



> Retouradres: RIVM/VSP/BGGO, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

**COGEM**

prof. dr. ing. S. Schaap  
Postbus 578  
3720 AN Bilthoven

Datum: 9 december 2016

Betreft: COGEM adviezen CGM/161024-02, CGM/161108-01 en CGM/161109-01

Geachte heer Schaap,

Middels deze brief wil ik u informeren over de besluitvorming naar aanleiding van uw adviezen 'Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde *Listeria monocytogenes*', 'Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde AAV-geïnfekteerde muizen en ratten' en 'Adviserende brief invasieve handelingen met alfa-synucleïne transgene muizen'.

Onderdelen van deze adviezen zullen niet worden gevolgd.

**Terugkoppeling Advies CGM/161024-02**

Op 24 oktober 2016 heeft de COGEM het advies "Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd *Listeria monocytogenes*" (CGM/161024-02) uitgebracht. In dit advies adviseert de COGEM over de inschaling van werkzaamheden met een genetisch gemodificeerde *Listeria monocytogenes* bacteriestam. De aanvrager wil een verzwakte variant van *L. monocytogenes* (ANZ-100) genetisch modificeren (gg-ANZ-100) en toedienen aan muizen.

In haar advies geeft de COGEM aan dat ANZ-100 en gg-ANZ-100 sterk geattenuëerd zijn en een sterk verminderde pathogeniteit hebben in vergelijking met wildtype *L. monocytogenes* (pathogeniteitsklasse 2). De COGEM is daarom van mening dat de voorgestelde *in vitro* werkzaamheden met zowel ANZ-100 als gg-ANZ-100 uitgevoerd kunnen worden onder ML-I inperkingsniveau. Voor handelingen met muizen stemt de COGEM in om de werkzaamheden in te schalen op DM-I niveau, en tijdelijke handelingen met specifieke apparatuur toe te staan op D-I niveau.

Daarbij geeft de COGEM aan dat van *L. monocytogenes* bekend is dat de bacterie de placenta-barrière kan passeren en een foetale infectie of miskraam kan veroorzaken. De COGEM is van mening dat er op basis van beschikbare literatuur onvoldoende bewijs is voor de apathogeniteit van ANZ-100 en gg-ANZ-100 voor zwangere vrouwen. De COGEM adviseert daarom om zwangere vrouwen uit te sluiten van de werkzaamheden met ANZ-100 en gg-ANZ-100. Met inachtneming van het aanvullende voorschrift om zwangere medewerkers uit te sluiten van alle werkzaamheden, acht de COGEM de risico's voor mens en milieu bij de voorgenomen werkzaamheden verwaarloosbaar klein.

Directoraat-generaal  
Milieu en Internationaal  
Directie Veiligheid en  
Risico's

RIVM/VSP/Bureau GGO  
Antonie van  
Leeuwenhoeklaan 9  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
www.ggo-  
vergunningverlening.nl

Contactpersoon  
Bureau GGO

T 030 274 2793  
F 030 274 4401  
bggo@rivm.nl

Ons kenmerk  
COG 16-004 \_000.vkd.1

Uw kenmerk  
CGM/161024-02,  
CGM/161108-01,  
CGM/161109-01

Kopie aan  
F. van der Wilk (COGEM)  
F.H.E. Schagen (COGEM)  
J.K.B.H. Kwisthout (IenM)

Bijlage(n)

Besloten is om een deel van het advies niet te volgen. Het betreft hier het advies dat de voorgestelde *in vitro* werkzaamheden met gg-*Listeria* op ML-I inperkingsniveau kunnen worden uitgevoerd met inachtneming van het aanvullende voorschrift om zwangere medewerkers uit te sluiten van alle werkzaamheden.

Dit aanvullend voorschrift strookt niet met het beleid om op ML-I uitsluitend werkzaamheden met apathogene (micro-)organismen toe te staan, en daaraan gekoppeld, het beleid ten aanzien van de toegankelijkheid van ML-I laboratoria (hetgeen in de adviesvraag al is aangegeven) en het beleid om het hanteren van bijzondere voorschriften op ML-I zoveel mogelijk te beperken.

Directoraat-generaal  
Milieu en Internationaal  
Directie Veiligheid en  
Risico's

Datum  
9 december 2016

Ons kenmerk  
COG 16-004\_000.vkd.1

#### *Toelichting*

In een ML-I ruimte zoals bedoeld in de Regeling wordt uitsluitend gewerkt met genetisch gemodificeerde micro-organismen waaraan geen risico's m.b.t. pathogeniteit of schadelijkheid zijn verbonden en behoren bijzondere maatregelen niet tot de standaard voorschriften.

Het beleid ten aanzien van ML-I laboratoria en de voorschriften die in bijlage 9 van de Regeling ggo aan de ML-I werkruimte zijn verbonden, zijn er op gericht om aan de toegankelijkheid van ML-I laboratoria géén speciale voorwaarden te stellen. Een ieder die toegang heeft tot de inrichting waarin het ML-I laboratorium zich bevindt, heeft zonder tussenkomst van de BVF toegang tot het ML-I laboratorium. Een ieder die een ML-I laboratorium betreedt moet er dus vanuit kunnen gaan dat er zich in deze ruimte uitsluitend genetisch gemodificeerde organismen bevinden die veilig kunnen worden gehanteerd onder toepassing van de ML-I voorschriften zoals gesteld in de Regeling en dat er dus geen mogelijk pathogene ggo's aanwezig zijn waarvoor aanvullende maatregelen (zoals het uitsluiten van zwangere medewerkers) benodigd zijn.

Dit is een essentieel verschil met een ML-II laboratorium of het D-I/DM-I dierverblijf, waarvoor geldt dat de toegang is afgesloten als er geen personeel in de ruimte aanwezig is, de toegang tot de werkruimte verboden is voor onbevoegden en tijdens de werkzaamheden de deuren gesloten moeten blijven. Aan de toegankelijkheid van deze laboratoria zijn dus wel speciale voorwaarden gesteld.

In het advies wordt verder aangegeven dat inperkingsniveau D-I met de werkvoorschriften van inperkingsniveau DM-I voldoende zou zijn om de veiligheid te waarborgen wanneer gg-ANZ-100 nog aanwezig is, maar dat de COGEM zich realiseert dat volgens de Regeling GGO werkzaamheden met de combinatie van een micro-organisme en een dier ingeschaald worden op inperkingsniveau DM-I.

Bij deze bevestig ik u dat het beleid gehandhaafd blijft om ten aanzien van de inperkingsniveau's en de categorieën van fysische inperking (CFI's) vast te houden aan de standaard werk- en inrichtingsvoorschriften. Dat betekent bijvoorbeeld dat:

- voorschriften die kenmerkend zijn voor activiteiten met pathogenen op inperkingsniveau ML-II, zoals het verplicht hanteren van micro-organismen in een veiligheidskabinet van klasse 2 of het dragen van een mond- en neuskapje niet op ML-I zullen worden voorgeschreven
- voorschriften behorend bij de CFI DM-I, zoals specifieke voorschriften voor verwerking van afval dat micro-organismen zal bevatten, niet op D-I zullen worden gehanteerd.

In een dergelijk geval zullen het reguliere inperkingsniveau en de reguliere categorie van fysische inperking opgelegd worden.

#### *Besluit*

De *in vitro* werkzaamheden met gg-*Listeria* zijn conform artikel 5.3.i van de Regeling ggo ingeschaald op ML-II-k met inachtneming van het aanvullende voorschrift om zwangere medewerkers uit te sluiten van alle werkzaamheden.

Wat betreft de overige onderdelen (handelingen met muizen op DM-I niveau, en tijdelijke handelingen met specifieke apparatuur op D-I niveau) is het advies wel gevolgd.

#### **Terugkoppeling advies CGM/161108-01**

Op 08 november 2016 heeft de COGEM het advies "Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde AAV-geïnfecteerde muizen en ratten" (CGM/161108-01) uitgebracht. De COGEM is van mening dat bij invasieve handelingen met AAV geïnfecteerde dieren die van DM-II naar D-I zijn teruggeplaatst, gg-AAV deeltjes vrij kunnen komen die mogelijk nog aanwezig zijn in het geïnjecteerde weefsel. Om de eventuele risico's voor mens en milieu te minimaliseren adviseert de COGEM de invasieve handelingen met geïnjecteerde dieren en handelingen met weefsels van deze dieren op respectievelijk D-I en ML-I in te schalen en daarbij enkele aanvullende voorschriften op te leggen:

- in het laboratorium waarin betreffende werkzaamheden worden uitgevoerd, is het dragen van een bril en een mond- en neuskapje verplicht
- tijdens de werkzaamheden worden door de werknemer handschoenen gedragen

#### **Besluit**

Bij de handelingen kunnen genetisch gemodificeerde virusdeeltjes van een pathogeniteitsklasse 2 virus vrijkomen en de risico's zijn daarbij zeer klein, maar niet verwaarloosbaar. Het ML-I en D-I inperkingsniveau zijn niet bedoeld voor handelingen met pathogene micro-organismen en zoals hierboven reeds is toegelicht is het beleid erop gericht om ten aanzien van de inperkingsniveau's en de categorieën van fysieke inperking (CFI's) vast te houden aan de standaard werk- en inrichtingsvoorschriften en geen voorschriften voor werkzaamheden met pathogene micro-organismen (zoals het dragen van een mond- en neuskapje of voorschriften voor de verwerking van afval) op de laagste inperkingsniveau's op te leggen.

Voor invasieve handelingen met geïnjecteerde dieren en handelingen met weefsels van deze dieren zal respectievelijk een DM-II en een ML-II inschaling worden opgelegd.

#### **Terugkoppeling adviserende brief CGM/161109-01**

Op 09 november 2016 heeft de COGEM de adviserende brief "Invasieve handelingen met alfa-synucleïne transgene muizen" (CGM/161109-01) uitgebracht.

De COGEM adviseert om, in lijn met haar voorgaande adviezen, muizen transgeen voor alfa-synucleïne (een aggregierend eiwit met prion-achtige eigenschappen dat betrokken is bij de ziekte van Alzheimer) te huisvesten op D-I niveau, maar om bij invasieve handelingen met alfa-synucleïne transgene muizen een aantal aanvullende maatregelen in acht te nemen om besmettingen met endogeen of mutant alfa-synucleïne te voorkomen:

- Open handelingen en voorgenomen invasieve handelingen met muizen transgeen voor alfa-synucleïne dienen uitgevoerd te worden in een veiligheidskabinet klasse 2;
- Tijdens de handelingen dienen handschoenen te worden gedragen;
- Het gebruik van 'sharps' moet tot een minimum worden beperkt en is alleen toegestaan in combinatie met kevlarhandschoenen.

#### **Besluit**

Er wordt in de signalerende brief niet toegelicht waarom deze invasieve handelingen op D-I inperkingsniveau kunnen plaatsvinden. Een veiligheidskabinet is geen inrichtingsvoorschrift bij D-I. Voor invasieve handelingen met alfa-synucleïne transgene muizen is recent meerdere keren een DM-II inschaling geadviseerd (CGM/150501-05

Directoraat-generaal  
Milieu en Internationaal  
Directie Veiligheid en  
Risico's

Datum  
9 december 2016

Ons kenmerk  
COG 16-004\_000.vkd.1

en CGM/151019-01). Deze DM-II inschaling zal, mede gezien het beleid om ten aanzien van de inperkingsniveau's en de categorieën van fysieke inperking (CFI's) vast te houden aan de standaard werk- en inrichtingsvoorschriften (zie toelichting hierboven), worden gehandhaafd.

In vertrouwen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Indien u op bepaalde punten een aanvullende toelichting of overleg wenst, zijn wij hiertoe gaarne bereid.

Directoraat-generaal  
Milieu en Internationaal  
Directie Veiligheid en  
Risico's

Datum  
9 december 2016


Ons kenmerk  
COG 16-004\_000.vkd.1

09 december 2016,

DE STAATSSECRETARIS VAN INFRASTRUCTUUR EN MILIEU,

namens deze:

het hoofd van het Bureau Genetisch gemodificeerde organismen,



H.P. de Wijs