

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 15 december 2020
KENMERK CGM/201215-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Ochrobactrum grignonense* en *Rahnella aquatilis*

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier getiteld 'Ochrobactrum grignonense en Rahnella aquatilis' (IG 20-254_2.13-000), ingediend door de Wageningen Universiteit, deelt de COGEM u het volgende mee.


Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacteriesoorten *Ochrobactrum grignonense* en *Rahnella aquatilis*.

De huidige naam van *O. grignonense* is *Brucella grignonense* en wordt in dit advies gehanteerd. *B. grignonense* is een gram-negatieve bacterie die werd geïsoleerd en geïdentificeerd uit grondmonsters afkomstig uit Frankrijk (Grignon) en later uit wortels van tarwe. *B. grignonense* groeit tussen 4 en 40 °C, met een optimum van 30 °C en bij pH waarden variërend van 3 tot 9, met een optimum pH van 6-7. Er zijn geen publicaties bekend waarin deze bacteriesoort in verband wordt gebracht met pathogeniteit in mensen, dieren of planten.

Rahnella aquatilis is een facultatief anaerobe, gram-negatieve bacterie uit de familie van de *Enterobacteriaceae*. De bacterie komt voor in zoetwater, grond, rhizosfeer en in sommige diersoorten zoals slakken en kevers. De bacterie staat bekend als een opportunistisch pathogeen voor de mens die een risico kan vormen voor immunogecompromitteerde personen.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM om *B. grignonense* en *R. aquatilis* in te delen in pathogeniteitsklasse 1. Beide soorten kunnen worden opgenomen op bijlage 2 lijst A1 van de regeling GGO.



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

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

- c.c.
- Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal

Pathogeniteitsclassificatie van *Ochrobactrum grignonense* en *Rahnella aquatilis*

COGEM advies CGM/201215-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van de Wageningen Universiteit, is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacteriesoorten *Ochrobactrum grignonense* en *Rahnella aquatilis* (IG 20-254) en de plaatsing van deze bacteriesoorten op Bijlage 2, Lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Wetenschappelijk gezien is de pathogeniteit van een micro-organisme goed aan te tonen. De afwezigheid van pathogeniteit is echter moeilijk te bewijzen. Daarbij worden gevallen van pathogeniteit gepubliceerd, terwijl er nauwelijks wordt gerapporteerd over de apathogeniteit van micro-organismen. Hierdoor is van veel micro-organismen weinig literatuur over apathogeniteit voorhanden.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem of een onderliggend ziektebeeld, worden in de regel als niet-pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo1 geplaatst worden.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt,

terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Ochrobactrum grignonense

Het genus *Ochrobactrum* werd in 1988 voor het eerst benoemd en bestaat inmiddels uit 19 verschillende soorten.² Het zijn allen gram-negatieve bacteriën, waarvan een aantal zijn geïdentificeerd als opportunistisch pathogeen.³

Diverse *Ochrobactrum*soorten zijn nauw verwant aan het genus *Brucella*.^{4,5} In de meest recente lijst van List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) wordt *Brucella grignonense* als nieuw geaccepteerde naam voor *O. grignonense* vermeld en deze naam zal daarom in de rest van dit advies worden gehanteerd.⁶

B. grignonense is geïsoleerd en geïdentificeerd uit grondmonsters afkomstig uit Frankrijk (Grignon) en later uit wortels van tarwe.² De bacterie groeit tussen 4 en 40 °C, met een optimum van 30 °C en bij pH waarden variërend van 3 tot 9, met een optimum pH van 6-7. Er zijn geen publicaties bekend waarin deze bacteriesoort in verband wordt gebracht met pathogeniciteit in mensen, dieren of planten. Enkele verwante soorten zijn wel in verband gebracht met gevallen van infectie bij mensen (*O. anthropi* en *O. intermedium*).⁷

Rahnella aquatilis

Rahnella aquatilis is een facultatief anaerobe, gram-negatieve bacterie uit de familie van de *Enterobacteriaceae*. De bacterie werd voor het eerst geïsoleerd uit de Warta (rivier) in Polen en komt voor in zoetwater, grond, rhizosfeer en in sommige diersoorten zoals slakken en kevers.⁸ De bacterie is ook waargenomen in verschillende klinische monsters afkomstig uit de mens. Sinds 2000 zijn er meer dan 70 verschillende stammen onderscheiden. De bacterie staat bekend als opportunistisch pathogeen voor de mens die een risico kan vormen bij orgaantransplantaties en voor immuun-gecompromiteerde personen in het algemeen.^{2,8}

4. Eerdere COGEM adviezen en internationale classificaties

In het algemene COGEM advies “Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene bacteriën” (CGM/181112-03) staat het gehele genus *Rahnella* als klasse 1 vermeld. De aanvrager wijst erop dat het een opportunistisch pathogeen betreft. De COGEM heeft nog niet geadviseerd over *B. grignonense*.

De aanvrager wijst tevens op de Duitse classificering van *O. grignonense* in risicoklasse 1. *Rahnella aquatilis* is ook opgenomen in deze lijst als risicoklasse 1, met daarbij de aantekening dat er gevallen bekend zijn waarbij de bacterie voorkomt als opportunist bij verzwakte of immuun gecompromitteerde individuen.⁹ De aanvrager verzoekt beide bacteriën op te nemen op bijlage 2, pathogeniteitsklasse 1 en deze organismen toe te voegen aan de lijst van apathogene gastheren.

5. Overweging

Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen gevallen beschreven van waarbij *B. grignonense* pathogeen was in gezonde mensen, dieren of planten. Verwante soorten van *O. grignonense* zijn weliswaar in verband gebracht met enkele humane infecties (*O. anthropi* en *O. intermedium*), maar deze soorten staan fylogenetisch verder van *O. grignonense* af.^{2,3,4}

R. aquatilis wordt geassocieerd met verschillende gevallen van humane infecties bij onder meer immuungecompromitteerde personen.^{10,11,12,13,14} In nagenoeg alle gevallen betrof het mensen met een verzwakt immuunsysteem of waarbij de huidbarriere doorbroken is. De beschreven infecties betroffen onder meer bacteremie, sepsis, luchtweginfecties, unieweginfecties en wondinfecties in immuungecompromitteerde personen en infectieuze endocarditis in een hartpatient. Er is één geval beschreven van een infectie bij een immunocompetente patiënt in Korea.¹⁵ De infectie ontstond echter na het gebruik van een infuus dat bewaard en toegediend was onder niet-hygiënische omstandigheden. Daarnaast is één geval van een infectie beschreven bij karpers.¹⁶ Een isolaat van *R. aquatilis* veroorzaakte infectie bij gezonde karpers. Echter, in de literatuur wordt opgemerkt dat dit isolaat mogelijk niet behoort tot *R. aquatilis*. Er zijn geen andere infecties bij karpers of andere diersoorten beschreven in de literatuur.

B. grignonense wordt in de literatuur niet geassocieerd met infecties bij mensen of dieren. *R. aquatilis* is een opportunistisch pathogeen waarvan in de literatuur verschillende infecties beschreven zijn bij immuungecompromitteerde personen. Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem of een onderliggend ziektebeeld, worden in als niet-pathogeen beschouwd en als zodanig in Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo worden opgenomen.

6. Advies

Samengevat adviseert de COGEM *Brucella grignonense* (*Ochrobactrum grignonense*) en *Rahnella aquatilis* in te delen in pathogeniteitsklasse 1. Beide soorten kunnen worden opgenomen op bijlage 2 lijst A1 van de regeling GGO.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2019-07-01> (bezocht: 6 april 2020)
2. Ryan MP en Pembroke JT (2020). The Genus *Ochrobactrum* as Major Opportunistic Pathogens. *Microorganisms* 2020, 8, 1797

3. Lebuhn M, Achouak W, Schloter M et al. (2000). Taxonomic characterization of *Ochrobactrum* sp. isolates from soil samples and wheat roots, and description of *Ochrobactrum tritici* sp. nov. and *Ochrobactrum grignonense* sp. nov. International journal of systematic and evolutionary microbiology 50: 2207-2233
4. Hordt A, Lopez MG, Meier-Kolthoff JP et al (2020). Analysis of 1,000C Type-Strain Genomes Substantially Improves Taxonomic Classification of Alphaproteobacteria. Frontiers in microbiology 11:468
5. Scholz HC, Dahouk SA, Tomaso H et al (2008). Genetic diversity and phylogenetic relationships of bacteria belonging to the Ochrobactrum–Brucella group by recA and 16S rRNA gene-based comparative sequence analysis. Systematic and applied microbiology 31: 1-6
6. LPSN - List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. URL: <https://lpsn.dsmz.de/> (Bezocht 15 december 2020)
7. Teyssier C, Marchandin H, Jean-Piere H et al. (2005). Molecular and phenotypic features for identification of the opportunistic pathogens *Ochrobactrum* spp. Journal of medical microbiology 54:945-953
8. Koczura R, Mokracka J en Makowska N (2016). Environmental Isolate of *Rahnella aquatilis* Harbors Class 1 Integron. Curr. Microbiol 72:64-67
9. Classificatielijst Duitsland. TRBA 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen“
10. Tash K (2005). *Rahnella aquatilis* Bacteremia from a Suspected Urinary Source. Journal of clinical microbiology 2526-2528
11. Reina J en Lopez A (1996). Clinical and Microbiological Characteristics of *Rahnella aquatilis* Strains Isolated from Children. Journal of infection 33:135-137
12. Matsukura H, Katayama K, Kitano N et al (1996). Infective Endocarditis Caused by an Unusual Gram-Negative Rod, *Rahnella aquatilis*. Pediatric Cardiology 17: 108-111
13. Martins W, Carvalhaes CG, Cayo R et al (2015). Co-transmission of *Rahnella aquatilis* between hospitalized patients. The Brazilian Journal of infectious diseases 19(6):648-650
14. Maraki S, Samonis G, Marmelakis E et al (1994). Surgical Wound Infection Caused by *Rahnella aquatilis*. Journal of clinical microbiology 32(11): 2706-2708
15. Chang EY, Jeong J, Shin JH et al (1999). *Rahnella aquatilis* Sepsis in an Immunocompetent Adult. Journal of clinical microbiology 37(12): 4161-4162
16. Lu A, Wang R, Hu X et al (2017). First report of *Rahnella aquatilis* infection in crucian carp *Carassius auratus* in China. Diseases of aquatic organisms 123:205-212