



## FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

### Beoordeling van genetisch gemodificeerde micro-organismen (GGMO) en micronutriënten

---

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIKILT en RIVM
Datum aanvraag:	05-04-2019
Datum risicobeoordeling:	19-04-2019 (concept) 26-05-2019 (definitief)
Projectnummer:	V/093130

---

#### Onderwerp

Genetische gemodificeerde (GG) micro-organismen en micronutriënten

#### Vraagstelling

BuRO wenst antwoorden op de volgende vragen:

1. Welke risico's voor de volksgezondheid vormt de aanwezigheid van levensvatbare GMO-cellen in producten zoals micronutriënten, die door de producent aan afnemers worden geleverd?
2. Welke risico's vormt de aanwezigheid van dode GMO-cellen of delen daarvan, zoals intact DNA met resistentiegenen, in producten of halffabricaten zoals micronutriënten?
3. Welke resistentiegenen worden het meest gebruikt als marker in GMO micro-organismen die voor productie van micronutriënten worden gebruikt?
4. Veroorzaken de meest gebruikte marker resistentiegenen resistentie tegen antibiotica die van veel belang zijn in de humane gezondheidszorg?
5. Indien een van de risico's de verspreiding van antimicrobiële resistentiegenen is, op welke manier(en) bereiken deze resistentiegenen humaan pathogene micro-organismen?
6. Hoe groot is de kans dat een humaan pathogeen langs deze weg resistent wordt in vergelijking met andere routes en manieren waarop resistentie kan worden verworven of geselecteerd?

#### Conclusies

- 1) Welke risico's voor de volksgezondheid vormt de aanwezigheid van levensvatbare GMO-cellen in producten zoals micronutriënten, die door de producent aan afnemers worden geleverd?

*De risico's voor de volksgezondheid van de onbedoelde aanwezigheid van het genetisch gemodificeerde (GG) productie-organisme in voedselingredienten, en daarmee in voedsel, kan niet in het algemeen worden vastgesteld en moet van geval tot geval moeten worden beoordeeld door het RIKILT voor wat betreft voedsel- en diervoederveiligheid, en door het RIVM voor wat betreft milieuveiligheid. Hierbij zijn de karakteristieken van het (ongemodificeerde) productie-organisme van belang, de aard van de genetische verandering, en op basis daarvan de toxicologische karakteristieken van het resulterende genetisch gemodificeerde micro-organisme (GGMO).*

- 2) Welke risico's vormt de aanwezigheid van dode GMO-cellen of delen daarvan, zoals intact DNA met resistentiegenen, in producten of halffabricaten zoals micronutriënten?

*Voor afgeleide biomassa of fermentatieproducten waarin zich geen levensvatbare genetisch gemodificeerde micro-organismen (GGMO's) meer bevinden, is het toxicologisch karakter van het GGMO van belang, en in sommige situaties de mogelijke aanwezigheid van antibioticumresistentie-genen. Het gaat dan om situaties waarin micro-organismen die een antibioticumresistentie-gen bevatten of die op zouden nemen, hier direct een selectief voordeel van hebben als het desbetreffende antibioticum aanwezig is in de directe omgeving.*

- 3) Welke resistentiegenen worden het meest gebruikt als marker in GMO micro-organismen die voor productie van micronutriënten worden gebruikt?

*Er is weinig tot geen informatie openbaar beschikbaar over de resistentie-genen, intrinsiek dan wel verkregen op basis van de genetische modificatie, die gebruikt worden in de productie van additieven in de voedselproductie op basis van GGMO's. Deze informatie is wel beschikbaar voor de bevoegde autoriteiten voor additieven vervaardigd met GGMO's waarvoor een toelating is verkregen op de EU markt. Er is wel een trend naar alternatieve selectie-systemen, waarbij geen antibioticumresistentie-genen worden gebruikt.*

- 4) Veroorzaken de meest gebruikte marker resistentiegenen resistentie tegen antibiotica die van veel belang zijn in de humane gezondheidszorg?

*De verschillende antibioticumresistentiegenen die algemeen gebruikt worden als selectie-markers bij genetische modificatie, worden volgens de WHO-classificatie als kritisch of zeer belangrijk voor humane therapie getaxeerd. Deze classificatie geeft aan welke antibiotica prioriteit hebben bij het nemen van maatregelen voor het aanmoedigen van verstandig antibioticagebruik bij non-humane toepassingen hiervan. Het doel is de preventie of reductie van het optreden van resistentie bij ziekteverwekkende micro-organismen tegen antibiotica die belangrijk zijn voor de therapie van door hen veroorzaakte infecties in mensen.*

- 5) Indien een van de risico's de verspreiding van antimicrobiële resistentiegenen is, op welke manier(en) bereiken deze resistentiegenen humaan pathogene micro-organismen?

*Er zijn verschillende mechanismen voor horizontale gen-overdracht tussen micro-organismen, waarbij de kans op overdracht van antibioticumresistentiegenen groter is wanneer het gen zich in plasmide-DNA bevindt dan wanneer dit in chromosomaal DNA is.*

- 6) Hoe groot is de kans dat een humaan pathogeen langs deze weg resistent wordt in vergelijking met andere routes en manieren waarop resistentie kan worden verworven of geselecteerd?

*Er zijn geen kwantitatieve gegevens bekend over horizontale overdracht tussen micro-organismen in verschillende situaties. Wel is bekend dat antibioticumresistentie met name optreedt bij humaan en veterinair gebruik van antibiotica.*

## Achtergrondinformatie

### Veiligheidsaspecten gebruik genetische gemodificeerde micro-organismen (GGMO's) in voedselproductie

Wanneer bepaalde producten, bijvoorbeeld voedseladditieven, enzymen of micronutriënten, geproduceerd zijn door genetische gemodificeerde micro-organismen (GGMO's), wordt het product in principe gezuiverd, waardoor noch het GGMO, noch daarvan afgeleid DNA kan worden teruggevonden in het uiteindelijke product. Deze zuiveringsprocedure en de afwezigheid van het GGMO en afgeleid DNA dient ook bij aanvragen voor wettelijke toelating van het commerciële product in de EU gedocumenteerd te worden door de producent. Kwaliteitscontroles moeten dit tijdens de productie blijven waarborgen. In de afgelopen jaren is gebleken dat er desondanks ook incidenteel producten op de markt kunnen komen waar dit zuiveringsproces niet of onvoldoende heeft plaatsgevonden en waarbij in elk geval in één situatie het levensvatbare GGMO zich nog in het product bevond. De mogelijke risico's hiervan voor de volksgezondheid kunnen niet in het algemeen worden bepaald, dit zal per geval moeten worden bekeken.

Hierbij zijn de volgende aspecten van belang:

- Wat is er bekend over de veiligheid van het (ongemodificeerde) **productie-organisme**, i.e. het gastheer-organisme voor het door de genetische modificatie nieuw ingebrachte of aangepaste DNA? Hierbij is het van belang of het productie-organisme door de EFSA als een QPS (qualified presumption of safety)-organisme wordt gezien dat veilig in voedselproductie kan worden toegepast, of niet. Wanneer het om een QPS-organisme gaat, heeft EFSA het micro-organisme, of vaker nog, groep van micro-organismen, op basis van beschikbare gegevens beoordeeld (taxonomische identiteit, volledigheid beschikbare gegevens, ontbreken van pathogene eigenschappen, duidelijke omschrijving van bedoeld gebruik) en vastgesteld dat het organisme geen risico vormt voor gebruik in voedsel- of diervoederproducten. Een QPS-organisme hoeft om die reden niet volledig te worden beoordeeld voor gebruik in voedsel- en diervoederproducten. Eventuele nieuwe kenmerken, in het geval van een GGMO, moeten nog wel beoordeeld worden.
- Wanneer het om een niet-QPS-organisme gaat is de veiligheid nog onvoldoende vastgesteld en zal nader onderzoek naar het pathologische en toxicologische profiel van het productie-organisme nodig zijn, en daarmee samenhangend eventueel analyses van het product op mogelijk aanwezige stoffen die van toxicologische belang zijn. Dit laatste kan ook betrekking hebben op de mogelijke aanwezigheid van (specifieke) antibioticum-resistentie-genen die in conventionele micro-organismen en ook in GGMO's aanwezig kunnen zijn.
- Wat is er bekend over de veiligheid van de aangebrachte **genetische veranderingen** en de gerelateerde nieuwe eigenschappen? Ook dit zal per geval moeten worden bekeken, op basis van beschikbare informatie over het specifieke organisme, en op basis van de aangebrachte genetische veranderingen. Dit laatste kan opnieuw betrekking hebben op de mogelijke aanwezigheid van (specifieke) antibioticum-resistentie-genen die in conventionele micro-organismen en ook in GGMO's aanwezig kunnen zijn.

- Op basis hiervan: wat is de inschatting van de veiligheid van het **resulterende GGMO** op basis van de beschikbare gegevens? Wanneer er gegevens over het GGMO beschikbaar zijn kan bovenstaande informatie getoetst worden op basis van deze feitelijke informatie, bijvoorbeeld de mogelijke aanwezigheid van antibiotica-resistentie-genen. En wanneer bovenstaande informatie hiertoe aanleiding geeft, kan er ook aanvullend geanalyseerd worden op specifieke componenten.

### **Veiligheidsaspecten gebruik biomassa genetische gemodificeerde micro-organismen (GGMO's) na afdoding**

Voor afgedode GGMO's is het eventueel pathologisch karakter niet meer van belang omdat infecties niet meer mogelijk zijn. Het toxicologisch karakter kan, bij grote aantallen, nog (korte tijd) relevant zijn, omdat de eventueel door het GGMO gevormde toxinen nog in de biomassa aanwezig kunnen zijn. Daarnaast is, meer theoretisch, de kans op horizontale overdracht van intacte genen vanuit het GGMO en eventueel nog aanwezig DNA een veel besproken aspect. Door de kleine (er zijn geen kwantitatieve gegevens) kans op overdracht vanuit afgedode organismen lijkt dit punt alleen van belang in die gevallen waar een micro-organisme dat bijvoorbeeld een gen dat codeert voor antibioticum-resistentie opneemt in het genoom, zich in een omgeving bevindt waar ook het specifieke antibioticum aanwezig is. In dat geval zal dit micro-organisme selectief voordeel van het opgenomen gen kunnen hebben, zich kunnen vermenigvuldigen en een risico kunnen vormen voor mens, dier of milieu. Deze situatie zou zich voor kunnen doen in het maagdarmkanaal wanneer het micro-organisme met een opgenomen antibioticum resistentie gen wordt ingenomen door iemand die op dat moment een behandeling met het desbetreffende antibioticum ondergaat. In dat geval zou ongewenste resistentie op kunnen treden. Dit scenario is alleen van belang voor een resistentie die niet alom aanwezig is op basis van andere routes, en waar het een antibioticum betreft dat klinisch van belang is.

### **Gebruik antibioticum-resistentiegenen in GGMO's**

Op basis van publiek beschikbare informatie is het niet duidelijk welke resistentiegenen worden gebruikt in de productie van additieven in de voedselproductie op basis van GGMO's. In de openbare versies van de EFSA opinies voor voedsel- en diervoederadditieven, - enzymen en micronutriënten wordt geen melding gemaakt van de aanwezigheid van specifieke resistentiegenen, intrinsiek of nieuw verkregen door genetische modificatie, noch van gerelateerde resistenties. Echter, bij aanvragen voor markttoelating van voedsel- en diervoederadditieven, - enzymen en micronutriënten die worden vervaardigd met GGMO's worden mogelijk schadelijk effecten van alle genetische modificaties wel beoordeeld, inclusief die als gevolg van de mogelijke aanwezigheid van antibioticumresistentiegenen in het productieorganisme (EFSA, 2011). Informatie over aanwezige antibioticum-resistentiegenen in additieven vervaardigd met GGMO's is dus beschikbaar voor de bevoegde autoriteiten binnen de EU. Deze informatie is niet openbaar.

Voor de modificaties van industriële productiestammen van *Corynebacterium* bijvoorbeeld werden historisch vaak plasmides gebruikt met resistentiegenen tegen kanamycine, bleomycine, erythromycine en chloramphenicol ([Kirchner & Tauch, 2003](#)). Daarentegen is er een recentere trend naar systemen zonder antibioticum resistentie markers zoals de selectieve eliminatie ervan na eerder introductie, het gebruik van alternatieve systemen voor selectie en handhaving van gemodificeerde micro-organismen (Steidler et al., 2003; Wegmann et al., 2017).

Over het "belang" en de "essentie" van antibiotica zijn er verschillende classificatiesystemen. Het uiteindelijke doel is de preventie of reductie van het optreden

van resistentie, bij pathogene micro-organismen die mensen infecteren, tegen antibiotica die belangrijk zijn voor therapie. De classificaties van de wereldgezondheidsorganisatie WHO geven aan welke antibiotica prioriteit verdienen bij het nemen van maatregelen door bijvoorbeeld overheden tegen non-humane toepassingen van deze antibiotica die ook voor humane therapie worden toegepast.

Een voorbeeld van een dergelijke non-humane toepassing is die in voedselproducerende dieren. Richtlijnen van de WHO raden bijvoorbeeld aan om het gebruik van alle klassen van medisch belangrijke antibiotica in voedselproducerende dieren aan banden te leggen, en het gebruik hiervan voor groeibevordering uit te bannen. In geval van infectie van een voedselproducerend dier zou bijvoorbeeld een veearts eerst moeten verifiëren welke de veroorzakende pathogenen zijn en of deze inderdaad met het antibioticum bestreden kunnen worden. Nederland zelf heeft hierin ook het voortouw genomen door bijvoorbeeld in 2011 het veterinair gebruik van "kritisch belangrijke" antibiotica zoals fluoroquinolonen en cefalosporines sterk aan banden te leggen. Voor het gebruik van antibioticumresistentiegenen in GMO's specifiek worden echter geen conclusies getrokken of aanbevelingen gedaan in de WHO documenten en richtlijnen, die vooral op de relatie tussen antibioticum gebruik en resistentie focuseren (WHO, 2017a).

"Belang": In de WHO classificatie van "kritisch belangrijke antibiotica" (WHO, 2016) zijn er drie categorieën, namelijk "kritisch belangrijk", "zeer belangrijk", en "belangrijk" voor humane therapie. Deze indeling wordt gemaakt met twee criteria, C1 en C2, als volgt:

- C1: het antibioticum is het enige of één van de weinige therapeutica voor behandeling van ernstige bacteriële infecties;
- C2: het antibioticum wordt gebruikt tegen infecties die veroorzaakt worden door pathogene bacteriën die of vanuit non-humane bronnen kunnen worden overgedragen, of daarvan antibioticumresistentie kunnen verkrijgen

Indien een middel zowel C1 als C2 scoort, geldt het als kritisch belangrijk; bij één van beiden als zeer belangrijk, en bij geen als belangrijk.

Binnen de groep kritisch belangrijke antibiotica die voldoen aan zowel C1 en C2 wordt nog onderscheid gemaakt in "hoogste prioriteit, kritisch belangrijk" en "hoge prioriteit, kritisch belangrijk" op basis van drie criteria voor het prioriteren, waarbij de antibiotica die scoren op alle drie de criteria de hoogste prioriteit hebben:

- P1: Er is een groot aantal mensen *of* de toepassing van het antibioticum komt voor in een groot deel van de patiënten met ernstige infecties in een klinische setting, waarvoor het antibioticum het enige middel of één van de weinige alternatieven is om ernstige infecties in mensen te behandelen
- P2: Hoge frequentie van toepassing van het antibioticum voor indicaties in humane geneeskunde *of* anderszins toepassing van het antibioticum in een groot deel van de patiënten met ernstige infecties in een klinische setting, aangezien het gebruik van het antibioticum de selectie voor resistentie ertegen in beide situaties bevordert
- P3: De klasse antibiotica wordt aangewend voor infecties in patiënten waarvoor er bewijs is voor transmissie van resistente bacteriën (bijvoorbeeld non-typhoïdale *Salmonella* en *Campylobacter spp.*) of van resistentiegenen (veel voor *Escherichia coli* en *Enterococcus spp.*) vanuit niet-humane bronnen naar de mens

In de tabel in bijlage 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende antibioticaklassen die door WHO als belangrijk zijn geclassificeerd.

Essentie: de WHO lijst van essentiële geneesmiddelen noemt verschillende antibiotica als essentiële geneesmiddelen voor verschillende infectieziektes (WHO, 2017c) en bouwt daarmee voort op de genoemde lijst voor belangrijke middelen. Deze classificatie van essentie is vooral voor praktische toepassing van belang, namelijk hoe restrictief de

middelen voor humane therapie dienen te worden voorgeschreven en/of gebruikt. De antibiotica met het grootste resistentiepotentieel dienen namelijk terughoudend en onder gerichte 'stewardship' te worden toegepast, en worden geplaatst op de zogenaamde 'watch' en 'reserve' -lijsten. Op de 'watch'-lijst komen de meeste van de antibiotica voor die als 'hoogste prioriteit, kritisch belangrijk' zijn aangemerkt (zie tabel). Deze hebben een hoog resistentiepotentieel en dienen daarom alleen als eerste of tweede keuze behandelingen voor specifieke indicaties te worden gebruikt, en prioriteit te hebben in stewardship- en monitoringsprogramma's. De middelen uit de reservegroep dienen als laatste redmiddel weliswaar beschikbaar te zijn, maar hun gebruik is toegespitst op die patiënten waar andere opties gefaald hebben. Dit zijn o.a. 4<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> generatie cefalosporines en polymyxines. De derde categorie van 'key access' -antibiotica dienen breder beschikbaar te zijn gezien hun belang voor verschillende aandoeningen, en betaalbaar en van gegarandeerde kwaliteit te zijn. Dit geldt onder andere voor een groot aantal beta-lactam antibiotica, en ook voor andere klassen, zoals aminoglycosiden, chloramfenicol, doxycycline, gentamicine, nitrofurantoïne, sulfomethoxazool en trimethoprim.

Voor de volgende antibiotica die vaak doel zijn van antibioticum-resistentie-genen, zoals regelmatig gebruikt in genetische modificatie – strategieën, geeft dit de volgende classificaties:

- Erythromycine (macrolides): hoogste prioriteit, kritisch belangrijk, "watch" antibioticum
- Kanamycine (aminoglycosides): hoge prioriteit, kritisch belangrijk, niet essentieel (NB voorheen was kanamycine alleen zeer belangrijk, nu zijn *alle* aminoglycosides *kritisch* belangrijk vanwege mogelijke kruisresistentie)
- Tetracycline: zeer belangrijk en kritisch voor sommige scenario's (brucellose)
- Chloramphenicol: zeer belangrijk en kritisch voor sommige scenario's (o.a. meningitis, luchtweginfecties); "key access" antibioticum
- Ampicilline (penicillines): hoge prioriteit, kritisch belangrijk, essentieel voor o.a. bot en gewricht-infecties, longontsteking, sepsis in kinderen & pasgeborenen, urineweginfecties, meningitis, intra-abdominale infecties; "key access" antibioticum
- Bleomycine: hoewel bleomycine tot de glycopeptiden behoort, wordt het vooral als kankergeneesmiddel gebruikt en niet specifiek door WHO voor de prioritering genoemd noch geclassificeerd

Terwijl de focus op humane geneeskunde is, wordt onder andere van erythromycine en ampicilline het gebruik in mens *én* dier genoemd.

### **Horizontale overdracht van resistentie**

Resistentiegenen kunnen op meerdere manieren van de ene bacterie naar een andere bacterie overgaan (Thomas en Nielsen, 2005). De wijze waarop dit plaatsvindt, hangt af van waar het resistentiegen zich bevindt en in welke hoeveelheid ze in de bacterie aanwezig zijn. Indien het gen op het chromosoom ligt, is het doorgaans moeilijker om het gen te mobiliseren naar een andere bacteriesoort. Echter als het resistentiegen op een plasmide of een bacteriofaag ligt kan het makkelijker overgaan van de ene naar de andere bacteriesoort. Voor overdracht van het resistentiegen naar bacteriën zoals humane bacteriën (pathogeen of niet-pathogeen) is er contact nodig met deze bacteriën. Dit kan eventueel plaatsvinden op of in het voedselproduct zelf (bijv. indien *Salmonella* of *E. coli* bacteriën aanwezig zijn) of in het maag-darmkanaal van de mens. Daarbij geldt dat hoe meer bacteriën met resistentie aanwezig zijn, hoe groter de kans is dat er contact kan plaatsvinden met humane bacteriën. De bacteriën met de resistentiegenen moeten wel eerst de maag overleven en het maag-darmkanaal bereiken, wat niet altijd gebeurt door de zuurgraad in de maag, maar wel makkelijker kan gebeuren wanneer de

zuurgraad van de maag hoger is (bijvoorbeeld bij een maaltijd of bij het gebruik van maagzuurremmers).

Er zijn geen kwantitatieve gegevens bekend over horizontale overdracht van antibioticum-resistentie genen. Horizontale genoverdracht van DNA van genetisch gemodificeerde organismen naar bacteriën in de darm lijkt echter weinig op te treden, maar kan op basis van de literatuur niet helemaal worden uitgesloten. Er zijn meerdere redenen waarom het mogelijk is maar weinig voorkomt: complete genen blijven niet makkelijk intact door allerlei processen van DNA-degradatie in het maag-darmkanaal, vervolgens is het makkelijker om homolog DNA op te nemen (via homologe recombinatie) dan niet-homolog DNA (via 'illegitimate' recombinatie), al zijn er bacteriesoorten die dit makkelijker kunnen dan andere bacteriesoorten. Als het al gebeurt dat een bacterie een DNA-fragment opneemt, moet het ook nog zo gebeuren dat het gen tot expressie kan komen en het liefst in een situatie waarin de bacterie voordeel heeft van het opgenomen gen, zoals al eerder genoemd bijvoorbeeld als iemand net op dat moment antibiotica gebruikt (Nawaz et al., 2019).

Daarnaast kunnen heel veel andere mechanismen en routes een rol spelen bij het ontstaan van resistentie, maar er zijn geen gegevens bekend over hoe groot de kans is dat een humaan pathogeen resistent wordt via overdracht vanuit een GGMO. De kans hierop hangt af van welk resistentiegen aanwezig is in het GGMO, waar dit resistentiegen zich bevindt in het genoom en hoeveel GGMO's er uiteindelijk in aanraking met humane bacteriën komen (blootstelling) waarbij de omstandigheden zodanig zijn dat overdracht van resistentie genen plaats kan vinden. Een recent review over dit onderwerp (Nawaz et al., 2019) geeft aan dat *in vitro* is aangetoond dat DNA fragmenten van genetisch gemodificeerde planten opgenomen kunnen worden door *Actinobacillus* sp.. Op dit moment is er geen enkele *in vivo* studie die betrouwbaar aantoont dat DNA uit GGMO's opgenomen wordt door bacteriën in de microbiota van de darm. Bij een onderzoek in ratten naar opname van een plasmide met een resistentiegen door de microbiota van de ratten werd dit plasmide *in vivo* niet teruggevonden, *in vitro* kon het plasmide wel getransformeerd worden naar andere bacteriën.

Om tot een kwantitatieve inschatting te komen zou een aanvullende modelleringstudie nodig zijn.

## **Conclusies**

De risico's voor de volksgezondheid van de onbedoelde aanwezigheid van het GGMO in voedings-ingrediënten, en daarmee in voeding, kan niet in het algemeen worden vastgesteld en moet van geval tot geval worden beoordeeld. Hierbij zijn de karakteristieken van het (ongemodificeerde) productie-organisme van belang, de aard van de genetische verandering, en op basis daarvan de toxicologische karakteristieken van het resulterende GGMO. Voor afgeleide biomassa waarin zich geen levensvatbare GGMO's meer bevinden, is het toxicologisch karakter van het GGMO van belang, en in specifieke situaties de mogelijke aanwezigheid van antibioticumresistentie-genen. Het gaat dan om situaties waarin micro-organismen die een antibioticumresistentie-gen bevatten of op zouden nemen, hier direct een selectief voordeel van hebben om het desbetreffende antibioticum aanwezig is in de directe omgeving.

Er is weinig tot geen openbare informatie beschikbaar over de resistentie-genen die gebruikt worden in de productie van additieven in de voedselproductie op basis van GGMO's, intrinsiek dan wel verkregen op basis van de genetische modificatie. Voor producten geproduceerd met GGMO's waarvoor een aanvraag tot de EU wordt aangevraagd, in principe zijn dit alle GGMO-gerelateerde producten voor de Europese markt, is deze informatie wel voorhanden. Er is wel een trend naar alternatieve selectie-systemen, waarbij geen antibioticumresistentie-genen worden gebruikt. Er zijn

verschillende mechanismen voor horizontale gen-overdracht tussen micro-organismen, waarbij de kans op overdracht van antibioticumresistentiegenen groter is wanneer het gen zich in plasmide-DNA bevindt dan wanneer dit in chromosomaal DNA aanwezig is. Ondanks dat DNA door sommige bacteriën kan worden opgenomen via illegitimate recombinatie is er nog weinig bewijs dat dit ook daadwerkelijk optreedt in het maag-darmkanaal van de mens. Er zijn echter geen kwantitatieve gegevens bekend over horizontale overdracht tussen micro-organismen in verschillende situaties. Wel is bekend dat antibioticumresistentie met name optreedt bij humaan en veterinair gebruik van antibiotica.

## Referenties

European Food Safety Authority (EFSA), 2012. Guidance for submission for food additive evaluations, EFSA Journal doi:10.2903/j.efsa.2012.2760.

European Food Safety Authority (EFSA), 2018. Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms, EFSA Journal doi: 10.2903/j.efsa.2018.5206.

Kirchner O., and Tauch A., 2003. Tools for genetic engineering in the amino acid-producing bacterium *Corynebacterium glutamicum*. Journal of Biotechnology, 103, 1-3, 287-299, .

Nawaz M.A, Mesnage R., et al., 2019. Addressing concerns over the fate of DNA derived from genetically modified food in the human body: A review. Food Chem Toxicol. 2019 Feb;124:423-430.doi: 10.1016/j.fct.2018.12.030.

Steidler L., Neiryck S., Huyghebaert N., Snoeck V., Vermeire A., Goddeeris B., Cox E., Remon J.P., and Remaut E., 2003, Biological containment of genetically modified *Lactococcus lactis* for intestinal delivery of human interleukin. Nature Biotechnology 21,7, 785-789.

Thomas C.M., and Nielsen K.M, 2005. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. Nat Rev Microbiol. 2005 Sep;3(9)711-21

Wegmann U., Carvalho A.L., Stocks M., and Carding S.R., 2017. Use of genetically modified bacteria for drug delivery in humans: Revisiting the safety aspect. Scientific Reports 7:2294, DOI:10.1038/s41598-017-02591-6

World Health Organisation (WHO), 2016. Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva: World Health Organization.

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/9789241512220-eng.pdf;jsessionid=9D2BFE7BDC0621B5B72B44693845CEF1?sequence=1>

World Health Organization (WHO), 2017a. WHO Guidelines on Use of Medically Important Antimicrobials in Food-Producing Animals. Geneva: World Health Organization.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258970/9789241550130-eng.pdf?sequence=1>

World Health Organization (WHO), 2017b. WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (WHO CIA list): Info-sheet. Geneva: World Health Organization.

<https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017.pdf?ua=1>



World Health Organization (WHO), 2017c. WHO Model List of Essential Medicines (20<sup>th</sup> List, March 2017). Geneva: World Health Organization.  
[https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf)

## Bijlage 1

Tabel belangrijke antimicrobiële middelen volgens de WHO classificatie uit 2017 (WHO, 2017b)

Belang	Prioriteit	Antibiotica klassen
Kritisch belangrijk (voldoen aan C1 én C2)	Hoogste (voldoen aan alle 3 criteria van P1, P2 & P3)	Cefalosporines (3 <sup>e</sup> – 5 <sup>e</sup> generaties) Glycopeptides Macrolides & ketolides Polymyxines Quinolonen
	Hoog (voldoen aan 1 of 2 criteria van P1-P3)	Aminoglycosides Ansamycines Carbapenem & andere penems Glycylcyclines Lipopeptides Monobactams Oxazolidonen Penicillines (natuurlijk, aminopenicillines, & anti-pseudomonaal) Fosfonzuur derivaten Middelen die alleen tegen tuberculose of andere mycobacteriële ziektes worden gebruikt
Zeer belangrijk (voldoen aan alleen C1 óf alleen C2)	n.v.t.	Amidinopenicillines Amfenicols Cefalosporines (1 <sup>e</sup> -2 <sup>e</sup> generatie) & cephamycines Lincosamides Penicillines (anti-staphylococcaal) Pseudomonzuren Riminofenazines Steroïde antibacteriële middelen Streptogramines Sulfonamides, dihydrofolaat reductase remmers & combinaties hiervan Sulfonen Tetracyclines
Belangrijk (voldoen niet aan C1 of C2)	n.v.t.	Aminocyclitols Cyclische polypeptides Nitrofurantoïnes Nitroimidazolen Pleuromutilines