

Aan de minister van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

3 juli 2007
CGM/070703-01
Advies gebruik van antibioticumresistentiegenen in gewassen voor veldproeven

Geachte mevrouw Cramer,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het gebruik van antibioticumresistentiegenen in gewassen bij veldproeven in Nederland, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht om haar standpunt ten opzichte van het gebruik van de antibioticumresistentiegenen *nptIII*, *tetA* en *aadA* als markersysteem in genetisch gemodificeerde (gg-) gewassen voor veldproeven in Nederland opnieuw te bezien. Eerder was de COGEM van mening dat vanuit milieurisico overwegingen tegen toepassing van deze genen geen bezwaar bestond. Bij de beoordeling van de veiligheid van het gebruik van antibioticumresistentiegenen in gg-planten, moet in overweging genomen worden dat een risico kan zijn dat door horizontale genoverdracht van DNA (van plant naar bacterie), pathogene micro-organismen resistent kunnen worden tegen antibiotica. Onder speciale laboratoriumomstandigheden blijkt dergelijke genoverdracht te kunnen optreden, maar in de praktijk is deze nog nooit geconstateerd. Na beoordeling van alle relevante informatie is de COGEM tot de conclusie gekomen dat de kans op horizontale overdracht van de betreffende antibioticumresistentiegenen verwaarloosbaar klein is. Daarnaast merkt zij op dat de genen reeds in het milieu voorkomen en zich daardoor al kunnen verspreiden van bacterie naar bacterie.

Hoewel de COGEM geen milieurisico's ziet, kunnen er maatschappelijke redenen zijn om het gebruik van de genen in planten als ongewenst te beschouwen, met name als het gaat om antibiotica met een klinische relevantie. Antibioticaresistentie wordt namelijk gezien als één van de grootste wereldwijde problemen in de gezondheidszorg. De COGEM signaleert dat aanwezigheid van de antibioticumresistentiegenen vanuit deze overwegingen op het punt van risicoperceptie onwenselijk kan worden geacht, maar concludeert tevens dat de aanwezigheid van de genen *tetA*, *aadA* en *nptIII* in planten die voor veldproeven worden gebruikt vanuit technisch-wetenschappelijk oogpunt geen onaanvaardbaar milieurisico veroorzaakt.

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

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. ir. B.P. Loos
Dr. I. van der Leij

Gebruik van antibioticumresistentiegenen in genetische gemodificeerde gewassen voor veldproeven

COGEM advies CGM/070703-01

Inleiding

In het verleden heeft de COGEM geadviseerd over de aanwezigheid van bepaalde antibioticumresistentiegenen in genetisch gemodificeerde (gg-) planten. Zij zag destijds vanuit het milieurisico geen bezwaar in de toepassing van deze genen (2). Verder heeft de European Food Safety Authority (EFSA) in 2004 een opinie over dit onderwerp uitgebracht. In haar opinie, stelt de EFSA dat enkele antibioticumresistentiegenen, zoals *nptIII*, afwezig moeten zijn in gg-planten die gebruikt zullen worden voor veldproeven en teelt. Naar aanleiding hiervan en mogelijke nieuwe inzichten, wordt de COGEM gevraagd om haar eerdere standpunt wat betreft het gebruik van de antibioticumresistentiegenen *nptIII*, *tetA* en *aadA* als markersysteem in gg-gewassen voor veldproeven in Nederland te bezien. De betreffende genen veroorzaken resistentie tegen respectievelijk amikacine, tetracycline en streptomycine/spectinomycine.

Eerdere COGEM adviezen en EFSA opinie

In 1998 heeft de COGEM een standpunt ingenomen ten aanzien van de toelaatbaarheid van het gebruik van de genen *nptIII* en *aad* in gg-planten (bij afwezigheid van voeding). Zij was van mening dat tegen de toepassing van onder andere *nptIII* en *aad* in planten vanuit milieurisico overwegingen geen bezwaar bestaat. Ten eerste omdat de kans op horizontale genoverdracht zeer klein is. Ten tweede stelt zij over *nptIII* en *aad* dat deze reeds in het milieu voorkomen. *NptIII* geeft resistentie tegen onder meer amikacine. Amikacine wordt slechts op beperkte schaal klinisch toegepast omdat er snel resistentie tegen ontstaat in een populatie die onder selectiedruk staat van het antibioticum (1). Hieruit werd geconcludeerd dat de verantwoordelijke resistentiegenen met hoge frequentie voorkomen in de populatie. Daarom was de COGEM van mening dat eventuele overdracht van dit gen naar andere micro-organismen in het milieu geen essentiële verhoging van de frequentie waarmee resistentie tegen amikacine voorkomt, zal veroorzaken (2,3). Met betrekking tot het gen *aad*, stelt de COGEM dat het breed voorkomt in allerlei populaties ook als deze niet onder selectiedruk staan (2).

Verder heeft de COGEM, in samenwerking met het RIKILT en het RIVM, in 2000 een gezamenlijk advies uitgebracht over de toelaatbaarheid van het gebruik van onder andere het *nptIII* gen in aardappelen (16). Er werd geconcludeerd dat de toepassing van het gen niet op bezwaren stuit wanneer het teelt en incidentele consumptie betreft (16).

In 2004 heeft de EFSA een opinie uitgegeven over de toepassing van antibioticum-resistentiegenen in gg-gewassen (4). De EFSA heeft niet slechts geoordeeld over het gebruik van deze genen in gewassen voor veldproeven, maar ook voor teelt. Hierbij heeft zij ook de veevoederveiligheid en de voedselveiligheid in beschouwing genomen.

De EFSA neemt de stelling in dat genen die coderen voor resistentie tegen antibiotica welke gebruikt worden bij medische of veterinaire behandeling, speciale aandacht verdienen in de milieurisicoanalyse. Op basis van het belang van het antibioticum als therapie en het effect dat de resistentiegenen zullen hebben op het milieu en de gezondheid van mens en dier, heeft de EFSA antibioticumresistentiegenen ingedeeld in drie groepen:

In groep 1 bevinden zich resistentiegenen die reeds wijdverspreid zijn onder bodem- en darmbacteriën en die tevens resistentie veroorzaken tegen antibiotica welke van geen of weinig belang zijn als geneesmiddel. Een voorbeeld is het *nptII* gen.

Tot groep 2 behoren resistentiegenen die wijdverspreid zijn in micro-organismen in het milieu en die resistentie veroorzaken tegen antibiotica welke gebruikt worden als therapeuticum in bepaalde gebieden van de geneeskunde. Tot groep 2 behoort onder andere het *aadA* gen.

Als laatste bestaat groep 3 uit antibioticumresistentiegenen die resistentie geven tegen antibiotica welke van zeer groot belang zijn in de geneeskunde. Onder deze groep vallen de genen *nptIII* en *tetA*.

De EFSA is van mening dat 1) de frequentie van genoverdracht van gg-planten naar bacteriën zeer laag is voor de drie genoemde groepen en dat 2) het is aangetoond - dan wel zeer waarschijnlijk is - dat een aanzienlijke 'pool' van resistentiegenen reeds aanwezig is in bacteriën in het milieu (4). Onder het milieu wordt in dit geval verstaan: bodem, planten, water, humane en dierlijke darm. Voor resistentiegenen in groep 1 concludeert zij dat er geen beperkingen zijn ten aanzien van het gebruik in gg-gewassen. Over genen in groep 2 is de EFSA van mening dat deze aanwezig mogen zijn in gg-planten die gebruikt worden in veldproeven. Daarentegen stelt de EFSA dat het gebruik van genen uit groep 3 in gg-planten niet toegestaan kunnen worden voor veldproeven of teelt vanwege het huidige klinische belang van de antibiotica waartegen ze resistentie veroorzaken.

Overweging

Om te bepalen of antibioticumresistentiegenen kunnen worden toegepast in gg-planten, is het van belang om te beoordelen hoe groot de kans op verspreiding van de resistentiegenen is en daarnaast hoe groot het daaropvolgende effect is. Als geconcludeerd wordt dat de kans op overdracht van gg-plant naar bacterie

verwaarloosbaar klein is, dan lijkt er geen sprake te zijn van een risico of wetenschappelijke reden om de aanwezigheid van deze genen niet toe te staan.

Bij de risicobeoordeling spelen de volgende overwegingen een rol:

- Hoe groot is de kans op overdracht van het gen van gg-plant naar bacterie?
- Wat is bekend over het voorkomen van de resistentie in het milieu, ofwel is het gen al aanwezig in het milieu?
- Wat is het belang van het antibioticum voor medische en veterinaire toepassing?

Kans op horizontale genoverdracht

Horizontale genoverdracht is een proces waarbij genetisch materiaal van één organisme wordt overgedragen naar een organisme anders dan zijn nakomelingen. Horizontale genoverdracht is een bekend fenomeen dat onder natuurlijke omstandigheden voortdurend, zij het met een zeer lage frequentie, tussen bacteriën van verschillende soorten optreedt. In theorie zouden bacteriën ook vreemd DNA afkomstig van andere organismen, zoals planten, kunnen opnemen en tot expressie brengen (5).

De COGEM heeft in 2005 via een onderzoeksproject de laatste wetenschappelijke kennis en inzichten geïnventariseerd wat betreft de mogelijkheid tot horizontale genoverdracht van gg-plant naar bacterie (5). Tevens is een workshop gehouden met een groot aantal deskundigen op dit gebied.

Uit het onderzoek bleek dat alvorens horizontale genoverdracht mogelijk is, aan een aantal voorwaarden voldaan moet worden. Ten eerste moet de bacterie de capaciteit bezitten om DNA op te nemen. Recent onderzoek duidt er op dat sommige bacteriën onder laboratoriumcondities in staat zijn om planten-DNA op te nemen (5). Een tweede factor betreft de persistentie van het DNA in het milieu. Bodembacteriën kunnen het DNA afkomstig van plantenresten alleen opnemen als het niet snel wordt afgebroken. In de meeste gevallen vindt DNA afbraak in de bodem binnen enkele dagen plaats. Als laatste factor dient het DNA stabiel te integreren in het genoom van de bacterie. Hierbij is de aanwezigheid van homologe DNA-sequenties tussen plant en bacterie van cruciaal belang. Bij afwezigheid van homologe sequenties is inbouw tussen plant en bacterie nog niet aangetoond. In aanwezigheid van homologe sequenties blijkt inbouw slechts onder laboratoriumcondities mogelijk te zijn. Daarnaast dient het gen tevens op de juiste manier tot expressie te komen voordat een functioneel eiwit gevormd kan worden (5).

In 2005 heeft de COGEM naar aanleiding van het onderzoeksproject geconcludeerd dat horizontale genoverdracht in theorie mogelijk is. Zij heeft echter opgemerkt, dat ondanks onderzoek hiernaar, horizontale genoverdracht in veldexperimenten nog nooit is aangetoond. De opnamecapaciteit van bacteriën voor planten-DNA is slechts onder

laboratoriumomstandigheden aangetoond. In de natuur zijn ideale omstandigheden waarbij de bacterie DNA kan opnemen veelal afwezig. Dit reduceert de mate van genoverdracht sterk (5).

De COGEM is op grond van bovenstaande van mening dat er geen nieuwe gegevens beschikbaar zijn die haar ertoe nopen haar eerdere standpunt betreffende de verwaarloosbaar kleine kans op horizontale genoverdracht van plant naar bacterie te herzien.

Aanwezigheid van antibioticumresistentiegenen in het milieu

De drie genoemde resistentiegenen komen reeds voor in het milieu. Zij zijn namelijk geïsoleerd uit bacteriën die in het milieu voorkomen. Het gen *aadA* is oorspronkelijk afkomstig van een *Escherichia coli* plasmide en *nptIII* van een plasmide van de darmbacterie *Enterococcus faecalis* (4). *TetA* is aanwezig op het transposon Tn10 (4), dat voor het eerst werd geïsoleerd uit darmbacteriën (18). Een transposon is een DNA fragment dat zich kan verplaatsen op het genoom van een organisme. *TetA* kan zodoende 'springen' tussen het chromosoom en een plasmide in een bacterie. Via plasmiden wisselen bacteriën onderling genetische informatie uit waardoor antibioticumresistentiegenen zich kunnen verspreiden.

Er zijn veel studies verricht naar de aanwezigheid van antibioticumresistentie onder bacteriën. Hieronder wordt de mate van resistentie van een aantal bacteriën beschreven. Overigens hoeft het niet zo te zijn dat de drie onderhavige genen de oorzaak zijn van de beschreven resistenties, de mogelijkheid bestaat dat andere genen dezelfde resistentie veroorzaken.

Uit onderzoek in 2006 blijkt onder andere dat 4% van de *Pseudomonas aeruginosa* bacteriën in Nederland resistent is tegen de aminoglycosides gentamycine of tobramycine (13). Kanamycine behoort tot dezelfde groep van antibiotica. Het percentage *E. coli* dat resistent is tegen deze groep van antibiotica is iets lager (13). Daarentegen is respectievelijk 75 en 79% van de *E. faecalis* en *E. faecium* isolaten resistent (13). Verder is in een Koreaanse studie aangetoond dat 2,6% van de *E. coli* isolaten resistent is tegen amikacine. Daarnaast is 9% laag resistent (14).

Uit een onderzoek in 2006 naar de resistentie van *Mycobacterium tuberculosis* blijkt dat 6% resistent is tegen streptomycine (11). Van de *Campylobacter jejuni* isolaten werd aangetoond dat 9% resistent is (15). Ten slotte was 13% van deze bacterie resistent tegen tetracycline (15). Bovendien blijkt uit verschillende studies dat het *tetA* gen aanwezig is in bacteriën van de genera *Edwardsiella*, *Providencia*, *Plesiomonas*, *Enterobacter*, *Mannheimia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Aeromonas*, *Vibrio* en *Escherichia* (17).

Het belang van antibiotica

Het gen *aadA* geeft resistentie tegen de antibiotica streptomycine en spectinomycine. Het gebruik van streptomycine is tegenwoordig veelal vervangen door de toepassing van nieuwere antibiotica, maar het wordt nog in specifieke situaties, zoals de behandeling van tuberculose, gehanteerd (6). Ook spectinomycine wordt hiervoor gebruikt. Beide antibiotica worden tevens in de veterinaire sector toegepast bij infecties in rundvee, varkens, schapen en gevogelte (7,8).

Streptomycine wordt in de Verenigde Staten en Japan tevens in de landbouw gebruikt als pesticide (4). In Nederland is de toelating van bestrijdingsmiddelen op basis van streptomycine ter bestrijding van de ziekte bacterievuur in appel- en perenboomgaarden en boomkwekerijpercelen sinds 31 december 2003 beëindigd (9).

TetA veroorzaakt resistentie tegen de groep tetracyclines. Deze breed-spectrum antibiotica worden zowel bij mens als dier gebruikt. Tetracycline wordt met name in de primaire gezondheidszorg veelvuldig toegepast. In 2006 bedroeg het gebruik van deze antibiotica 21% van het totale antibioticagebruik (11). Bij de mens worden onder meer ooginfecties, infecties van de lage urinewegen en mond- en keelaandoeningen met de antibiotica behandeld (6). Bij dieren, zoals honden, katten, vee en gevogelte, wordt doxycycline, een voorbeeld van een tetracycline, grootschalig toegepast (10).

Het gen *nptIII* geeft resistentie tegen verschillende antibiotica van de groep aminoglycosides, waaronder kanamycine, neomycine, paromomycine, ribostamycine en gentamycine B. Daarnaast blijkt het gen ook een laag niveau van resistentie te bieden tegen amikacine. Amikacine is een breed-spectrum antibioticum dat werkzaam is tegen een groot aantal aerobe Gram-negatieve bacteriën en enkele Gram-positieve bacteriën (6). Bij infecties in dieren wordt amikacine niet vaak toegepast. In de landen van de EU was het gebruik van dit antibioticum als therapie in 1999 slechts in Italië toegestaan in zogenaamde 'food producing animals' (vee, varkens en gevogelte) (12). Amikacine wordt in Nederland alleen in het ziekenhuis gebruikt, waar het in beperkte mate wordt voorgeschreven (11).

Amikacine is berucht vanwege de snelheid waarmee er resistentie tegen ontstaat. Het behoort tot de zogenaamde 'reserve-antibiotica', dit zijn antibiotica welke in speciale gevallen worden toegepast als het antibioticum van de eerste keus niet meer geschikt is, bijvoorbeeld doordat de ziekteverwekker daartegen resistent is geworden (1). Het aantal beschikbare reserve-antibiotica is beperkt (1).

Het gebruik van aminoglycosides in ziekenhuizen in Nederland blijft constant (4%). In de Nederlandse eerstelijns gezondheidszorg worden deze antibiotica sinds 2001 in zeer beperkte, doch toenemende mate, voorgeschreven (11).

Uit het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat de antibiotica waartegen de drie onderhavige genen resistentie veroorzaken van klinisch belang zijn.

Advies

Bij de beoordeling van de veiligheid van het gebruik van antibioticumresistentiegenen in gg-planten, moet in overweging worden genomen of pathogene micro-organismen resistent kunnen worden tegen antibiotica door horizontale genoverdracht. Een risico hiervan is dat therapeutica onwerkzaam kunnen worden.

De COGEM acht de kans op horizontale overdracht van de betreffende antibioticumresistentiegenen zeer gering omdat deze alleen onder bijzondere laboratoriumomstandigheden maar nooit in de praktijk is waargenomen. Daarnaast is het van belang op te merken dat deze genen reeds (veelvuldig) in het milieu voorkomen. Een eventuele (theoretische) overdracht van plant op bacterie zal daarom niet leiden tot een extra milieurisico. Genoverdracht tussen bacteriën is een aanzienlijk waarschijnlijker bron voor verspreiding van antibioticaresistentie dan horizontale genoverdracht tussen gg-plant en bacterie.

Hoewel de genen coderen voor resistentie tegen antibiotica die van klinisch belang zijn, ziet de COGEM daarom geen risicoteknische bezwaren om de aanwezigheid van deze genen in gg-gewassen voor veldproeven toe te staan.

Signalering

Hoewel de COGEM de milieurisico's verwaarloosbaar klein acht bij het gebruik van antibioticumresistentiegenen in planten bij veldproeven, signaleert zij dat er maatschappelijke overwegingen kunnen zijn die het gebruik van de genen in planten mogelijk ongewenst maken, met name als het gaat om het veroorzaken van resistentie tegen antibiotica met een klinische relevantie.

Bestrijding van bacteriële infecties is over het algemeen goed mogelijk door toediening van antibiotica. Het aantal gevallen van antibioticumresistente bacteriën neemt echter toe. Het wereldwijd excessief voorschrijven van antibiotica bij mens en dier en de toepassing van antibiotica in de veehouderij en landbouw heeft ertoe geleid dat bacteriën steeds vaker en sneller resistent worden (19, 20). Tal van oudere antibiotica zijn niet meer bruikbaar en er zijn bacteriën die resistent zijn tegen (bijna) alle antibiotica. Antibioticaresistentie wordt gezien als één van de grootste wereldwijde problemen in de gezondheidszorg.

Door deze ontwikkelingen is de aanwezigheid van resistentiegenen in de publieke perceptie een veiligheidsrisico. Hierbij is vooral de angst dat de aanwezigheid van deze genen in voedsel kan leiden tot overdracht van de genen naar darmbacteriën, waardoor ziekteverwekkende bacteriën resistent tegen antibiotica kunnen worden (21,22).

De COGEM wijst er verder op dat de aanwezigheid van de genen in gg-planten geen functioneel nut dient voor het gewas, maar dat het om een ‘restant van het productieproces’ gaat. Bij markttoelating van gg-gewassen in de EU is de aanwezigheid van antibioticumresistentiegenen aan sterke restricties onderhevig en wordt toelating van deze genen uitgefaseerd.

Zoals eerder beschreven, is er slechts een theoretisch risico dat het gebruik van antibioticumresistentiegenen in planten verspreiding van antibioticumresistentie bij bacteriën zou kunnen veroorzaken. Maar gezien het bovenstaande en het belang van de perceptie bij betrokkenen kunnen deze maatschappelijke overwegingen ertoe leiden dat wordt gekozen om elk theoretisch risico uit te sluiten en het gebruik van antibioticumresistentiegenen te verbieden.

De EFSA benoemt in haar opinie over genen uit groep 3 geen directe technisch-wetenschappelijke argumenten om de aanwezigheid te voorkomen, maar lijkt zich te laten leiden door maatschappelijke overwegingen. De EFSA stelde over de drie groepen namelijk dat: *‘The frequency of horizontal gene transfer from GM plants to other organisms is very low for all three groups of ARMGs (antibiotic resistance marker genes) considered’* en daarnaast dat: *‘For all of the antibiotics and resistances considered, it has been shown or is extremely likely that there is a considerable existent pool of resistance genes already present in the microbiota in the environment’*. Toch concludeert de EFSA voor genen van groep 3 dat: *‘Given their current importance in clinical usage, the GMO Panel recommends that ARMGs placed in group III are not present in GM plants to be placed on the market or in plants used for experimental field trials’*.

Conclusie

De COGEM signaleert dat aanwezigheid van de antibioticumresistentiegenen vanuit deze overwegingen op het punt van risicoperceptie onwenselijk kan worden geacht, maar concludeert tevens dat de aanwezigheid van de genen *tetA*, *aadA* en *nptIII* in planten die voor veldproeven worden gebruikt vanuit technisch-wetenschappelijk oogpunt geen onaanvaardbaar milieurisico veroorzaakt.

Referenties

1. Gezondheidsraad; Commissie Antimicrobiële groeibevorderaars (1998). Antimicrobiële groeibevorderaars. Rijswijk. publicatie nr. 1998/15
2. COGEM (1998). Standpunt van de COGEM ten aanzien van de toelaatbaarheid van het toepassen van antibioticumresistentiegenen in transgene planten (CGM/980929-06)
3. COGEM (1999). Advies BGGO 95/05. (CGM/990112-01)
4. European Food Safety Authority (2004). Opinion of the scientific panel on genetically modified organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants (Question N° EFSA-Q-2003-109). The EFSA Journal 48: 1-18
5. COGEM (2005). Signalerende brief horizontale genoverdracht (CGM/050415-01)
6. College voor zorgverzekeringen (2007). Farmacotherapeutisch kompas. Internet: <http://www.fk.cvz.nl/> (25 juni 2007)
7. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2002). Committee for veterinary medicinal products, Streptomycin. EMEA/MRL/809/01-FINAL
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1999). Committee for veterinary medicinal products, Spectomycin. EMEA/MRL/623/99-FINAL
9. Plantenziektenkundige Dienst (2004). Nieuwsbrief. Jaargang 11, nummer 01
10. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1997). Committee for veterinary medicinal products, Doxycycline. EMEA/MRL/270/97-FINAL
11. Stichting Werkgroep Antibioticum Beleid en RIVM. Nethmap 2007; Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. Internet: [www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/\(WebFiles\)/D552D3B6190D0461C12572FF0024F246/\\$FILE/NETHMAP_2007.pdf](http://www.swab.nl/swab/swabcms.nsf/(WebFiles)/D552D3B6190D0461C12572FF0024F246/$FILE/NETHMAP_2007.pdf) (26 juni 2007)
12. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1999). Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines
13. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Internet: www.rivm.nl/earss/database/ (26 juni 2007)
14. Ko, K.S. *et al.* (2007). In vitro activity of fosfomycin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from urine and blood. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58: 111-115
15. McGill, K. *et al.* (2006). Antibiotic resistance of retail food and human *Campylobacter* isolates on the Island of Ireland from 2001-2002. *Epidemiol. Infect.* 134: 1282-1291

16. COGEM (2000). Het gebruik van antibioticumresistentiegenen als markersysteem tijdens de genetische modificatie van planten (CGM/000918-01)
17. Chopra, I. en Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Bio Rev* 65(2): 232-260
18. Chalmers, R., Sewitz, S., Lipkow, K. en Crelling, P. (2000). Complete nucleotide sequence of Tn10. *J. Bacteriol* 182(10): 2970-2972.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Bacterial and Mycotic Diseases
20. Europese Commissie. Antibioticaresistentie. Een steeds grotere bedreiging. Internet: ec.europa.eu/research/leaflets/antibiotics/index_nl.html (29 juni 2007)
21. Greenpeace. Internet: www.greenpeace.nl (3 juli 2007)
22. Friends of the Earth International. Internet: www.foei.org (3 juli 2007)