

## **Bioteknologinemndas merknader til søknad om markedsføring av rekombinant, levende Vaccinia virus basert rabiesvaksine i EØS-området**

Miljøverndepartementet har den 12. juli d.å. oversendt Bioteknologinemnda søknad om markedsføring av rekombinant, levende Vaccinia virus basert rabiesvaksine i henhold til EUs utsettingsdirektiv 90/220/EØS. Vaksinen skal markedsføres med handelsnavnet Raboral V- RG.

Bioteknologinemndas merknader er basert på den oversendte søknad samt vedlagte dokumentasjon. Nemnda har brukt rapporten "Økologisk risiko ved utsetting/utslipp av genmodifisert virus", VetMest-skrifter nr. 1 1992, som referanse og bakgrunnsdokumentasjon. I tillegg forelå det under behandlingen notater fra professor Terje Traavik og professor Wenche Blix Gundersen, som begge er medlemmer av Bioteknologinemnda.

Bioteknologinemndas vurderinger er foretatt på bakgrunn av norske forhold, og i henhold til den norske genteknologilovens bestemmelser. Nemnda har lagt vekt på helse- og miljømessige forhold samt etiske og samfunnmessige aspekter i forbindelse med en eventuell markedsføring av rabiesvaksinen Raboral V- RG i Norge.

### **Bakgrunn**

Rabies er en av de mest fryktede sykdommer som i dag kan ramme mennesker og dyr. På verdensbasis dør ca. 30.000 mennesker årlig av rabies. I Europa har det vært fra ett til fire dødsfall pr. år i de siste to tiårene, og et stort antall husdyr og ville dyr dør hvert år av rabies.

I første halvår av 1992 var det i Europa registrert tilsammen 5729 rabiestilfeller. Av disse var 1364 hos husdyr, og 4361 hos ville dyr. Rødreven (*Vulpes vulpes*) er det viktigste reservoir for viruset. I østlige deler av Europa begynner mårhunden (*Nyctereutes procyonoides*) å bli et viktig reservoir for rabiesviruset. Fastlands-Norge er et av de få land i Europa som fremdeles er rabiesfritt, rabiesvirus er imidlertid påvist på Svalbard.

Det er viktig å hindre videre geografisk spredning av rabies. Tidligere forsøkte man holde størrelsen på reservoirbestandene i sjakk. Idéen var å holde populasjonene så lave at kontakt, og dermed overføring av rabiesvirus, mellom reservoirdyr og husdyr ble vesentlig sjeldnere. Det ble bl.a. benyttet avskyting og gassing av revehi som virkemidler. Man kan ikke avvise at denne strategien har hatt en viss effekt på utbredelsen av rabies i Europa, men man har ikke klart å stanse spredningen til stadig nye geografiske områder.

Vaksinasjonskampanjer med attenuert (svakket), men levende, rabiesvirus ble gjennomført i mange sentral-europeiske land og i Finland i 1980-årene. Åter som inneholdt det attenuerte rabiesvirus, ble spredt over store landområder. Vaksinasjon ble bedømt vellykket i den forstand at et stort antall rever utviklet antistoffer mot rabiesvirus, og virusspredningen syntes hindret. Men det var, og eksisterer fortsatt, vesentlige ulemper ved denne vaksinetypen. Rabiesvirus er forholdsvis varmelabil, og vaksineviruset kunne derfor inaktiveres relativt raskt. Det attenuerte vaksineviruset har også vist seg patogent for gnagere. Det kan dessuten revertere tilbake til full virulens, og dermed kunne representere en risiko for ytterligere spredning av rabiessmitte.

På bakgrunn av behovet om en mer effektiv og sikker rabiesvaksine har man nå utviklet en rekombinant, levende Vaccinia virus (*ku-koppevirus*) basert rabiesvaksine. Den levende, rekombinante vaksinen er utviklet spesielt med tanke på immunisering av ville dyr. Vaccinia virus har fått innført et gen som koder for produksjon av overflateprotein fra rabiesviruset (glycoprotein G). Vaksinen plasseres i åter som så spres med fly. Det rekombinante viruset vil fremkalle antistoffdannelse mot rabies i de dyrene som spiser åtet. Tetracyklin (antibiotikum) er tilsatt åtene for å kunne teste om dyr spiser den.

Den rekombinante vaksinen har vært utprøvd i feltforsøk i åtte år og over store områder både i Belgia, Frankrike og i USA/Canada. Fra utsettingene rapporteres færre dødsfall blant rever på grunn av rabies.

Det er veterinærmyndighetene som har ansvar for- og bestemmer hvordan sykdommer hos dyr skal behandles i Norge. Norske veterinærmyndigheter har hatt en restriktiv holdning til bruk av vaksiner generelt, og levende, attenuerte vaksiner i særdeleshet. Vaksiner basert på drepte virus foretrekkes dersom dette finnes, i det slike vaksiner utgjør en mindre smitterisiko.

### **Bioteknologinemndas vurderinger**

Bioteknologinemnda ser nytten av denne vaksinen i de områder der det finnes rabies. Under forutsetning av at helse- og miljømessig sikkerhet kan dokumenteres ved bruk av den rekombinante rabiesvaksinen vil samfunnsnyten kunne være betydelig. Hvis rabies skulle spre seg til Norge, kan den være et mulig alternativ for bekjempelse av rabies blant ville dyr også i her til lands.

Man har lang erfaring med bruk av Vaccinavirus hos mennesker. Nemnda vil nevne hvor viktig Vaccinaviruset har vært i utryddelsen av kopper. Det synes dokumentert at den rekombinante vaksinen er et bedre alternativ enn en levende, attenuert rabiesvaksine. Vaccinia viruset er temperaturstabil, det gir bedre immunitet og vil derfor fungere bedre ved administrasjon til ville dyr.

I følge rapportene fra utsettingsforsøkene ser det ut til at den rekombinante vaksinen på kort sikt har hatt en gunstig effekt, i det det ikke er rapportert om tilfeller av rabies i området etter vaksinasjon. Det er videre ikke rapportert om negative miljømessige eller økologiske effekter i områder der vaksinen har blitt satt ut.

Bioteknologinemnda vil imidlertid påpeke at det ikke er foretatt undersøkelser om mulige økologiske/miljømessige langtidseffekter av den rekombinante rabiesvaksinen.

Det er dessuten fra flere hold framkommet kritikk mot at utsettingsforsøkene kun har vært konsentrert om *rev og husdyr* og at man ikke har undersøkt virkningen på andre dyr, f.eks. mus, rotter, fulger osv. som kan komme til å spise åtene som legges ut (*non-target effekter*).

Bioteknologinemnda vil på bakgrunn av dette etterlyse ytterligere dokumentasjon omkring den helse- og miljømessige sikkerheten ved bruk av den rekombinante rabiesvaksinen. Dette gjelder spesielt eventuelle non-target effekter, men også dokumentasjon om det rekombinante virusets evne til å overleve samt Vaccinia virusets evne til rekombinere og de risiki som kan være forbundet med det.

Nemnda vil også påpeke at det ikke er foretatt undersøkelser om hva som skjer med de ikke-konsumerte åtene. Nemnda har også innvendinger mot bruken av tetracyklin i åtene.

I Norge sluttet man å vaksinere befolkningen mot kopper rundt 1980. Det foreligger ingen informasjon om hvordan det rekombinante Vaccinia viruset vil kunne påvirke de årskull i befolkningen som ikke har blitt eksponert for attenuert Vaccinia virus gjennom koppevaksinering.

### **Konklusjon**

Det er ulike oppfatninger i Bioteknologinemnda når det gjelder markedsføring av en levende, rekombinant Vaccinia virus basert rabies vaksine.

På grunnlag av manglende dokumentasjon av helse- og miljøeffekter ved bruk av den rekombinante rabiesvaksinen vil et flertall i Bioteknologinemnda på det nåværende tidspunkt ikke tilrå markedsføring av Raboral V-RG i Norge.

På tross av de overnevnte usikkerhetene anser et mindretall i nemnda samfunnsnyttent ved å ha en vaksine i beredskap som så stor at de ikke vil motsette seg en markedsføring av den rekombinante rabiesvaksinen i Norge