

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

**DATUM** 23 oktober 2019  
**KENMERK** CGM/191023-01  
**ONDERWERP** Classificatie van apathogene bacterien die van nature  
antibioticumresistentiegenen bevatten

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,


De toename van het aantal antibioticumresistente pathogene (ziekteverwekkende) bacteriën zorgt ervoor dat infecties moeilijker te behandelen zijn en is daardoor een bedreiging voor de volksgezondheid.<sup>1</sup> De Regeling genetisch gemodificeerde organismen bevat een bepaling waarmee laboratoriumwerkzaamheden op een hoger inperkingsniveau worden ingeschaald wanneer het genetisch gemodificeerde organisme (ggo) is gemodificeerd met een antibioticumresistentiegen dat de behandeling van infecties in gevaar brengt. De COGEM is gevraagd om te adviseren over apathogene bacteriesoorten die van nature antibioticumresistentiegenen bevatten. Zij is gevraagd of er bij het classificeren van deze bacteriesoorten rekening moet worden gehouden met de aanwezige antibioticumresistentiegenen en of werkzaamheden met deze bacteriesoorten op het laagste inperkingsniveau uitgevoerd kunnen worden.

Om beter inzicht te krijgen in de kans dat bij laboratoriumwerkzaamheden antibioticumresistentiegenen naar een andere mogelijk pathogene soort worden overgedragen, heeft de COGEM literatuuronderzoek laten uitvoeren. Dit onderzoek heeft zich met name gericht op het verzamelen van gegevens over de overdracht van resistentiegenen tegen kritische antibiotica.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/antibioticaresistentie/nieuws/2017/09/13/europa-maakt-vuist-tegen-antibioticaresistentie>

<sup>2</sup> Kritische antibiotica zijn reserve- en laatste-redmiddelantibiotica. Zij worden alleen voorgeschreven wanneer de gebruikelijke antibiotica niet effectief genoeg zijn om de infectie te bestrijden.



Op basis van het onderzoek concludeert de COGEM dat het niet nodig is om bij het indelen van soorten in pathogeniteitsklassen (ten behoeve van laboratoriumwerkzaamheden onder 'ingeperkt gebruik') rekening te houden met antibioticumresistentiegenen die van nature in de soort voorkomen. Apathogene bacteriesoorten die van nature antibioticumresistentiegenen bevatten, komen in aanmerking voor plaatsing op bijlage 2 lijst A1 van de Regeling ggo. Werkzaamheden met ggo's vervaardigd uit soorten die op deze lijst staan, mogen, wanneer ook aan een aantal andere voorwaarden wordt voldaan,<sup>4</sup> uitgevoerd worden op het laagste inperkingsniveau.

### ***Aanleiding***

De toename van het aantal antibioticumresistente pathogene bacteriën zorgt ervoor dat infecties moeilijker te bestrijden zijn. In de ggo-regelgeving is een bepaling opgenomen waarmee werkzaamheden met organismen die met een antibioticumresistentiegen gemodificeerd zijn op een hoger inperkingsniveau worden ingeschaald wanneer het antibioticumresistentiegen de behandeling van infecties in gevaar brengt.<sup>3</sup>

Eind 2017 is de COGEM gevraagd of een apathogeen micro-organisme dat van nature een resistentiegencluster voor vancomycine (een 'reserve' antibioticum)<sup>2</sup> bevat, in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 2 lijst A1 van de Regeling ggo. Werkzaamheden met ggo's vervaardigd uit organismen die op deze lijst staan, mogen, als ook aan een aantal andere voorwaarden wordt voldaan,<sup>4</sup> uitgevoerd worden op het laagste inperkingsniveau.

Het antwoord op de gestelde vraag hangt onder andere af van de kans dat het antibioticumresistentiegen bij laboratoriumwerkzaamheden naar een pathogene bacteriesoort kan worden overgedragen, en van het belang van het antibioticum voor de behandeling van infecties. Om de vraag te kunnen beantwoorden heeft de COGEM literatuuronderzoek laten uitvoeren naar de aspecten die van belang zijn voor de overdracht van antibioticumresistentiegenen naar andere bacteriesoorten. Dit onderzoek is uitgevoerd door Dr. L.S. van Overbeek (Wageningen University & Research) en heeft zich met name gericht op resistentiegenen tegen kritische antibiotica. De resultaten zijn beschreven in het onderzoeksrapport ["Transmission of antibiotic resistance genes via mobile genetic elements"](#) (CGM 2019-03).


### ***Onderzoeksresultaten***

Antibiotica zijn een sturende factor bij het ontstaan en de overdracht van antibioticumresistentiegenen. Wanneer er antibiotica aanwezig zijn, hebben bacteriën met antibioticumresistentiegenen een selectief voordeel. In het ziekenhuis worden antibiotica gebruikt, maar ook in de natuur zijn (door micro-organismen geproduceerde) antibiotica

---

<sup>3</sup> Een genproduct dat tot een antibioticumresistentie kan leiden waardoor de toepassing van medicijnen ter bestrijding van ziekteverwekkers in gevaar wordt gebracht, is een 'schadelijk genproduct'. Werkzaamheden met organismen die gemodificeerd zijn met sequenties die voor een schadelijk genproduct coderen worden op een hoger inperkingsniveau ingeschaald.

<sup>4</sup> Werkzaamheden met organismen die op lijst A1 (apathogene organismen) staan, mogen uitgevoerd worden onder ML-I laboratoriumcondities wanneer het organisme gemodificeerd is met behulp van een vector die op lijst A2 staat (veilige vectoren) en geen inserties bevat die op lijst A3 worden genoemd.




aanwezig. In beide omgevingen kan daardoor resistentie tegen antibiotica ontstaan. Mobiele genetische elementen (elementen die zich binnen of tussen genomen kunnen verplaatsen, zoals transposons, bacteriofagen of zelfoverdraagbare plasmiden) spelen een belangrijke rol bij de overdracht van antibioticumresistentiegenen naar andere bacteriesoorten, en worden zowel in pathogene als in apathogene bacteriën aangetroffen.

In het onderzoeksrapport worden drie belangrijke sleutelmechanismen beschreven waardoor (antibioticumresistentie)genen naar andere bacteriesoorten overgedragen kunnen worden: transformatie, transductie en conjugatie. Alleen voor overdracht via transformatie is de aanwezigheid van een mobiel genetisch element geen vereiste. Bij transformatie wordt DNA afkomstig uit de omgeving (extracellulair of 'naakt' DNA) actief opgenomen door een cel. Alleen zogenaamde 'competente' cellen zijn hiertoe in staat. Via transformatie kan zowel plasmide als chromosomaal DNA worden overgedragen. DNA dat een cel binnenkomt, zal zich alleen kunnen handhaven wanneer het voldoende overeenkomt met het genoom van de bacterie en hierin kan integreren, of zichzelf kan repliceren. Hoewel chromosomale antibioticumresistentiegenen in theorie d.m.v. transformatie naar een cel van een andere bacteriesoort overgedragen kunnen worden, is de kans dat dit gebeurt en zij zich in deze cel kunnen handhaven verwaarloosbaar klein.

Voor overdracht via transductie of conjugatie is een mobiel genetisch element noodzakelijk. Voor transductie is de aanwezigheid van bacteriofagen vereist. Sommige bacteriofagen integreren in het bacteriegenoom en blijven daarin als profaag aanwezig totdat zij worden geactiveerd. Wanneer het faag-DNA zich uit het bacteriegenoom verwijdert, kan een antibioticumresistentiegen dat zich in de buurt van de profaag bevindt, onbedoeld meekomen. Het antibioticumresistentiegen kan vervolgens door de bacteriofaag naar andere cellen worden verspreid. Het merendeel van de bacteriofagen kan echter maar een beperkt aantal sterk verwante bacteriesoorten infecteren, waardoor de rol van (pro)fagen bij de overdracht van antibioticumresistentiegenen naar andere bacteriesoorten beperkt is.

Overdracht via 'conjugatie' gebeurt via een speciaal overdrachtsmechanisme, dat gecodeerd wordt door genen die met name op integratieve conjugatieve elementen en (zelf-overdraagbare) plasmiden aanwezig zijn. Bij conjugatie worden de cellen tijdelijk met een buisje (pilus) aan elkaar verbonden. Via dit buisje kunnen antibioticumresistentiegenen (of ander DNA) naar een andere bacteriesoort worden overgedragen. Wanneer het voor conjugatie benodigde overdrachtsmechanisme aanwezig is, kunnen ook antibioticumresistentiegenen die zich op andere (mobiliseerbare) plasmiden bevinden, naar een andere bacteriesoort overgedragen worden. Bepaalde zelfoverdraagbare plasmiden kunnen via conjugatie met een vrij hoge frequentie naar andere cellen overgedragen worden (naar 10-50% van de ontvangende cellen).

De kans op overdracht naar een andere bacteriesoort is het kleinst (verwaarloosbaar) voor antibioticumresistentiegenen die niet met een mobiel genetisch element geassocieerd zijn ('naakt' DNA). Mobiele genetische elementen kunnen in vier groepen ingedeeld worden op basis van de kans op overdracht naar andere bacteriesoorten 1) zelfoverdraagbare plasmiden en integratieve conjugatieve elementen; 2) mobiliseerbare plasmiden; 3) (pro) fagen; 4)



insertie-elementen en transposons. De kans op overdracht is het grootst voor antibioticumresistentiegenen die zich op zelfoverdraagbare plasmiden of integratieve conjugatieve elementen bevinden. In dat geval kan overdracht van een antibioticumresistentiegen naar een andere bacteriesoort plaatsvinden in de tijd die laboratoriumexperimenten normaal gesproken duren.

In het onderzoeksrapport wordt benadrukt dat de aanwezigheid van het antibioticum zeer belangrijk is voor de verspreiding van bacteriën met antibioticumresistentiegenen, omdat antibioticumresistente bacteriën dan een selectief voordeel ondervinden.

### ***Overweging en advies***

Wanneer een organisme gemodificeerd wordt met een antibioticumresistentiegen en daardoor de behandeling van infecties in gevaar wordt gebracht, is dit een reden om werkzaamheden met het ggo op een hoger inperkingsniveau in te schalen. Werkzaamheden met apathogene micro-organismen die van nature antibioticumresistentiegenen bevatten, worden in de huidige ggo-regelgeving niet op een hoger inperkingsniveau ingeschaald. De COGEM is gevraagd of hier verandering in aangebracht moet worden.

De COGEM merkt op dat bekend is dat in ziekenhuizen de overdracht van antibioticumresistentiegenen naar (pathogene) bacteriesoorten ertoe leidt dat infecties niet langer goed behandeld kunnen worden.<sup>5</sup> In het onderzoeksrapport wordt erop gewezen dat de aanwezigheid van het antibioticum een grote rol speelt bij de verspreiding van bacteriën met antibioticumresistentiegenen, omdat zij dan een selectief voordeel ondervinden.

De COGEM concludeert op basis van de informatie in het onderzoeksrapport dat de kans verwaarloosbaar klein is dat bij laboratoriumwerkzaamheden chromosomale antibioticumresistentiegenen aan andere bacteriesoorten worden overgedragen, wanneer de antibioticumresistentiegenen zich niet op of nabij mobiele genetische elementen bevinden. Alleen zogenaamde 'competente' cellen kunnen het chromosomale DNA opnemen en het DNA zal vervolgens vrijwel altijd worden afgebroken omdat het te weinig overeenkomt met het genoom van de competente cel om daarin te kunnen integreren. Wanneer een antibioticumresistentiegen op of nabij een transposon, insertie-element of (pro)faag is gelegen, is de kans op overdracht verwaarloosbaar klein. Deze mobiele genetische elementen verplaatsen zich alleen binnen het genoom (transposon, insertie-elementen) of tussen cellen van dezelfde of sterk verwante bacteriesoorten ((pro)fagen).

Een antibioticumresistentiegen dat zich op integratieve conjugatieve elementen of een plasmide bevindt, zou door conjugatie in het tijdsbestek van een laboratoriumexperiment aan een andere bacteriesoort overgedragen kunnen worden. Om overdracht plaats te kunnen laten vinden, moeten cellen (populaties) van verschillende bacteriesoorten fysiek contact met elkaar kunnen maken. Wanneer van één van beide bacteriesoorten slechts een klein aantal cellen aanwezig is, is de kans dat een antibioticumresistentiegen naar een andere bacteriesoort wordt overgedragen nihil. Laboratoriumexperimenten worden normaal

---

<sup>5</sup> Lerminiaux NA and Cameron ADS (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can. J. Microbiol.* 65: 34-44



gesproken met één bacteriesoort uitgevoerd en er worden maatregelen genomen om besmetting door andere bacteriesoorten te voorkomen.

Samenvattend is de COGEM van oordeel dat de kans verwaarloosbaar klein is dat bij laboratoriumwerkzaamheden met gg-bacteriën die van nature antibioticumresistentiegenen bevatten, deze antibioticumresistentiegenen naar andere bacteriesoorten worden overgedragen en de bestrijding van ziekteverwekkers in gevaar brengen. Daarom is de COGEM van oordeel dat apathogene bacteriesoorten die van nature antibioticumresistentiegenen bevatten - ook wanneer deze resistentie tegen kritische antibiotica veroorzaken en geassocieerd zijn met mobiele genetische elementen - in aanmerking komen voor plaatsing op bijlage 2 lijst A1 van de Regeling ggo.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo  
Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW