

De veranderende dreiging van A(H5)-vogelgriepvirussen voor mens en (zoog)dier

Ron Fouchier

Samenvatting

In 1997 werd in Hongkong voor het eerst vastgesteld dat hoogpathogene vogelgriepvirussen van het A(H5)-subtype infecties kunnen veroorzaken bij mensen, soms met fatale afloop. De nakomelingen van dit virus circuleren tot de dag van vandaag wereldwijd in pluimvee en wilde vogels en recent ook steeds vaker in wilde en gehouden zoogdieren. De laatste, hoogst onverwachte, gebeurtenis rond A(H5)-virussen betreft de massale uitbraken onder melkkoeien in de Verenigde Staten (VS) sinds 2024. Doordat grote hoeveelheden virus worden uitgescheiden via melk vindt efficiënte transmissie plaats tussen koeien tijdens het melken. Daarbij worden andere boerderijdieren zoals kippen, huiskatten en knaagdieren besmet, vaak met dodelijke afloop. Ook worden mensen herhaaldelijk geïnfecteerd, vooralsnog meestal leidend tot milde luchtwegklachten en oogontstekingen. Deze situatie is hoogst onwenselijk, en is vooralsnog niet onder controle. Door de veelvuldige infecties van zoogdieren en mensen bestaat de kans dat door natuurlijke selectie virusvarianten ontstaan die beter in staat zijn tot infectie en transmissie onder zoogdieren, mogelijk ook bij mensen. Ik bespreek hier deze toegenomen risico's van A(H5)-vogelgriepvirussen voor mens en dier.

Summary

In 1997 in Hong Kong, it was shown for the first time that highly pathogenic avian influenza viruses of the A(H5) subtype can cause infections in humans, sometimes with fatal outcomes. The descendants of this virus continue to circulate worldwide in poultry and wild birds until today and have also been detected frequently in wild and domesticated mammals recently. The most recent, highly unexpected, event involving A(H5) viruses concerns the massive outbreaks in dairy cows in the United States in 2024. Due to the large

quantities of virus excreted through milk, efficient transmission occurs between cows during milking. Other farm animals such as chickens, domestic cats, and rodents also become infected, often with fatal outcome. Humans are also repeatedly infected, though so far, this usually leads to mild respiratory symptoms and eye infections. This situation is highly undesirable and has not yet been brought under control. Due to the frequent infections in mammals and humans, there is a risk that virus variants could emerge through natural selection that are better able to infect and transmit between mammals, possibly even humans. Here, I discuss the increased risks posed by A(H5) avian influenza viruses to humans and animals.

Intro

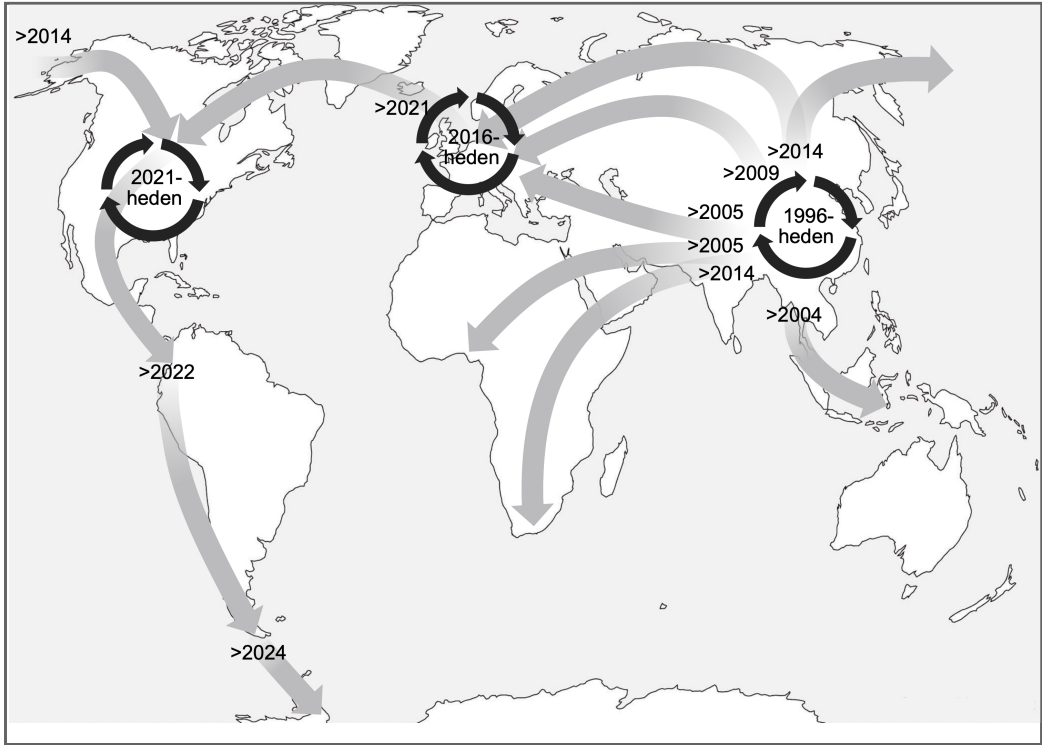
In 1997 deden Jan de Jong en Eric Claas in het laboratorium van Ab Osterhaus de bijzondere ontdekking dat er in Hong Kong een kind was overleden aan een hoogpathogeen aviariair influenza (HPAI)-virus van het H5N1-subtype, ofwel H5N1-vogelgriep [1]. Dat was bijzonder omdat tot dat moment gedacht werd dat vogelgriepvirussen niet in staat waren ernstige ziekte en sterfte bij mensen te veroorzaken. Toen er later dat jaar nog 17 humane besmettingen optraden, waarvan opnieuw vijf met fatale afloop, werd voor een mogelijke pandemie gevreesd [1]. Al snel werd duidelijk dat vogelmarkten waar levend pluimvee werd verkocht, de bron waren van de humane besmettingen, waarop de autoriteiten in Hong Kong besloten om alle pluimvee te ruimen en de vogelmarkten tijdelijk te sluiten [2].

Erasmus MC Rotterdam, afdeling Viroscience,
prof. dr. R.A.M. Fouchier, viroloog.
Correspondentieadres: r.fouchier@erasmusmc.nl

Door die maatregelen werd het H5N1-vogelgriepvirus in Hong Kong uitgeroeid en werden nieuwe humane besmettingen voorkomen. Helaas bleek niet veel later dat het virus afkomstig was van het Chinese vasteland, waar het nog altijd voor problemen zorgt. Een retrospectieve studie toonde aan dat het virus in ieder geval al aanwezig was bij gehouden ganzen in Guangdong in China in 1996 [3]. De ‘nakomelingen’ van deze virussen staan bekend als de A/Goose/Guangdong/1996-lijn (GsGd) van H5-virussen, die tot de dag van vandaag wereldwijd steeds voor nieuwe problemen zorgt. Ik schets hier in vogelvlucht de historie, en daarna gedetailleerder de veranderde dreiging voor zoogdieren, inclusief mensen. Vanaf 2001 werden GsGd-H5-virussen opnieuw gedetecteerd in Hong Kong, ditmaal bij wilde vogels

[4]. Dat bleek achteraf een voorbode voor een langdurige en nog altijd aanhoudende periode van virusverspreiding over grote afstanden. Door handel in pluimveeproducten en vervolgens ook via de trek van wilde vogels verspreidde het virus zich tussen 2004 en 2006 eerst snel in Azië en vervolgens ook naar landen in Afrika en Europa (zie *figuur 1*). In sommige landen in Azië en Afrika is het virus sindsdien nooit meer weggeweest, en werd de ziekte enzoötisch verklaard. Met name in de landen waar pluimveeproducten een onmisbare eiwitbron vormen voor mensen werd ervoor gekozen om de impact van vogelgriep niet te beperken door te ruimen, maar door pluimvee te vaccineren en hygiënemaatregelen te treffen bij pluimveebedrijven en op markten.

Figuur 1. Globale verspreiding van A(H5)-vogelgriepvirussen van de GsGd-lijn.



Belangrijke golven van internationale verspreiding van virussen van de A/Goose/Guangdong/1996-lijn van 1996 tot 2024. Van 1996 tot 2004 vond verspreiding hoofdzakelijk plaats in Zuidoost-Azië door handel van pluimvee en pluimveeproducten. Daarna speelden trekvogels een steeds belangrijkere rol bij de verspreiding van virus over grote afstanden. Door langdurige circulatie van virus onder wilde vogels in Europa sinds 2016 en Noord-Amerika sinds 2021, worden nieuwe virusvarianten vanuit deze regio's ook via vogeltrek naar andere gebieden verplaatst. Gemaakt met Biorender (2025). (Bron: Bea Bellido-Martin, Erasmus MC).

Deze maatregelen bleken echter onvoldoende om het virus uit te roeien [2]. Het gevolg daarvan is dat sindsdien, vooral vanuit China, nu en dan nieuwe 'golven' van GsGd-H5-virussen met de vogeltrek over het oostelijk halfrond worden verspreid [5]. Dit is deels te wijten aan de manier waarop veel tamme eenden, ganzen en kippen worden gehouden in delen van Azië; buiten scharrelend op het erf of in (rijst)velden, waardoor veelvuldig contact optreedt met wilde soortgenoten die het virus vervolgens over grote afstand kunnen verspreiden. Herhaaldelijk bleken uitbraken onder wilde vogels die gepaard gingen met massale sterfte in de gebieden rond het Qinghai-meer in China en het bekken van Uvs Nuur in Mongolië, een vroege indicator voor virusspreiding via de vogeltrek [6].

Vanaf 2005 werd ook Europa herhaaldelijk getroffen door GsGd-H5-virussen. Er is weliswaar geen rechtstreekse vogeltrekverbinding tussen China en Europa, maar virussen kunnen onze regio toch bereiken doordat de broedgebieden van diverse trekvogels (bijvoorbeeld eenden en ganzen) uit Azië en Europa overlappen in Rusland. In de winters van 2005 tot 2009 werden diverse landen van Zuidoost- tot Centraal-Europa voor het eerst getroffen, waarschijnlijk door vogeltrek vanuit de Zwarte Zeeregio [7]. Nederland bleef in deze periode vrij van GsGd-H5-virusinfecties. Tot 2014 bleef het daarna relatief rustig, met meldingen van virusinfecties beperkt tot Oost-Europa [6].

Vanaf de winter 2014-2015 verspreidden GsGd-H5-virussen zich opnieuw over Europa. Vanaf dat moment betrof het virussen van 'clades' 2.3.4.4a en 2.3.4.4b, waarvan de laatste tot vandaag de dag nagenoeg wereldwijd voor problemen zorgt [6,8]. De indeling van GsGd-H5-virussen in 'clades' op basis van genetische lijnen die zich sinds 1996 hebben afgesplitst in de stamboom van A(H5), wekt echter onterecht de indruk dat we vanaf 2014 steeds te maken hebben met hetzelfde vogelgriepvirus. Het tegendeel is waar, want de virussen die opdoken vanaf 2014 hadden vaak een veranderde genoomsamenstelling doordat ze in wilde vogelpopulaties frequent genen uitwisselden ('reassorteerden') met laagpathogene aviaire influenza (LPAI)-virussen die van nature voorkomen bij wilde vogels. Hierbij werd niet alleen het neuraminidasegen uitgewisseld, wat terug is te zien in de veranderde subtype-aanduiding (H5N1, H5N8, H5N6, H5N5, etc.), maar ook vaak andere genen van het virus [9]. De vele genoom-reassorteringen hebben

er mogelijk aan bijgedragen dat de GsGd-H5-virussen van clade 2.3.4.4b zich langdurig in wilde vogelpopulaties hebben gehandhaafd, hoewel dat lastig te bewijzen is [6].

De uitbraken in Europa met clade 2.3.4.4b-virussen hadden een ongekeerde intensiteit en impact op zowel pluimvee als wilde vogels. In de periode 2014-2021 bleven deze uitbraken voornamelijk beperkt tot het najaar en de winter, de periode waarin eenden en ganzen in ons land overwinteren. Vanaf 2022 bleven de virussen echter jaarrond aanwezig bij broedvogels in Noordwest-Europa, wat bijvoorbeeld leidde tot massale uitbraken onder sterns en kokmeeuwen in Nederland. Tijdens deze periode van enzoötische viruscirculatie in Nederland werden roofvogels en aaseters frequenter blootgesteld dan voorheen, wat vaak dodelijke slachtoffers veroorzaakte, bijvoorbeeld onder buizerds en slechtvalken [10].

Eind 2021 werden ook Canada en de VS opnieuw getroffen door uitbraken van clade 2.3.4.4b-virussen bij wilde vogels en pluimvee. Genetische analyses lieten zien dat het virus de Atlantische Oceaan was overgestoken vanuit Noordwest-Europa, waarschijnlijk via vogeltrek over IJsland en Groenland [11]. Daarna verspreidden de virussen zich in 2022 via wilde vogels naar Zuid-Amerika en eind 2023 werden vervolgens uitbraken gemeld in de zuidelijke punt van Zuid-Amerika waarna het virus in februari 2024 ook voor het eerst Antarctica bereikte (zie *figuur 1*) [12]. De impact op dierpopulaties aldaar is vooralsnog niet goed in kaart gebracht.

Door de massale ziekte en sterfte onder wilde vogels werden niet alleen roofvogels maar ook vleesetende zoogdieren veelvuldig getroffen, zoals marters en vossen in Nederland [13]. Wereldwijd werden zo inmiddels meer dan 80 zoogdiersoorten geïnfecteerd [14]. Bij zeezoogdieren leidde dit in Noord- en Zuid-Amerika tot grote uitbraken, waarbij het virus waarschijnlijk tussen zoogdieren onderling werd overgedragen. De grootse uitbraken waren die onder 30.000 zeeleeuwen in 2022-2023 en in 17.000 zeeolifanten in 2023, beide in Zuid-Amerika [15,16]. In Europa zagen we ook grootschalige verspreiding tussen zoogdieren, maar dan bij gehouden dieren in pelsfokkerijen in Spanje en Finland [17,18]. In Nederland was de pelsfokkerij al tijdens de Covid-19-pandemie gestopt vanwege grootschalige uitbraken van SARS-CoV-2. In Polen werd een groot aantal huiskatten geïnfecteerd doordat gecontamineerd vlees terecht was gekomen in kattenvoer, maar hier was dus

geen sprake van massale virustransmissie tussen zoogdieren onderling [19].

De meest opzienbarende en misschien ook wel meest verontrustende uitbraak vanuit volksgezondheidsperspectief werd gerapporteerd in de VS, bij melkkoeien [20]. Van melkkoeien was niet bekend dat ze bevattelijk zijn voor influenza A-virus. Sinds maart 2024 worden infecties gemeld bij melkkoeien waarbij enorme hoeveelheden infectieus virus in melk en uiers werden gevonden [21]. Het virus verspreidde zich razendsnel over meer dan 1000 melkveebedrijven in 17 staten (11 april 2025) [22], vooral door het verplaatsen van besmette koeien naar eerder virusvrije boerderijen. Bij deze uitbraken gingen ook huiskatten en knaagdieren dood en werd virus overgedragen naar pluimveehouderijen [20,22]. Experimentele infecties bij melkkoeien lieten zien dat het virus kan worden overgedragen tussen uiers via melkmachines [23]. Hoewel hier dus overdracht van virus tussen zoogdieren plaatsvindt, is in dit geval geen sprake van natuurlijke overdracht maar van overdracht door menselijk handelen. Daaruit zouden we kunnen concluderen dat deze uitbraak te stoppen zou moeten zijn door (mogelijk) besmette koeien niet meer te verplaatsen, hygiëne te betrachten bij het melkproces, en de uitbraak lokaal in iedere boerderij te laten uitdoven [24]. De werkelijkheid is echter dat melkmachines lastig te desinfecteren zijn en dat er vooralsnog niet erg rigoureuus werd ingegrepen, mogelijk gedreven door economische belangen en gefaciliteerd door het ontbreken van een nationaal actieplan. Het is echter belangrijk om de GsGd-H5-virussen alsnog zo snel mogelijk uit te roeien in de veestapel in de VS, omdat langdurige enzoötische circulatie van virus onder koeien ook een langdurige bedreiging vormt voor de gezondheid van mens en dier en voor de voedselzekerheid.

Sinds 1997 werden wereldwijd meer dan 1000 gevallen van GsGd-H5-virusinfecties bij mensen aan de WHO gemeld [25]. De meeste mensen hadden direct contact gehad met pluimvee op veehouderijen, op markten met levend pluimvee, bij de slacht, tijdens ruiming en door consumptie van rauwe of onvoldoende verhitte pluimvee producten. Vooral tussen 2004 en 2017 werden veel humane besmettingen gemeld bij uitbraken onder pluimvee in Azië en Afrika. Na 2017 leek de frequentie van meldingen af te nemen maar die trend is inmiddels gekeerd. Tussen maart 2024 en

april 2025 waren er alleen al in de VS 70 besmettingen, waarvan 41 na blootstelling aan besmette koeien en 24 na blootstelling aan kippen (bron bij 5 onbekend) [22]. In Azië en Afrika werden door de jaren heen vaak ernstige ziektebeelden gemeld van mensen die ernstige luchtwegaandoeningen ontwikkelden, vaak met fatale afloop. Neurologische en gastro-intestinale symptomen en meervoudig orgaanfalen werden ook vaak gemeld. In de VS worden daarentegen vooralsnog hoofdzakelijk infecties met een mild ziektebeeld gemeld, bestaande uit conjunctivitis en/of lichte luchtwegklachten [26]. Het is onduidelijk of dit mildere beeld komt door de andere route van blootstelling, een betere monitoring met grotere kans op detectie van asymptomatische en milde infecties, specifieke eigenschappen van de virussen in de VS, of andere oorzaken. Wel is bekend, op basis van seroprevalentiestudies, dat in Azië en Afrika een groot aantal milde infecties wordt gemist en dus niet wordt gemeld aan de WHO [27]. Een recente melding van een kind met een ernstig ziektebeloop na GsGd-H5-virusinfectie in Canada mag hier niet ongenoemd blijven. De bron van deze infectie is vooralsnog onbekend [28]. Op 6 januari 2025 werd bovendien een eerste humane infectie met dodelijke afloop gemeld in de VS na blootstelling aan besmet pluimvee.

De nieuwe, grote zorgen rond de recente toename van GsGd-H5-virusinfecties bij mensen en andere zoogdieren, waaronder bedrijfsmatig gehouden dieren zoals nertsen, koeien en varkens, kunnen natuurlijk niet los worden gezien van de permanente pandemische dreiging door influenzavirussen van dierlijke oorsprong. Influenzapandemieën treden circa elke 30 jaar op wanneer virussen van dieren na een zoönotische infectie efficiënt tussen mensen worden overgedragen. Om een pandemie te veroorzaken moeten de dierlijke influenzavirussen een groot aantal gastheerspecifieke barrières doorbreken, waardoor niet elke zoönose direct leidt tot een pandemische dreiging. Zo moeten dierlijke virussen veranderen om 1) beter te binden aan de cellen in de luchtweg; 2) pH-stabiel te zijn in lucht en luchtwegen van mensen; 3) het genoom beter te vermenigvuldigen in humane cellen, bij relatief lage temperatuur; 4) resistentie op te bouwen tegen mens-specifieke restrictiefactoren (bijvoorbeeld mucus of interferon-gereguleerde MxA-expressie); 5) efficiënt de geïnfecteerde humane cel te verlaten, en vervolgens weer nieuwe cellen te kunnen binnendringen; en 6) ons aangeboren en aangeleerde

immuunsysteem te omzeilen [29,30]. Hoewel ieder van deze stappen adaptaties vergen in het virus die gezamenlijk statistisch onwaarschijnlijk zijn [31], wordt deze kans groter wanneer grote aantallen zoogdieren worden geïnfecteerd, waarbij een langdurig proces van natuurlijke selectie kan optreden van virusvarianten met verbeterde eigenschappen. Daarbij komt dat influenzavirussen van dieren kunnen reassorteren met virussen van mensen, waardoor tegelijkertijd een aantal genotypische en fenotypische veranderingen snel kunnen optreden. Een hogere frequentie van zoönosen en infectie van diverse zoogdieren betekent ook een grotere kans op reassortering. Kortom, de uitbraken onder pluimvee, maar zeker die onder zoogdieren (gehouden en wild) kunnen maar beter zo snel mogelijk worden bestreden in het kader van pandemiepreventie.

Dankbetuiging

Ik dank Bea Bellido-Martin, Erasmus MC Rotterdam, voor input van data en ideeën voor de getoonde figuur.

Referenties

- de Jong JC, Claas ECJ, Osterhaus ADME, Webster RG, Lim WL. A pandemic warning? *Nature*. 1997;389:554.
- Sims LD. Lessons learned from Asian H5N1 outbreak control. *Avian Dis*. 2007;51:174-81.
- Xu X, Subbarao K, Cox NJ, Guo Y. Genetic Characterization of the Pathogenic Influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) Virus: Similarity of Its Hemagglutinin Gene to Those of H5N1 Viruses from the 1997 Outbreaks in Hong Kong. *Virology*. 1991;261:15-9.
- Ellis TM, Bousfield RB, Bissett LA, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathol*. 2004;33:492-505.
- Xie R, Edwards KM, Wille M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023;622:810-7.
- Verhagen, J. H., Fouchier, R. A. M. & Lewis, N. Highly Pathogenic Avian Influenza Viruses at the Wild–Domestic Bird Interface in Europe: Future Directions for Research and Surveillance. *Viruses*. 2021;13:212.
- Reperant LA, Fucker NS, Osterhaus AD, Dobson AP, Kuiken T. Spatial and temporal association of outbreaks of H5N1 influenza virus infection in wild birds with the 0 degrees C isotherm. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000854.
- Smith GJD, Donis RO, WHO/OIE/FAO H5 Evolution Working Group. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013-2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2015;9:271-6.
- Lycett SJ, Pohlmann A, Staubach C, et al. Genesis and spread of multiple reassortants during the 2016/2017 H5 avian influenza epidemic in Eurasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:20814-25.
- Caliendo V, Kleyheeg E, Beerens N, et al. Effect of 2020-21 and 2021-22 Highly Pathogenic Avian Influenza H5 Epidemics on Wild Birds, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2024;30:50-7.
- Caliendo V, Lewis NS, Pohlmann A, et al. Transatlantic spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 by wild birds from Europe to North America in 2021. *Sci Rep*. 2022;12:11729.
- Banyard AC, Bennison A, Byrne AMP, et al. Detection and spread of high pathogenicity avian influenza virus H5N1 in the Antarctic Region. *Nat Commun*. 2024;15:7433.
- Chestakova IV, van der Linden A, Bellido Martin B, et al. High number of HPAI H5 virus infections and antibodies in wild carnivores in the Netherlands, 2020-2022. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12:2270068.
- <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/bird-species-affected-by-h5nx-hpai/en>.
- Ulloa M, Fernández A, Ariyama N, et al. Mass mortality event in South American sea lions (*Otaria flavescens*) correlated to highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 outbreak in Chile. *Vet Q*. 2023;43:1-10.
- Peacock T, Moncla L, Dudas G, et al. The global H5N1 influenza panzootic in mammals. *Nature*. 2024 Online ahead of print.
- Agüero M, Monne I, Sánchez A, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill*. 2023;28:2300001.
- Kareinen L, Tammiranta N, Kauppinen A, et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infections on fur farms connected to mass mortalities of black-headed gulls, Finland, July to October 2023. *Euro Surveill*. 2024;29:2400063.
- Rabalski L, Milewska A, Pohlmann A, et al. Emergence and potential transmission route of avian influenza A (H5N1) virus in domestic cats in Poland, June 2023. *Euro Surveill*. 2023 28:2300390.
- Burrough ER, Magstadt DR, Petersen B, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus Infection in Domestic Dairy Cattle and Cats, United States, 2024. *Emerg Infect Dis*. 2024;30:1335-43.
- Guan L, Eisfeldt AJ, Pattinson D, et al. Cow's Milk Containing Avian Influenza A(H5N1) Virus - Heat Inactivation and Infectivity in Mice. *N Engl J Med*. 2024;391:87-90.
- <https://www.cdc.gov/bird-flu/situation-summary/index.html>
- Halwe NJ, Cool K, Breithaupt A, et al. H5N1 clade 2.3.4.4b dynamics in experimentally infected calves and cows. *Nature*. 2024 Online ahead of print.
- Lewis N, Beer M. Stop H5N1 influenza in US cattle now. *Science*. 2024;385:123.
- https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20241025.pdf
- Garg S, Reinhart K, Couture A, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Infections in Humans. *N Engl J Med*. 2025;392:843-54.
- Chen X, Wang W, Wang Y, et al. Serological evidence of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18:377.
- Jassem AN, Roberts A, Tyson J, et al. Critical Illness in an Adolescent with Influenza A(H5N1) Virus Infection. *N Engl J Med*. 2025;392:927-9.
- Linster M, van Boheemen S, de Graaf M, et al. Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus. *Cell*. 2014;157:329-39.
- Long JS, Mistry B, Haslam SM, Barclay WS. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:67-81.
- Russell CA, Fonville JM, Brown AE, et al. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. *Science*. 2012;336:1541-7.