

Miljøverndepartementet
Postboks 8013 Dep
0030 Oslo

Deres ref.: 96/2228 NK GUT

Vår ref.: 96/00073 SF

Dato: 14. november 2001

Notifisering fra EU under Direktiv 90/220/EEC part C angående markedsføring av produkt med genmodifisert bakterie (*Streptococcus thermophilus*)

Nedenfor følger Bioteknologinemndas uttalelse vedrørende søknad fra det finske firmaet Valio Ltd. om markedsføring av en hurtigtest for påvisning av antibiotikarester i melk som inneholder genmodifisert *Streptococcus thermophilus*.

Et flertall av Bioteknologinemndas medlemmer mener at det bør kunne gis tillatelse til markedsføring av denne testen. Flertallet mener at det er svært liten risiko for at den genmodifiserte organismen og dens nye egenskaper vil kunne spres og etablere seg i naturen.

Et mindretall i nemnda mener at testen i sin nåværende form ikke bør markedsføres, da den kan medføre fare for en økning i antall bakterier som tåler antibiotika. I Norge er det først og fremst behov for å kunne avsløre penicillinrester i leverandørmelk, en utbygging av dagens testsystem vil derfor gi tilfredsstillende sikkerhet for meieriene.

Det vises til brev datert 15.juli 1996 der Miljøverndepartementet ber Bioteknologinemnda avgi uttalelse vedrørende søknad fra det finske firmaet Valio Ltd. om markedsføring av produkt med genmodifisert *Streptococcus thermophilus*. (Cover Note C96-04).

Produktet det søkes markedsføringstillatelse for er en test for påvisning av antibiotikarester i melk. Produktet inneholder genmodifisert *Streptococcus thermophilus* linje T102. Bakterien har fått tilført gener som koder for enzymet luciferase som gir bakterien en bioluminiserende egenskap (dvs. et substrat spaltes under dannelse av lys) og resistens for kloramfenikol (antibiotikaresistens). Formålet er å bruke testen til daglig rutinekontroll av antibiotikarester i melk. Testen skal brukes i tankbiler og på meierilaboratorier.

Helse- og miljømessige aspekter

S. thermophilus er en vanlig brukt melkesyrebakterie stamme for produksjon av bl.a. ost og yoghurt. Bakterien overlever bare i rikt vekstmedium og trenger aminosyrer, vitaminer og andre vekstfaktorer for å overleve. Bakteriens naturlige habitat er melk og melkeprodukter. Nedre temperaturgrense for vekst er 26.6 °C og vekstoptimum er 42 °C. Det er derfor lite sannsynlig at bakteriestammen vil overleve og etablere seg i det ytre miljø ved spredning.

De innsatte genene *luxA* og *luxB* er hentet fra en ikke-patogen jordbakterie *Xenorhabdus lumenescens*. Genene koder for enzymet luciferase som gir bakteriestammen en såkalt bioluminiserende egenskap (dvs. et substrat spaltes under dannelse av lys). Det er videre satt inn et markørgen som koder for enzymet kloramfenikol acetyltransferase som gir resistens mot antibiotikumet kloramfenikol. Dette genet er isolert fra bakterien *Streptococcus sanguis*. Genene er sammen med de regulatoriske sekvenser (promoter og terminator), innsatt i en ikke-konjungerbar vektor. Vektoren er fremstilt med utgangspunkt i et *Lactococcus lactis* plasmid (pSH71).

Den genmodifiserte bakterien har såvidt vites ingen selektiv fordel overfor den umodifiserte stammen. I henhold til søknaden er det ikke funnet dokumentasjon for at de tilførte genene og deres produkter kan anses som toksiske eller allergifremkallende.

Testen skal foregå i lukkede rør. I henhold til søker er det liten sannsynlighet for at genmodifiserte bakterier fra prøverørene vil kunne komme ut i naturmiljøet. Dersom en slik test skulle markedsføres i Norge, forutsetter Bioteknologinemnda at nødvendig opplæring og kontrollrutiner etableres for å unngå utilsiktet utslipp og uhell i forbindelse med prøvetaking og transport. Det bør også stilles krav om at prøverørene er av uknuselig materiale.

Antibiotikaresistensgener

Bakterien har som nevnt også fått innført et markørgen for resistens mot antibiotikumet kloramfenikol. Dette genet brukes under seleksjonsprosessen, men har ingen funksjon i selve testen.

Kloramfenikol er ikke registrert til bruk på matproduserende dyr i Norge. Det er heller ikke noe førstehåndspreparat i humanmedisinen, men forbeholdt spesielle lidelser og pasienter der man ikke kan nytte andre antibiotika. Av denne grunn vil spredning av kloramfenikolresistens ha større konsekvenser enn spredning av resistens mot enkelte andre antibiotika.

Erkjennelsen av problemene med antibiotikaresistente mikrober i human- og veterinærmedisin bør medføre at man ikke bevisst øker risikoen for spredning av resistensgener. Ekstra uheldig er det om slik bruk skulle assosieres med framstilling av matvarer. Nemnda vil derfor anbefale at det generelt brukes andre markørgener enn antibiotikaresistensgener i forbindelse med utsetting av genmodifiserte organismer.

Etiske/samfunnsmessige aspekter

Bioteknologinemnda er utgangspunktet positiv til bruk av moderne bioteknologi for å utnytte de muligheter denne teknologien gir. Dersom genmodifiserte organismer kan brukes i forbindelse med utvikling av nye og mer effektive tester for å påvise antibiotikarester og

samtidig kan bidra til å redusere forekomsten av antibiotikarester i leverandørmelk, vil Bioteknologinemnda vurdere det som samfunnsnyttig. Nemnda forutsetter imidlertid at slik bruk ikke medfører noen helse- eller miljømessige skadevirkninger.

Nemnda kan ikke se at det vil være noen etiske betenkeligheter ved slik anvendelse av genmodifiserte organismer.

Kontroll av antibiotikarester i melk

Det er ikke lov å levere melk som inneholder restmengder av legemidler over tillatte grenseverdier (jfr. Mjølkeforskriften § 5), og all melk som brukes i meieriproduksjon testes for rester av antibiotika. Det er hovedsakelig to grunner til dette: Man ønsker ikke å eksponere befolkningen for antibiotika unødige, og antibiotikarester kan hemme vekst av startkulturene som benyttes i meieriene og dermed ødelegge produksjonen av f.eks. ost og andre syrnede melkeprodukter. Det er derfor viktig å ha sikre og raske tester for påvisning av antibiotika i leverandørmelk.

I henhold til søknaden brukes en rekke antibiotika i behandlingen av melkekyr i Finland. I likhet med mange andre europeiske land har resistensproblemene i husdyrbruket vokst kraftig i de senere år. Antibiotika som hyppigst finnes i melk i Finland tilhører gruppene penicilliner, tetracykliner og streptomyciner. Det er derfor ønskelig med en test som kan påvise mange forskjellige antibiotikarester. *S. thermophilus* er følsom for en rekke typer antibiotika. Grunnet kort generasjonstid og veksthemming i melk med antibiotika, er umodifiserte stammer av *S. thermophilus* i årevis blitt benyttet i meieriindustrien som indikatororganisme for å påvise rester av antibiotika i leverandørmelk.

Av økonomiske årsaker er det også nødvendig at slike tester er effektive, dvs at testen er følsom selv ved små restmengder av antibiotika, og at analysetiden er kort. Det er kostbart å mellomlagre eller holde tilbake melk i tankbiler i påvente av testresultater. Testen med genmodifisert *S. thermophilus* skal iht til søker påvise eventuelle rester av antibiotika på under halvparten av tiden (1 ½ - 2 timer) den tradisjonelle testen tar.

Situasjonen i Norge

I Norge foregår en grundig kontroll av antibiotikarester i melk. Melken fra alle tankbiler blir kontrollert for antibiotikarester ved ankomst til meieriet. Ved positive funn kontrolleres prøver fra hver enkelt leverandør.

Det påvises positive funn av antibiotikarester i ca 200 melkeleveranser pr år. I 1995 var tallet redusert til 160. Dersom 200 tankbilleveranser á 10 000 liter er positive vil det representere en verdi på ca 7 millioner kroner. Dersom denne melken videre blir overført til større silotanker (lagringstanker) vil det utgjøre 10 -20 millioner liter melk til en verdi fra 34 - 68 millioner kroner.

Norske Meierier etablerer nå nye kontrollrutiner for å redusere forekomsten av antibiotikarester i leverandørmelk. Flere ulike tester for påvisning av antibiotikarester er i bruk eller under utprøving i Norge. På grunn av en restriktiv antibiotikapolitikk og små resistensproblemer, er penicillin det hyppigst brukte antibiotikum i behandling av melkekyr i Norge. I over 90% av tilfellene vil antibiotikarester i melk være fra denne gruppen. I Norge brukes derfor primært en hurtig immunologisk test, en såkalt SNAP-test, som påviser penicillintype antibiotika ved hjelp av antistoffer. Denne testen tar ca 10 - 15 min å utføre. I tillegg brukes andre tester for å påvise rester av eventuelle andre typer antibiotika.

I henhold til opplysninger nemnda har fått er det i Norge på nåværende tidspunkt ikke aktuelt å ta i bruk den finske testen med genmodifisert *S. thermophilus*.

Konklusjon

Av helsemessige årsaker er det ikke ønskelig at befolkningen unødig eksponeres for antibiotikarester (samt andre legemiddelrester) gjennom næringsmidler. Rester av antibiotika i leverandørmelk vil dessuten kunne hemme viktige produksjonsprosesser i meieriet og dermed medføre betydelige tap for meieriindustrien.

Under forutsetning av at det ikke vil medføre noen helse- eller miljømessig risiko vil Bioteknologinemnda være positiv til bruk av genmodifiserte organismer i forbindelse med utvikling av nye og mer effektive tester for å påvise rester av antibiotika i leverandørmelk. Dersom mer effektive tester samtidig kan bidra til å redusere forekomsten av antibiotikarester, vil Bioteknologinemnda vurdere det som samfunnsnyttig.

Nemnda vil anbefale at det generelt brukes andre markørgener enn antibiotikaresistensgener i forbindelse med utsetting av genmodifiserte organismer. Erkjennelsen av problemene med antibiotikaresistente mikrober i human- og veterinærmedisin bør medføre at man ikke bevisst øker risikoen for spredning av resistensgener. Ekstra uheldig er det om slik bruk skulle assosieres med framstilling av matvarer.

Dersom denne testen skulle bli markedsført i Norge vil nemnda forutsette at det gis nødvendig opplæring og at det etableres kontrollrutiner for å unngå utilsiktet utslipp og uhell i forbindelse med prøvetaking og transport. Det bør også stilles krav om at prøverørene er av uknuselig materiale.

Et flertall av Bioteknologinemndas medlemmer mener på bakgrunn av dette at det bør kunne gis tillatelse til markedsføring av en test for påvisning av antibiotikarester i melk som inneholder genmodifisert *S. thermophilus* linje T102.

Mindretallet (Arum, Baadsvik, Baalsrud, Draget, Erikson, Solemdal) mener at testen i sin nåværende form ikke bør markedsføres, da den kan medføre fare for en økning i antall bakterier som tåler antibiotika. Siden vi i Norge først og fremst har behov for å avsløre penicillinrester i melk, gir en utbygging av dagens hurtigtest tilfredsstillende sikkerhet for meieriene.

Mindretallet mener at det ikke er tilstrekkelig å basere vurderingen av helserisiko ved nye genmodifiserte produkter kun på dokumentasjon over at det ikke er funnet skadelige virkninger i litteraturen. Det bør settes krav til godkjente tester før markedsføring. Det vises her til lignende problemstillinger og godkjeningsprosedyrer for kjemikalier, slik det praktiseres av EU-landene.

Sosial- og helsedepartementets representant i nemnda (Gjertsen) har meddelt at hun ikke kan ta endelig stilling før departementet har ferdigbehandlet sin høringsuttalelse i denne saken.

Med hilsen

Ruth Kleppe Aakvaag (e.f.)
sekretariatleder

Svanhild Foldal

Saksbehandler: Svanhild Foldal, telefon: 22248793

Kopi til: Landbruksdepartementet
Sosial- og helsedepartementet
Kommunal og arbeidsdepartementet
Nærings- og energidepartementet