemmen. Dus bij werkzaamheden met luchtverdraagbare pathogenen, behoren maatregelen die dit voorkomen of verminderen. Voor agentia die op een andere manier worden overgedragen horen weer andere passende maatregelen. Laboratorium dient een basis uitrusting te hebben en aanvullende apparatuur en voorzieningen afhankelijk van de risico's, het agens en de handelingen. De beheersingsniveaus (BSL's) zijn dan een vertrekpunt, een minimum vereiste.

7 Risico management

Risicomanagement bestaat uit een risico-inventarisatie en -evaluatie (RI&E) en het beheersen van de risico's door doeltreffende maatregelen. Zoals eerder gezegd zijn de classificaties een hulpmiddel om relatief snel te bepalen wat de gezondheidsrisico's zijn van het werken met biologische agentia. Zodra de classificatie vast staat is ook duidelijk welke maatregelen er minimaal vereist zijn om veilig te kunnen werken. In de praktijk zal er echter ook behoefte aan zijn, om naast de classificatie (als die beschikbaar is) zoveel mogelijk informatie van het betreffende biologische agens paraat te hebben. Verder is er meer en meer behoefte aan effectieve maatregelen, die zowel gestandaardiseerd als op maat gesneden zijn, en vooral *'evidence-based'*, en dus (semi)-wetenschappelijk onderbouwd zijn.

7.1 Factsheets of informatiebladen

Idealiter is er voor ieder biologisch agens een centraal dossier, waarin op gestandaardiseerde en systematische wijze, liefst met zo veel mogelijk kwantitatieve data, de benodigde informatie bijeen gebracht is, om zo een objectieve en wetenschappelijk (*'evidence-based'*) onderbouwde risico-inschatting te kunnen doen. De praktijk laat zien dat niet altijd het geval is.

Op de website van het Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het RIVM, staan voor een groot aantal infectieziekten en biologische agentia, richtlijnen, draaiboeken, en andere relevante informatie.⁴⁰ Online zijn er verschillende voorbeelden te vinden van gestandaardiseerde veiligheidsinformatiebladen (*'factsheets'*). Dit zijn uitstekende bronnen, aan de hand waarvan een goede risico-inschatting gedaan kan worden. Zo heeft de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP) op haar website⁴¹ een verzameling van factsheets gepubliceerd van zowel humane (pathogene) parasieten als veterinaire parasieten. Ook de Material Safety Data Sheets (MSDS) for Infectious Substances van de Public Health Agency of Canada (PHAC),⁴² zijn een subliem voorbeeld van hoe de relevante informatie in een handzaam document verzameld kan worden.

In deze factsheets is informatie verzameld over biologische agentia, de gezondheidsrisico's en medische aspecten (incl. diagnostiek en behandeling), besmettelijkheid en transmissie (incl. vectoren en zoönosen), specifieke laboratorium gevaren, risicohandelingen en gevoeligheid voor antimicrobiële middelen en biociden (ontsmettingsmiddelen). In combinatie met een inventarisatie van de risico's van de handelingen met biologische agentia en zaken als hoeveelheid agens, duur, frequentie van mogelijke blootstelling, is er zo een goede inschatting te maken van de risico's van het werken met biologische agentia.

⁴⁰ <http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten>.

⁴¹ <http://www.parasitologie.nl/index.php?id=12>.

⁴² <http://www.phac-aspc.gc.ca/msds-ftss>.

7.2 Risicobeheersing

De volgende stap na de risico-inventarisatie is het verwerken van de beschikbare data en een evaluatie van de risico's om de meest effectieve beheersingsmaatregelen te bepalen. Dit proces is meestal niet kwantitatief, eerder enigszins intuïtief en subjectief. Er kan wat dat betreft nog duidelijk wat verbeterd worden door een meer gestructureerde aanpak.

In dat verband is het volgende relevant om te noemen: Ten eerste, naar aanleiding van de wetgeving op het gebied van biologische agentia is er in het jaar 2000 een stappenplan ontwikkeld, voor het inventariseren en evalueren van risico's met betrekking tot biologische agentia (RIEBA) in de gezondheidszorg, in het bijzonder binnen ziekenhuizen.⁴³ Dit was een initiatief van de vakgroep Veiligheidskundigen in de Gezondheidszorg (VIG) van de Nederlandse Vereniging voor Veiligheidskunde (NVVK) en de contactgroep Gezondheidszorg van de Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVvA). Verder is er ook bruikbare informatie beschikbaar uit andere Arbo-Informatiebladen op het gebied van risicobeoordeling, die wellicht bruikbaar is in de context van biologische agentia.⁴⁴

Een meer gestandaardiseerde manier om op een systematische en reproduceerbare wijze de relatieve risico's in kaart brengen is recent ontwikkeld door Sandia National Laboratories.⁴⁵ Dit model leidt tot een meer objectieve en semi-kwantitatieve inschatting van de risico's van blootstelling aan biologische agentia. De bijdrage van de verschillende risicofactoren, de scoring en weging ervan, is onder andere tot stand gekomen door internationale expertise op het gebied van Biosafety. De constatering is dat classificatie alleen echt zin heeft als deze in multidisciplinair verband tot stand komt en onafhankelijk getoetst kan worden.

7.3 Diagnostiek

Integraal onderdeel van het risicomangement van biologische agentia is het kunnen uitvoeren van laboratoriumdiagnostiek. Zowel voor patiënten in de reguliere infectieziektebestrijding in Nederland, als bij uitbraken van (nieuwe) infectieziekten wordt laboratorium diagnostiek ingezet. Het is ook van essentieel belang voor de medewerkers die werken met biologische agentia. Vooral bij werkzaamheden met hoog-risico pathogenen is er meer nadrukkelijke medische begeleiding van de medewerkers. Bij laboratorium incidenten met blootstelling (bijv. prikaccidenten) of zogenaamde stille infecties, waarbij de medewerker zich pas na verloop van tijd ziek meldt (zonder aanwijsbaar incident), is het van belang om vast te kunnen stellen of er ook daadwerkelijk besmetting of infectie heeft plaats gevonden gerelateerd aan de laboratorium werkzaamheden met biologische agentia.

⁴³ Zie AI-9 "Biologische Agentia", Hoofdstuk 6: Risico-inventarisatie en -evaluatie (RIE). Paragraaf 6.4: Deskundig oordeel over de gezondheidsrisico's. En een paar uitgewerkte voorbeelden van de RIEBA methode in de Rapportage van Tauw bv. over "Biologische agentia binnen de schoonmaak- en reinigingsbranche en de linnenverhuur- wasserij- en textielreinigersbranche", 13 juni, 2003.

⁴⁴ Zie AI-45 "Risicobeheersing: taakrisicoanalyse, persoonlijke risicoanalyse, werkvergunningstelsel" <http://sdukennisportaal.rijksweb.nl/arbozone/11416/risicobeheersing-taakrisicoanalyse-persoonlijke-risicoanalyse-werkvergunningstelsel>.

⁴⁵ <http://www.sandia.gov/ram/BIORAM.htm>, BIO-RAM, Risk Assessment Methodology for Biological Facility Risk Assessment Methodology, Sandia National Laboratories.

In 2007 heeft het RIVM in kaart gebracht welke microbiologische laboratoria in Nederland diagnostiek kunnen verzorgen van bepaalde biologische agentia. Deze zgn. "Pathogenennota" bevat een inventarisatie van wie wat waar doet op het gebied van de laboratoriumdiagnostiek van infectieziekten.⁴⁶ Hoewel primair bedoeld voor de reguliere laboratorium diagnostiek in het kader van infectieziektebestrijding, is deze bron ook erg waardevol in het risicomanagement van gericht werken met biologische agentia.

⁴⁶ Katchaki J, Kortbeek LM, Notermans DW (2008); Een inventarisatie van laboratoriumdiagnostiek van volksgezondheid-relevante micro-organismen. Update 2007. RIVM rapport 230071001.

8 Procedures voor classificeren

Zoals gezegd: Bijlage III van de Richtlijn is de enige gezaghebbende lijst met classificaties in Nederland. Indien er gericht gewerkt wordt met pathogene biologische agentia en voor zover er geen formele classificatie beschikbaar is, moeten de lidstaten / werkgevers dit zelf verzorgen.

8.1 Deskundige opinie en stand van de wetenschap

Recent heeft de COGEM een aantal projecten gestart, waarbij op meer systematische wijze de classificaties van bacteriën, gisten en schimmels, virussen en parasieten in kaart worden gebracht. De beschikbare internationale lijsten met classificaties worden naast de Europese lijst gelegd en de 2 lijsten die de COGEM en Bureau GGO al hanteren. Tijdens het schrijven van dit Rapport zijn de resultaten van deze projecten gepubliceerd op de website van de COGEM. Met de afronding van deze projecten is er in Nederland een uitstekende database met classificaties, die de huidige stand van de kennis reflecteert, als wel een deskundige consensus opinie over de classificaties van biologische agentia.⁴⁷

8.2 Classificatie tijdens een uitbraak

Een uitbraak van een nieuwe infectieziekte, met een biologisch agens welke geen communautaire classificatie heeft, is een bijzondere situatie. Vooral bij gericht werken zal de werkgever een voorlopige classificatie moeten opstellen als onderdeel van de verplichte risico-inventarisatie en -evaluatie, zodat effectieve beschermingsmaatregelen getroffen kunnen worden.

Bij een dreigende epidemie kan het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), van het RIVM, een multidisciplinaire groep deskundigen bijeenroepen: het Outbreak Management Team (OMT), waarvan het CIb de voorzitter is. De taak van het OMT is om de minister van VWS professioneel advies te geven over de aanpak van de infectieziektebestrijding. Het CIb adviseert de minister niet direct, maar via het Bestuurlijk Afstemmingsoverleg (BAO), dat per keer in aansluiting op het OMT georganiseerd wordt. Het OMT zou als vast onderdeel op de agenda kunnen zetten de classificatie van het biologische agens tijdens de uitbraak. De relevante deskundigen zitten namelijk allemaal aan tafel, inclusief de voorzitter van het Arbo Management Team. Een Bioveiligheidsfunctionaris (BVF) kan desnoods uitgenodigd worden om samen met de (arts)microbiologen een classificatie uit te werken en voor te stellen. Deze classificatie is dan een deskundig oordeel, niet een formele classificatie, zoals die op de Europese lijst staan. Het is wel een classificatie die werkgevers kan helpen bij de eigen risico-inschatting van de werkzaamheden met een nieuwe biologisch agens. Het zou 'elegant' zijn als de verschillende beroepsgroepen van (medisch) microbiologen,⁴⁸ het advies van het OMT onderschrijven, om een zo breed

⁴⁷ Classificatie van 1) Gisten en Schimmels, 2) Bacteriën en 3) Parasieten (resp.):

1) www.cogem.net/index.cfm/nl/publicaties/publicatie/classificatie-humaan-en-dierpathogene-fungi

2) [../publicatie/advies-classificatie-apathogene-bacterien](http://publicatie/advies-classificatie-apathogene-bacterien) en [../publicatie/classificatie-pathogene-bacterien](http://publicatie/classificatie-pathogene-bacterien)

3) [../publicaties/publicatie/advies-classificatie-humaan-en-dierpathogene-parasieten](http://publicaties/publicatie/advies-classificatie-humaan-en-dierpathogene-parasieten)

(Nb. *Het is thans onduidelijk of de classificaties van humane pathogene virussen ook herzien zal worden*).

⁴⁸ NVvM: http://www.nvvm-online.nl/modules/nvvm_classification; NVVM: <http://www.nvmm.nl>; NVP: <http://www.parasitologie.nl>

draagvlak te krijgen, maar uiteindelijk blijft het de verantwoordelijkheid van de individuele werkgever om dit advies over te nemen of niet.

Als na (of tijdens) een uitbraak er de noodzaak ontstaat om de classificatie te herzien, dan ligt het voor de hand om dezelfde groep deskundigen te raadplegen, die ook in het OMT hebben deelgenomen aan de eerdere discussie over de classificatie.

Het voorstel is om het advies van het OMT met betrekking tot classificatie van een nieuw (emerging), biologisch agens, bijvoorbeeld te publiceren op de websites van het CIb en de NVvM en eventueel te verspreiden via LabInf@ct.⁴⁹ Hiermee worden vooral de beroepsgroepen bereikt, die betrokken zijn bij de infectieziektebestrijding in Nederland. Tevens zou er ook naar wegen gezocht moeten worden om de werkgevers in andere branches te informeren en te ondersteunen, vooral in situaties waarbij mogelijke blootstelling kan optreden bij niet-gericht werken met het betreffende biologische agens (bijv. via de website van het RIVM Centrum Gezond Leven, Loketgezondleven.nl of via de nieuwsbrief Arbo-Inf@ct).⁵⁰

Samenvattend, bij biologische agentia zonder communautaire classificatie moet de werkgever dus zelf een voorlopige indeling maken. Om de kwaliteit van dit proces te verbeteren en de werkgever te ondersteunen zou er een nationale database opgezet moeten worden met alle beschikbare informatie over biologische agentia. De relevante informatie zou overzichtelijk georganiseerd moeten worden in gestandaardiseerde factsheets. De risicoanalyse zou ook meer gestructureerd moeten worden, door middel van een objectieve methode, bij voorkeur kwantitatief, waarbij de verschillende risicofactoren gescoord en gewogen worden. En tenslotte, de beheersingsmaatregelen zouden 'evidence-based' moeten zijn, met een duidelijke toelichting waarom ze nodig zijn en wat het beoogde doel is.⁵¹

8.3 Procedure voor het aanpassen van formele classificaties

'De zuiver technische aanpassingen van de bijlagen in verband met de technische vooruitgang, de ontwikkeling van internationale regelingen of specificaties en de nieuwe kennis op het gebied van biologische agentia worden vastgesteld volgens de procedure van artikel 17 van Richtlijn 89/391/EEG' (2000/54/EG, Art. 19).

De Europese lijst met communautaire classificaties van biologische agentia, kan alleen herzien worden via een formele procedure waarbij de Europese Commissie zich laat bijstaan door een Comité bestaande uit vertegenwoordigers van alle lidstaten en voorgezeten door een vertegenwoordiger van de Commissie.

Het laat zich raden, dat het aanpassen, herzien en uitbreiden van Bijlage III van de Richtlijn, naar verwachting een aanzienlijke inspanning zal vergen van alle betrokken lidstaten. Ook het eventueel herzien van de gebruikte definities voor classificatie en overige aanwijzingen voor het opstellen van de lijst

⁴⁹ De berichtenservice Labinf@ct is onderdeel van Inf@ct en is bedoeld voor artsenmicrobioloog, klinisch werkzame virologen en moleculair biologen verbonden aan een medisch microbiologisch laboratorium.

⁵⁰ <http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten>.

⁵¹ Kimman TG, Smit E, Klein MR. Evidence-based biosafety: a review of the principles and effectiveness of microbiological containment measures. Clin Microbiol Rev. 2008; 21:403-25.

("werkingsfeer van de Richtlijn"), zal een langdurige kwestie worden. Het dilemma van een lijst is, dat het altijd een momentopname is. Wanneer de lijst met classificaties vast gesteld wordt, is deze per definitie al weer achterhaald.

Een aanbeveling is om de bijlagen los te koppelen van de Richtlijn, zodat het mogelijk wordt om deze op een meer frequente basis te onderhouden. Hiermee wordt tegemoet gekomen aan de intentie van de Richtlijn, namelijk dat de lijst met classificaties, altijd een weerspiegeling is van de huidige kennis en de stand van de wetenschap. Er zijn voldoende online en interactieve mogelijkheden om een centrale database op te zetten met informatie over biologische agentia, inclusief de actuele classificaties. Het beheren van een dergelijke informatiebron zou bijvoorbeeld neergelegd kunnen worden bij een organisatie als ECDC, het European Centre of Disease Prevention and Control,⁵² of EU-OSHA, het Europese Agentschap voor Veiligheid en Gezondheid op het Werk in Bilbao (Spanje).⁵³

⁵² ECDC: <http://www.ecdc.europa.eu>

⁵³ EU-OSHA: <http://osha.europa.eu/nl>.

Bijlage

Bijlage III "Communautaire Classificatie" (Artikel 2, tweede alinea, en artikel 18) van Europese Richtlijn 2000/54/EG met *Inleidende opmerkingen* en classificaties van bacteriën, virussen, parasieten, schimmels en gisten.

BIJLAGE III

COMMUNAUTAIRE CLASSIFICATIE

(Artikel 2, tweede alinea, en artikel 18)

INLEIDENDE OPMERKINGEN

1. Overeenkomstig de werkingssfeer van de richtlijn worden alleen agentia waarvan bekend is dat zij bij de mens infectieziekten kunnen verwekken, in de lijst opgenomen.

Waar van toepassing zijn ook indicaties van mogelijke toxische en allergene eigenschappen van deze agentia gegeven.

Agentia die wel bij dieren en planten, maar voorzover bekend niet bij mensen ziekten kunnen verwekken, zijn niet opgenomen.

Bij de opstelling van de onderhavige lijst van geclassificeerde biologische agentia zijn genetisch gemodificeerde micro-organismen buiten beschouwing gelaten.

2. Bij het opstellen van de lijst is uitgegaan van de werking van de agentia op gezonde werknemers.

Er is niet specifiek rekening gehouden met bijzondere effecten op personen met een eventuele verhoogde vatbaarheid als gevolg van bijvoorbeeld preëxistente ziekte, medicijngebruik, stoornissen van het immuunsysteem, zwangerschap of borstvoeding.

Ook met het verhoogde risico voor dergelijke werknemers dient bij de in deze richtlijn voorgeschreven risicobeoordeling rekening te worden gehouden.

In het kader van bepaalde industriële processen, bepaalde laboratoriumwerkzaamheden of bepaalde activiteiten in dierenverblijven die een blootstelling van de werknemers aan biologische agentia van groep 3 of 4 inhouden of kunnen inhouden, moeten technische preventiemaatregelen overeenkomstig het bepaalde in artikel 16 van deze richtlijn worden opgesteld.

3. Biologische agentia die niet in groep 2, 3 of 4 zijn ingedeeld, vallen niet automatisch onder groep 1.

In het geval van agentia waarvan van meer dan één soort bekend is dat zij pathogeen zijn voor de mens, omvat de lijst die soorten die meestal worden aangetroffen bij ziektegevallen, en wordt vermeld dat andere soorten van dat geslacht ook op de gezondheid van invloed kunnen zijn.

Indien een heel geslacht in de lijst is opgenomen, zijn de soorten en stammen waarvan bekend is dat zij niet pathogeen zijn, impliciet van de classificatie uitgesloten.

4. Ingeval een stam verzwakt is of bekende virulentiegenen heeft verloren, zijn de uit de classificatie van de hoofdstam voortvloeiende beheersingsmaatregelen mogelijkerwijs niet noodzakelijk, afhankelijk van een nadere beoordeling van het risico op de arbeidsplaats.

Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer een dergelijke stam gebruikt wordt als een product of deel van een product voor profylactische of therapeutische doeleinden.

5. De in deze classificatie voor de agentia gehanteerde nomenclatuur is in overeenstemming met de meest recente internationale conventies inzake de taxonomie en nomenclatuur van de agentia ten tijde van de samenstelling van de lijst.

6. Deze lijst van geclassificeerde biologische agentia is in overeenstemming met de stand van de kennis ten tijde van de opstelling ervan.

De lijst wordt bijgewerkt zodra deze daarmee niet meer in overeenstemming is.

7. De lidstaten zien erop toe dat alle bij de mens reeds geïsoleerde virussen die nog niet geëvalueerd en in deze bijlage opgenomen zijn, minimaal in groep 2 worden ingedeeld, behalve indien de lidstaten over het bewijs beschikken dat deze bij de mens geen ziekte kunnen veroorzaken.

8. Bepaalde in groep 3 ingedeelde en in de bijgevoegde lijst met een dubbele asterisk aangeduide biologische agentia kunnen voor de werknemers een beperkt besmettingsrisico opleveren, omdat zij normaal niet via de lucht besmettelijk zijn.

De lidstaten evalueren de op deze biologische agentia toe te passen beheersingsmaatregelen met inachtneming van de aard van de betrokken specifieke activiteiten en de hoeveelheid van het betrokken agens, teneinde te bepalen of in bijzondere gevallen van bepaalde dezer maatregelen kan worden afgezien.

9. De voorschriften inzake beheersingsmaatregelen die uit de classificatie van parasieten voortvloeien, hebben uitsluitend betrekking op de verschillende voor de mens op de arbeidsplaats infectieuze stadia in de levenscyclus van de parasiet.
10. Voorts bevat deze lijst afzonderlijke aanwijzingen wanneer biologische agentia allergische of toxische reacties kunnen veroorzaken, wanneer een doeltreffend vaccin beschikbaar is en wanneer de lijst van de aan het agens blootgestelde werknemers langer dan tien jaar dient te worden bewaard.

Deze aanwijzingen zijn gesystematiseerd in de vorm van de volgende noten:

- A: Allergische reacties mogelijk.
- D: De lijst van aan dit biologische agens blootgestelde werknemers dient langer dan tien jaar na de laatste bekende blootstelling te worden bewaard.
- T: Productie van toxinen.
- V: Doeltreffend vaccin beschikbaar.

Preventieve vaccinaties dienen te worden verricht met inachtneming van de in bijlage VII aanbevolen gedragsregels.

BACTERIËN
en soortgelijke biologische agentia

NB: De vermelding „spp” bij de biologische agentia van deze lijst verwijst naar soorten waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn bij de mens.

Biologisch agens	Classificatie	Noten
Actinobacillus actinomycetemcomitans	2	
Actinomadura madurae	2	
Actinomadura pelletieri	2	
Actinomyces gerencseriae	2	
Actinomyces israelii	2	
Actinomyces pyogenes	2	
Actinomyces spp	2	
Arcanobacterium haemolyticum (Corynebacterium haemolyticum)	2	
Bacillus anthracis	3	
Bacteroides fragilis	2	
Bartonella bacilliformis	2	
Bartonella quintana (Rochalimaea quintana)	2	
Bartonella (Rochalimaea) spp	2	
Bordetella bronchiseptica	2	
Bordetella parapertussis	2	
Bordetella pertussis	2	V
Borrelia burgdorferi	2	
Borrelia duttonii	2	
Borrelia recurrentis	2	
Borrelia spp	2	
Brucella abortus	3	
Brucella canis	3	
Brucella melitensis	3	
Brucella suis	3	
Burkholderia mallei (Pseudomonas mallei)	3	
Burkholderia pseudomallei (Pseudomonas pseudomallei)	3	
Campylobacter fetus	2	
Campylobacter jejuni	2	
Campylobacter spp	2	
Cardiobacterium hominis	2	
Chlamydia pneumoniae	2	
Chlamydia trachomatis	2	
Chlamydia psittaci (gevogeltestammen)	3	
Chlamydia psittaci (niet-gevogeltestammen)	2	
Clostridium botulinum	2	T
Clostridium perfringens	2	
Clostridium tetani	2	T, V
Clostridium spp	2	
Corynebacterium diphtheriae	2	T, V
Corynebacterium minutissimum	2	
Corynebacterium pseudotuberculosis	2	
Corynebacterium spp	2	
Coxiella burnetii	2	
Edwardsiella tarda	3	
Ehrlichia sennetsu (Rickettsia sennetsu)	2	
Ehrlichia spp	2	
Eikenella corrodens	2	

Biologisch agens	Classificatie	Noten
Enterobacter aerogenes/cloacae	2	
Enterobacter spp	2	
Enterococcus spp	2	
Erysipelothrix rhusiopathiae	2	
Escherichia coli (met uitzondering van de niet-pathogene stammen)	2	
Escherichia coli, verocytotoxigene stammen (bijv. 0157:H7 of 0103)	3 (**)	T
Flavobacterium meningosepticum	2	
Fluoribacter bozemanai (Legionella)	2	
Francisella tularensis (type A)	3	
Francisella tularensis (type B)	2	
Fusobacterium necrophorum	2	
Gardnerella vaginalis	2	
Haemophilus ducreyi	2	
Haemophilus influenzae	2	
Haemophilus spp	2	
Helicobacter pylori	2	
Klebsiella oxytoca	2	
Klebsiella pneumoniae	2	
Klebsiella spp	2	
Legionella pneumophila	2	
Legionella spp	2	
Leptospira interrogans (alle serotypes)	2	
Listeria monocytogenes	2	
Listeria invanovii	2	
Morganella morganii	3	
Mycobacterium africanum	3	V
Mycobacterium avium/intracellulare	2	
Mycobacterium bovis (uitgezonderd BCG-stam)	3	V
Mycobacterium chelonae	2	
Mycobacterium fortuitum	2	
Mycobacterium kansasii	2	
Mycobacterium leprae	3	
Mycobacterium malmoeense	2	
Mycobacterium marinum	2	
Mycobacterium microti	3 (**)	
Mycobacterium paratuberculosis	2	
Mycobacterium scrofulaceum	2	
Mycobacterium simiae	2	
Mycobacterium szulgai	2	
Mycobacterium tuberculosis	3	V
Mycobacterium ulcerans	3 (**)	
Mycobacterium xenopi	2	
Mycoplasma caviae	2	
Mycoplasma hominis	2	
Mycoplasma pneumoniae	2	
Neisseria gonorrhoeae	2	
Neisseria meningitidis	2	V
Nocardia asteroides	2	
Nocardia brasiliensis	2	
Nocardia farcinica	2	
Nocardia nova	2	

Biologisch agens	Classificatie	Noten
<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	2	
<i>Pasteurella multocida</i>	2	
<i>Pasteurella</i> spp	2	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2	
<i>Porphyromonas</i> spp	2	
<i>Prevotella</i> spp	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	2	
<i>Proteus penneri</i>	2	
<i>Proteus vulgaris</i>	2	
<i>Providencia alcalifaciens</i>	2	
<i>Providencia rettgeri</i>	2	
<i>Providencia</i> spp	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	
<i>Rhodococcus equi</i>	2	
<i>Rickettsia akari</i>	3 (**)	
<i>Rickettsia canada</i>	3 (**)	
<i>Rickettsia conorii</i>	3	
<i>Rickettsia montana</i>	3 (**)	
<i>Rickettsia typhi</i> (<i>Rickettsia mooseri</i>)	3	
<i>Rickettsia prowazekii</i>	3	
<i>Rickettsia rickettsii</i>	3	
<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	3	
<i>Rickettsia</i> spp	2	
<i>Salmonella arizonae</i>	2	
<i>Salmonella enteritidis</i>	2	
<i>Salmonella typhimurium</i>	2	
<i>Salmonella paratyphi</i> A, B, C	2	V
<i>Salmonella typhi</i>	3 (**)	V
<i>Salmonella</i> (andere serologische variëteiten)	2	
<i>Serpulina</i> spp	2	
<i>Shigella boydii</i>	2	
<i>Shigella dysenteriae</i> (type 1)	3 (**)	T
<i>Shigella dysenteriae</i> (verschillend van type 1)	2	
<i>Shigella flexneri</i>	2	
<i>Shigella sonnei</i>	2	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	
<i>Streptococcus suis</i>	2	
<i>Streptococcus</i> spp	2	
<i>Treponema carateum</i>	2	
<i>Treponema pallidum</i>	2	
<i>Treponema pertenuis</i>	2	
<i>Treponema</i> spp	2	
<i>Vibrio cholerae</i> (inclusief El Tor)	2	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2	
<i>Vibrio</i> spp	2	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2	
<i>Yersinia pestis</i>	3	V
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	2	
<i>Yersinia</i> spp	2	

(**) Zie inleidende opmerkingen, punt 8.

VIRUSSEN (*)

Biologisch agens	Classificatie	Noten
Adenoviridae	2	
Arenaviridae		
LCM-Lassa-Virus-Complex (Oude Wereldarenavirussen):		
Lassavirus	4	
Lymfocytair choriomeningitisvirus (neurotrope stammen)	3	
Lymfocytair choriomeningitisvirus (andere stammen)	2	
Mopeiavirus	2	
Andere LCM-Lassa-complexvirussen	2	
Tacaribe-Virus-Complex (Nieuwe Wereldarenavirussen):		
Guanarivirus	4	
Junivirus	4	
Sabiavirus	4	
Machupovirus	4	
Flexalvirus	3	
Andere Tacaribe-complexvirussen	2	
Astroviridae	2	
Bunyaviridae		
Belgrado (ook bekend als Dobrava)	3	
Bhanja	2	
Bunyamweravirus	2	
Germiston	2	
Oropouchevirus	3	
Sin nombre (vroeger Muerte Canyon)	3	
California-encefalitisvirus	2	
Hantavirussen:		
Hantaan (Koreaanse hemorragische koorts)	3	
Seulvirus	3	
Puumalavirus	2	
Prospect Hillvirus	2	
Andere Hantavirussen	2	
Nairovirus:		
Kongo/krim hemorragische koorts	4	
Hazaravirus	2	
Flebovirussen:		
Rift Valley-koorts	3	V
Zandvliegkoorts	2	
Toscanavirus	2	
Andere als pathogeen bekend staande bunyaviridae	2	
Caliciviridae		
Hepatitis E-virus	3 (**)	
Norwalkvirus	2	
Andere Caliciviridae	2	
Coronaviridae	2	
Filoviridae		
Ebola virus	4	
Marburgvirus	4	
Flaviviridae		
Australië-encefalitis (Murray Valley-encefalitis)	3	
Middeneuropees tekenencefalitisvirus	3 (**)	V
Absettarov	3	
Hanzalova	3	
Hypr	3	
Kumlinge	3	
Denguevirus (types 1 tot en met 4)	3	
Hepatitis C-virus	3 (**)	D

Biologisch agens	Classificatie	Noten
Hepatitis G-virus	3 (**)	D
Japanse B-encefalitis	3	V
Kyasanur Forest	3	V
Louping ill	3 (**)	
Omsk (a)	3	V
Powassan	3	
Rocio	3	
Russische voorzomer-meningo-encefalitis (a)	3	V
St. Louis-encefalitis	3	
Wesselsbronvirus	3 (**)	
West-Nijlvirus	3	
Gele koorts	3	V
Andere als pathogeen bekend staande flavivirussen	2	
Hepadnaviridae		
Hepatitis B-virus	3 (**)	V, D
Hepatitis D-virus (Delta) (b)	3 (**)	V, D
Herpesviridae		
Cytomegalovirus	2	
Epstein-Barrvirus	2	
Herpesvirus simiae (B virus)	3	
Herpes simplexvirussen (types 1 en 2)	2	
Varicella-zoster-herpesvirus	2	
Humaan B-lymfotroopvirus (HBLV-HHV6)	2	
Humaan herpesvirus 7	2	
Humaan herpesvirus 8	2	D
Orthomyxoviridae		
Influenzavirussen (types A, B en C)	2	V (c)
Door teken overgedragen orthomyxoviridae: Dhori- en Thogotovirussen	2	
Papovaviridae		
BK- en JC-virussen	2	D (d)
Humaan papillomavirus	2	D (d)
Paramyxoviridae		
Mazelenvirus (rubeola)	2	V
Bofvirus	2	V
Newcastle diseasevirus	2	
Para-influenzavirussen (types 1 tot en met 4)	2	
Respiratoir-syncytiumvormend virus	2	
Parvoviridae		
Humaan parvovirus (B 19)	2	
Picornaviridae		
Acuut hemorragisch conjunctivitisvirus (AHC)	2	
Coxsackievirus	2	
Echovirussen	2	
Hepatitis A-virus (humaan enterovirus type 72)	2	V
Poliomyelitisvirus	2	V
Rhinovirus	2	
Poxviridae		
Buffelpokkenvirus (e)	2	
Koepokkenvirus	2	
Olifantenpokkenvirus (f)	2	
Melkersknobbelsvirus	2	
Molluscum contagiosumvirus	2	
Apenpokkenvirus	3	V
Orfvirus	2	
Konijnenpokkenvirus (g)	2	
Vacciniavirus	2	
Variolavirus (maior en minor)	4	V

Biologisch agens	Classificatie	Noten
„Whitepox” virus (variola virus)	4	V
Yatapokkenvirus (Tana en Yaba)	2	
Reoviridae		
Coltivirusen	2	
Humane rotavirusen	2	
Orbivirusen	2	
Reovirusen	2	
Retroviridae		
Humane immunodeficiëntievirusen (AIDS)	3 (**)	D
Humane T-lymfotrope virusen (HTLV) (types 1 en 2)	3 (**)	D
Simian immunodeficiëntievirus (SIV) (h)	3 (**)	
Rhabdoviridae		
Rabiesvirus	3 (**)	V
Vesiculaire stomatitisvirus	2	
Togaviridae		
Alfavirussen		
Eastern paardenencefalomyelitis	3	V
Bebaru virus	2	
Chikungunyavirus	3 (**)	
Evergladesvirus	3 (**)	
Mayaravirus	3	
Mucambovirus	3 (**)	
Ndumuvirus	3	
O'nyong-nyongvirus	2	
Ross Rivervirus	2	
Semliki Forestvirus	2	
Sindbisvirus	2	
Tonatevirus	3 (**)	
Venezolaanse paardenencefalomyelitis	3	V
Western paardenencefalomyelitis	3	V
Andere bekende alfavirussen	2	
Rubivirus (rubella)	2	V
Toroviridae	2	
Niet-geclassificeerde virussen		
Equine morbillivirus	4	
Nog niet geïdentificeerde hepatitisvirussen	3 (**)	D
Onconventionele agentia die in verband worden gebracht met overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE):		
De ziekte van Creutzfeldt-Jakob	3 (**)	D (d)
Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob	3 (**)	D (d)
Bovine spongiforme encefalopathie (BSE) en andere daaraan verwante dierlijke TSE (i)	3 (**)	D (d)
Het Gerstmann-Sträussler-Scheinkersyndroom	3 (**)	D (d)
Koeroe	3 (**)	D (d)

(*) Zie inleidende opmerkingen, punt 7.

(**) Zie inleidende opmerkingen, punt 8.

(a) Tekenencefalitis.

(b) Het hepatitis D-virus kan slechts een pathogene uitwerking op de werknemer hebben indien er een gelijktijdige of secundaire infectie bij een hepatitis B-infectie optreedt. De vaccinatie tegen het hepatitis B-virus geeft derhalve aan werknemers die niet door het hepatitis B-virus besmet zijn, bescherming tegen het hepatitis D-virus (Delta).

(c) Alleen voor de types A en B.

(d) Aanbevolen ten aanzien van werkzaamheden die een rechtstreekse aanraking met deze agentia inhouden.

(e) Binnen deze onderverdeling kunnen twee virussen worden onderscheiden, een soort „buffelpokkenvirus” en een variant van het „vacciniavirus”.

(f) Variant van het „koepokkenvirus”.

(g) Variant van het „vacciniavirus”.

(h) Er zijn thans geen aanwijzingen dat mensen door andere retrovirussen van apen kunnen worden geïnfecteerd. Als voorzorgsmaatregel wordt bij werkzaamheden die blootstelling aan deze retrovirussen meebrengen, beheersingsniveau 3 aanbevolen.

(i) Er zijn geen aanwijzingen voor infecties bij de mens door de agentia die verantwoordelijk zijn voor andere dierlijke TSE. Niettemin wordt beheersingsniveau 3 (***) aanbevolen als veiligheidsmaatregel voor laboratoriumwerkzaamheden, behalve voor laboratoriumwerkzaamheden met betrekking tot een geïdentificeerde scrapieverwekker, waarvoor beheersingsniveau 2 voldoende is.

PARASIETEN

Biologisch agens	Classificatie	Noten
<i>Acanthamoeba castellani</i>	2	
<i>Ancylostoma duodenale</i>	2	
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	2	
<i>Angiostrongylus costaricensis</i>	2	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	2	A
<i>Ascaris suum</i>	2	A
<i>Babesia divergens</i>	2	
<i>Babesia microti</i>	2	
<i>Balantidium coli</i>	2	
<i>Brugia malayi</i>	2	
<i>Brugia pahangi</i>	2	
<i>Capillaria philippinensis</i>	2	
<i>Capillaria</i> spp	2	
<i>Clonorchis sinensis</i>	2	
<i>Clonorchis viverrini</i>	2	
<i>Cryptosporidium parvum</i>	2	
<i>Cryptosporidium</i> spp	2	
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	2	
<i>Dipetalonema streptocerca</i>	2	
<i>Diphyllobothrium latum</i>	2	
<i>Dracunculus medinensis</i>	2	
<i>Echinococcus granulosus</i>	3 (**)	
<i>Echinococcus multilocularis</i>	3 (**)	
<i>Echinococcus vogeli</i>	3 (**)	
<i>Entamoeba histolytica</i>	2	
<i>Fasciola gigantica</i>	2	
<i>Fasciola hepatica</i>	2	
<i>Fasciolopsis buski</i>	2	
<i>Giardia lamblia</i> (<i>Giardia intestinalis</i>)	2	
<i>Hymenolepis diminuta</i>	2	
<i>Hymenolepis nana</i>	2	
<i>Leishmania brasiliensis</i>	3 (**)	
<i>Leishmania donovani</i>	3 (**)	
<i>Leishmania ethiopica</i>	2	
<i>Leishmania mexicana</i>	2	
<i>Leishmania peruviana</i>	2	
<i>Leishmania tropica</i>	2	
<i>Leishmania major</i>	2	
<i>Leishmania</i> spp	2	
<i>Loa loa</i>	2	
<i>Mansonella ozzardi</i>	2	
<i>Mansonella perstans</i>	2	
<i>Naegleria fowleri</i>	2	
<i>Necator americanus</i>	2	
<i>Onchocerca volvulus</i>	2	
<i>Opisthorchis felineus</i>	2	
<i>Opisthorchis</i> spp	2	
<i>Paragonimus westermani</i>	2	

Biologisch agens	Classificatie	Noten
<i>Plasmodium falciparum</i>	3 (**)	
<i>Plasmodium</i> spp (bij mensen en apen)	2	
<i>Sarcocystis suihominis</i>	2	
<i>Schistosoma haematobium</i>	2	
<i>Schistosoma intercalatum</i>	2	
<i>Schistosoma japonicum</i>	2	
<i>Schistosoma mansoni</i>	2	
<i>Schistosoma mekongi</i>	2	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	2	
<i>Strongyloides</i> spp	2	
<i>Taenia saginata</i>	2	
<i>Taenia solium</i>	3 (**)	
<i>Toxocara canis</i>	2	
<i>Toxoplasma gondii</i>	2	
<i>Trichinella spiralis</i>	2	
<i>Trichuris trichiura</i>	2	
<i>Trypanosoma brucei brucei</i>	2	
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	2	
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	3 (**)	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	3	
<i>Wuchereria bancrofti</i>	2	

(**) Zie inleidende opmerkingen, punt 8.

SCHIMMELS EN GISTEN

Biologisch agens	Classificatie	Noten
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	A
<i>Blastomyces dermatitidis</i> (<i>Ajellomyces dermatitidis</i>)	3	
<i>Candida albicans</i>	2	A
<i>Candida tropicalis</i>	2	
<i>Cladophialophora bantiana</i> (vroeger: <i>Xylohypha bantiana</i> , <i>Cladosporium bantianum</i> of <i>trichoides</i>)	3	
<i>Coccidioides immitis</i>	3	A
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i>)	2	A
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i> (<i>Filobasidiella bacillispora</i>)	2	A
<i>Emmonsia parva</i> var. <i>parva</i>	2	
<i>Emmonsia parva</i> var. <i>crescens</i>	2	
<i>Epidermophyton floccosum</i>	2	A
<i>Fonsecaea compacta</i>	2	
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	2	
<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> (<i>Ajellomyces capsulatus</i>)	3	
<i>Histoplasma capsulatum duboisii</i>	3	
<i>Madurella grisea</i>	2	
<i>Madurella mycetomatis</i>	2	
<i>Microsporum</i> spp	2	A
<i>Neotestudina rosatii</i>	2	
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	3	
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	A
<i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>)	2	
<i>Scedosporium prolificans</i> (<i>inflatum</i>)	2	
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	
<i>Trichophyton rubrum</i>	2	
<i>Trichophyton</i> spp	2	

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl