



Direktoratet for naturforvaltning
Postboks 5672 Sluppen
7485 Trondheim

Vår ref.: 2013/12-2 Deres ref.: 2012/8302 ART-BI-JOB

Dato: 04.02.2013

Vurderinger av antibiotikaresistensgener i maisen MON863 og krysninger av denne

Bioteknologinemnda viser til brevet fra Direktoratet fra naturforvaltning (DN) datert 5.7.2012 om norsk slutføring av søknader om markedsføring av genmodifiserte organismer under EU-direktiv 2001/18 og EU-forordning 1829/2003.

DN ber om Bioteknologinemndas kommentarer til slutføring av 39 søknader som vil bli behandlet når EU-forordning 1829/2003 implementeres i norsk lov. DN har prioritert søknadene etter egenskaper og omsøkte bruksområder.

Bioteknologinemnda gir her innspill til hvordan innhold av gener for antibiotikaresistens bør vurderes ved sluttbehandling av den genmodifiserte maisplanten MON863 og to krysninger av denne, MON863xMON810 og MON863xMON810xNK603. Disse er gitt prioritet i DNS liste fordi MON863 inneholder intakt gen for antibiotikaresistens, *nptII*. Dette genet gir resistens mot aminoglykosider, som kanamycin og neomycin.

Grunnlaget for Bioteknologinemndas vurdering

Risikovurderinger

Nylig ga Faggruppen for genmodifiserte organismer i Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) på oppfordring fra DN en oppdatert miljørisikovurdering av MON863 og de to krysningene av denne, MON863xMON810 og MON863xMON810xNK603 (VKM, 15.01.2013). VKMs vurdering omfatter ikke helserisiko, men den omfatter risiko for veterinærmedisinsk bruk av antibiotika som planten har resistensgener mot.

Det er Mattilsynet som gir VKM oppdrag om helserisikovurderinger av genmodifiserte planter. VKM har ikke fått en bestilling av Mattilsynet for en oppdatert helserisikovurdering av MON863 og krysningene. VKM uttalte seg sist om disse i 2006 og i 2008.

Bioteknologinemnda legger disse vurderingene fra VKM til grunn for vurderingen. Nemnda ser også på tidligere vurderinger fra VKM og andre, annen litteratur som kan virke inn på vurderingen, norsk politikk for bekjempelse av antibiotikaresistens og det nemnda har lagt til grunn ved tidligere vurderinger.

VKMs miljørisikovurdering av MON863 og kryssningene

I 2009 formulerte VKMs GMO-gruppe en flertalls- og mindretallsvurdering i sin helse- og miljørisikovurdering av MON863xMON810:

Antibiotikaresistens

Det innsatte *nptII*-genet koder for resistens mot enkelte aminoglykosider som benyttes i norsk landbruk (VKM 2005b). De tilgjengelige data viser at forekomsten av *nptII*-genet i patogene bakterier i Norge er lav. Kunnskap om forekomsten av *nptII*-genet i miljøet er imidlertid mangelfull.

Flertallet i faggruppen konkluderer med at tilstedeværelse av nptII-gener i mat og fôr produsert fra den genmodifiserte maisen MON 863 x MON 810 ikke er en signifikant kilde til nptII-gener i bakterier som lever i menneskets og dyrs tarmsystem, sammenlignet med de nptII-genene som allerede er tilstede i bakteriepopulasjonen i tarmen.

Et mindretall i faggruppen (K. M. Nielsen, C. Linnestad, A. Myhr, T. Bøhn, O. Stabbetorp) påpeker store forskjeller i geografisk utbredelse av antibiotikaresistens i Europa, og at det mangler publisert dokumentasjon på forekomsten av nptII-genet i Norge. I fravær av vitenskaplig dokumentasjon, antas resistensgenforekomsten å være lav. Det påpekes at neomycin benyttes i norsk landbruk, og at et seleksjonstrykk på eventuelle sjeldne transformanter derfor ikke kan utelukkes. Antibiotikaene som genet gir resistens imot er nylig klassifisert av European Medicines Agency (EMA 2007) og WHO (2005) som "critically important". Manglende datagrunnlag gjør at mindretallet ikke ønsker å konkludere med hensyn på risiko knyttet til bruk av nptII-genet som antibiotikaresistensmarkørgen.

I den oppdaterte miljørisikovurderingen fra 14.01.2013 har VKMs GMO-gruppe tatt hensyn til oppdatert litteratur. Bioteknologinemnda vil legge spesielt vekt på følgende i VKMs vurdering av horisontal genoverføring (HGT):

Transgener som gir resistens mot antibiotika kan forventes å gi vertsbakterien økt overlevelsessevne under visse miljøbetingelser. Slike betingelser kan være at bakterien er eksponert både til plantetransgener som gir resistens mot bestemte antibiotika, samt til det antibiotikaet som selekterer for slik egenskap. [...] En temporær positiv seleksjon av eventuelle bakterietransformanter i tarmkanalen til dyr som behandles med slike antibiotika kan derfor ikke utelukkes.

[...]

Antibiotikaene som *nptII* gir resistens imot er klassifisert av European Medicines Agency (EMA 2007) og WHO (2005) som "highly important" og "cannot be classified

as of no or minor therapeutic relevance” og VKMs GMO-panel anser derfor enhver økning av resistensnivået til disse antibiotikaene som uønsket. Risikoen knyttet til bruk av *nptII*-genet i MON863 kan derfor betraktes isolert sett i forhold til bruksområde til MON863, eller som et element i en større vurdering av antibiotikaresistenssituasjonen der en samlet ønsker å begrense kilder og muligheter for utvikling av resistens i patogene bakteriepopulasjoner.

En så langt hypotetisk forekomst av HGT fra MON863 til bakterier som eksponeres til denne plantens DNA må sees i sammenheng med prevalensen av *nptII*-genet i norsk miljø. Hvis *nptII*-genet allerede finnes utbredt i miljø som vil eksponeres til MON863 er det høyst usannsynlig at sjeldne HGT-begivenheter fra MON863 vil endre resistensnivået. Det er lite informasjon tilgjengelig om forekomst av *nptII*-genet i relevante miljøe[r] i Norge. Søker har heller ikke vedlagt slik informasjon. [...]

EFSA og VKM har tidligere utredet problemstillingen rundt mulig HGT av antibiotikaresistensmarkørgener i detalj (EFSA 2004c, 2009; VKM 2005), og konkludert med at bidraget av *nptII*-genet fra mat og fôr produsert fra genmodifiserte planter ikke er en signifikant kilde til resistensgener i bakterier som lever i tarmen til mennesker og dyr. Konklusjonen var basert på lav sannsynlighet for HGT, samt et eksisterende nivå av *nptII*-gener i miljøet. Den geografiske utbredelsen av antibiotikaresistens i Europa varierer mellom land og vurderingene gjort i disse tidligere publikasjonene er ikke basert på faktisk forekomst av *nptII*-genet i Norge. Det foreligger ikke vitenskapelig litteratur som indikerer at forekomsten av *nptII*-genet i Norge er utbredt.

VKM påpeker i uttalsen fra januar i år at det er kunnskapshull knyttet til vurderingen av antibiotikaresistens:

- Det er kunnskapshull knyttet til forekomsten av *nptII*-genet i Norge og Europa.
- Det er kunnskapshull knyttet til i hvilken grad det er sammenhengen mellom HGT-frekvenser og klinisk effekt av bakteriepopulasjoner som bærer nye HGT-ener.

Bioteknologinemndas kommentar

Bioteknologinemnda ser det som viktig at VKM påpeker kunnskapshull, slik de her har gjort, og at det ikke mulig å gi et presist anlag av sannsynligheten for horisontal genoverføring av antibiotikaresistensgener fra genmodifisert MON863 og kryssningene av denne til patogene bakterier. De påpeker også at konklusjonen til det tidligere flertallets konklusjon var basert på antakelser om det eksisterende nivået av *nptII*-gener i miljøet og ikke på kunnskap om faktisk forekomst.

Håndtering av antibiotikaresistensutvikling nasjonalt og internasjonalt

I forbindelse med behandlingen av Matmeldingen (St. meld. nr. 40 (1996-1997)) uttalte Stortinget:

Stortinget ber Regjeringen om å forby produksjon, import og utsetting av alle genmanipulerte produkter som inneholder gener som koder for antibiotikaresistens, og å arbeide for internasjonale forbud på dette området.

I den norske genteknologiloven er det ikke nedfelt et absolutt forbud mot organismer som inneholder antibiotikaresistensmarkørgener. Likevel har vi i forskrifts form et forbud mot genmodifiserte næringsmidler og næringsmiddelingsredienser med innsatte antibiotikaresistensgener (som trådte i kraft 01.06.02) og tilsvarende forbud i forskrift om fôrvarer (av 07.11.02), hvor det i § 8 står:

Det er forbudt å tilvirke, importere og framby fôrvarer som inneholder gener som koder for antibiotikaresistens, der disse genene er tilført ved genmodifisering og kan påvises i sluttproduktet.

Utvikling av resistens mot antibiotika har vært fremhevet som en trussel mot helse hos mennesker og dyr av mange instanser. I Norge har det vært tilfeller av infeksjoner med resistente og multiresistente bakterier, men antibiotikaresistens er ennå ikke utbredt.

NORM/NORM-VET 2011-rapporten¹ konkluderer med:

Antibiotikaresistens er fortsatt et begrenset problem i Norge når det gjelder bakterier fra både mennesker og dyr. Det lave forbruket av antibiotika og det fordelaktige forbruksmønsteret må opprettholdes for å bevare den gunstige situasjonen. Resultatene som presenteres i denne rapporten, viser at norske strategier for antibiotikabruk og antibiotikaresistens hittil har vært vellykkede både i husdyrholdet og i helsevesenet. Faren for økende resistensproblemer er imidlertid til stede i form av økt antibiotikaforbruk i Norge og import av resistente bakterier fra andre land. Det er derfor nødvendig med fortsatt aktiv innsats for å sikre at vi i fremtiden kan gi effektiv antibiotikabehandling til dem som trenger det.

Helsemyndighetene har en politikk som innebærer at leger skal være restriktive i sin utskrivning av antibiotika til pasienter. Helsedirektoratet utgir blant annet retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten i samarbeid med Antibiotikasenteret for primærmedisin. Formålet med retningslinjene er formulert slik (2008):

Formålet med disse nasjonale faglige retningslinjene er å gi råd om god antibiotikabehandling av infeksjoner, samt holde totalforbruket av antibiotika i Norge nede og andelen av smalspektrede antibiotika høyest mulig. Dette vil bidra til å opprettholde den relativt gunstige situasjonen i Norge med hensyn til antibiotikaresistens.

Hensynet til fremtidig helse i befolkningen legges til grunn for politikken. For enkeltpasienter som kunne hatt nytte av antibiotika og ikke får det, kan politikken imidlertid være til helsemessig ulempe. Selv om sannsynligheten for at det utvikles resistente bakterier i den enkelte pasient er liten, kan nemlig konsekvensen være stor. I retningslinjene refereres det til at bakterier som har fått utviklet resistens, ikke mister

¹ www.vetinst.no/Publikasjoner/Norm-Vetrapporten/Norm-Norm-Vet-rapporten-2011

denne egenskapen igjen så lett som man hadde trodd². Det vises også til at det er enkelte mobile genetiske elementer hos bakterier med opp til 45 forskjellige resistensgener (kap. 1.4.2).

EUs utsetningsdirektiv 2001/18 slår fast at antibiotikaresistensmarkørgener i genmodifiserte planter som kan ha ugunstige effekter på miljø eller menneskers helse skal fases ut. EFSA har på denne bakgrunn foretatt en inndeling av antibiotikaresistensgener i tre fareklasser. Senere har Harry Kuiper fra GMO-panelet i EFSA imidlertid uttalt³ at det er viktig å skille mellom risikovurdering, som er en vitenskapeleg vurdering, og risikohåndtering, som er en politisk vurdering, og at EFSA derfor ikke burde ha bedrevet risikohåndtering, altså politikk, slik de gjorde i dette tilfellet.

EMAs vitenskapskomiteer har argumentert mot EFSAs vurderinger av risikoen ved tilstedeværelse av *nptII* i genmodifiserte planter. De kritiserer for eksempel EFSAs konklusjon av at antibiotikaene har ”minor therapeutic importance” og mener sjelden bruk ikke kan likestilles med uviktig. EFSA tar heller ikke hensyn til at man kan få et større behov i fremtiden med økt forekomst av multiresistente bakterier. EMAs vitenskapskomiteer anmoder EFSA om å foreta en ny vurdering.⁴

Utfordringen med antibiotikasresistens ble forøvrig tatt opp under World Economic Forum i Davos nylig som en av de viktige globale helseutfordringene.⁵

Bioteknologinemndas tidligere vurdering av MON863 og krysninger av denne

Ved tidligere vurderinger har Bioteknologinemnda lagt avgjørende vekt på innholdet av antibiotikaresistensgener i MON863 og krysninger av denne. Vi viser til nemndas vurdering av MON863 datert 24.01.2006 og av MON863xMON810 datert 14.03.2007:

I 2007 vurderte nemnda det slik:

Søknadene som Bioteknologinemnda har fått til behandling de senere år viser en klar tendens om at omsøkte GMOer sjeldnere enn før inneholder innsatte markørgener for antibiotikaresistens. Industrien har med andre ord tatt forbrukernes ønsker og myndighetenes regelverksendringer ad notam, noe Bioteknologinemnda synes er positivt. Klassifiseringen av antibiotikaresistensgener i ulike fareklasser, slik EFSA ser ut til å legge opp til, kan imidlertid føre til at det bare er de mest betenkelige antibiotikaresistensgenene som til syvende og sist fases ut, altså dem som gir resistens

² Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, www.antibiotikasenteret.no/index.php/retningslinjer-for-antibiotikabruk

³ Kuiper H (2008) Foredrag på Biokonferansen ved UMB

⁴ COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE AND COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. Presence of the antibiotic resistance marker gene *nptII* in GM plants for food and feed uses. 22.02.2007. www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500054091.pdf

⁵ reports.weforum.org/global-risks-2013/view/risk-case-1/the-dangers-of-hubris-on-human-health/

mot antibiotika som fortsatt har klare medisinske eller veterinærmedisinske anvendelsesområder. Selv om behandling med antibiotika av typene kanamycin, neomycin, paramycin m.fl. (som *nptII*-genet i maishybriden gir resistens mot) er på vei ut i vår del av verden, er ikke dette nødvendigvis tilfelle for andre geografiske områder, hvor behandling med slike antibiotika fortsatt kan være aktuelt. Det er dessuten helsemessig fornuftig å ha en rikest mulig palett av antibiotika for fremtidig behandling. I et nord/sør-perspektiv vil følgelig flere av Bioteknologinemndas medlemmer ta til orde for en fullstendig utfasing av alle antibiotikaresistensgener i GMO.

Flertallet begrunnet sitt syn slik i 2007:

Ut fra en samlet vurdering kan ikke medlemmene [...] anbefale godkjenning av maishybrid MON863 x MON810 fra Monsanto. Denne hybridlinjen inneholder antibiotikaresistensgenet *nptII*. Medlemmene mener at tilstedeværelse av antibiotikaresistensgener i genmodifiserte organismer ikke er ønskelig. Medlemmene viser til at det er en viss medisinsk og veterinærmedisinsk bruk av de typer antibiotika som genproduktet til *nptII* gir resistens mot, spesielt i utviklingsland. Medlemmene mener det er et uheldig signal å godkjenne en GMO med et antibiotikaresistensgen dersom man samtidig vil fase ut bruken av slike gener og ønsker å tilrettelegge for bruk av mer miljøvennlige, genmodifiserte organismer i landbruk og industri.

Mindretallet argumenterte slik i 2007:

Medlemmene [...] anbefaler godkjenning av maishybrid MON863 x MON810 fra Monsanto til import og videreprosessering, men understreker at anbefalingen i denne omgang ikke omfatter dyrking eller bruk av hybridene til mat og dyrefôr. Disse medlemmene legger vekt på at EFSA har vurdert tilstedeværelse av *nptII*-genet i hybrid MON863 x MON810 som trygt, genet er vanlig i naturlig forekommende bakteriepopulasjoner og bruken av antibiotika som dette genet gir resistens mot er begrenset.

Bioteknologinemndas vurdering av innhold av antibiotikaresistensgener i maisen MON863 og krysninger av denne

Håndtering av helserisiko og miljørisiko

Nemnda mener det er viktig at VKMs GMO-gruppe nå har oppdatert sin miljørisikovurdering av MON863 og to krysninger av denne, og at nemnda dermed kan legge denne til grunn for sin vurdering.

Bioteknologinemnda legger til grunn av det er viktig på generelt grunnlag å begrense utvikling av resistens mot antibiotika av hensyn til fremtidig sykdomsbekjempelse hos mennesker, kjæledyr og produksjonsdyr.

Bioteknologinemnda mener at det er en reell risiko for at det kan utvikles resistente bakterier i tarmen hos dyr og mennesker når mat- og fôrprodukter fra MON863 (og

kryssninger av denne) som inneholder intakt *nptII*-gen, inntas i kombinasjon med antibiotika som *nptII* gir resistens mot. Selv om sannsynligheten for en slik kombinasjon og hendelse i seg selv lav, kan konsekvensene av en slik overføring være store. Nemnda oppfatter at en tilsvarende vurdering av liten sannsynlighet, men stor konsekvens ligger til grunn for retningslinjene for en restriktiv bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten.

Bioteknologinemnda mener at det kan tenkes at gjødsel fra husdyr som har fått fôr basert på MON863 og kryssninger av denne, kan videreføre antibiotikaresistensgener i miljøet.

Bioteknologinemnda mener at risikoen for resistensutvikling som bruk av MON863 og kryssninger av denne innebærer, bør vurderes og håndteres som et element i en større vurdering av antibiotikaresistenssituasjonen. En bør samlet forsøke å begrense kilder og muligheter for utvikling av resistens i patogene bakteriepopulasjoner. Konsekvensene av ulike slike hendelser kan være store for folke- og dyrehelse.

Vurdering av etiske forhold, samfunnsnytte og bidrag til bærekraftig utvikling

Samfunnsnytte

Bioteknologinemnda mener at risikoen for økning av resistensnivået mot antibiotika som følge av bruk av mat- og fôrprodukter fra den genmodifiserte maisplanten MON863 og kryssninger av denne, innebærer en sosioøkonomisk kostnad og negativ samfunnsnytte i Norge fordi antibiotikaresistens kan hindre bekjempelse av sykdom hos mennesker og produksjonsdyr.

Selv om noen mener at genmodifiserte planter kan være et nyttig supplement til det tradisjonelle tilbudet av plantesorter, er det ikke nødvendig at plantene har antibiotikaresistensgener. Det er utviklet en rekke metoder for å genmodifisere planter uten at sluttproduktet inneholder antibiotikaresistensgener⁶. Dette gjelder også mange genmodifiserte maisplanter utviklet av Monsanto.

Bidrag til bærekraftig utvikling

Utvikling av antibiotikaresistens hos sykdomsfremkallende bakterier er et globalt problem. Infeksjoner kan smitte over landegrensene med mennesker og dyr. Bioteknologinemnda mener at av hensyn til fare for dyrs og menneskers helse, bør det arbeides for å unngå dyrking av planter for mat- og fôrproduksjon som inneholder gener for antibiotikaresistens. Nemnda anser derfor at dyrking av MON863 og kryssninger av denne til mat og fôr er et negativt bidrag til bærekraftig utvikling.

Etiske forhold

Bioteknologinemnda mener vurderingen av genmodifiserte planter med antibiotikasresistensgener må sees på bakgrunn av det brede arbeidet som føres på

⁶ Penna S. And Ganapathi, T. R. (2010) Engineering the plant genome. Prospects of selection systems using non-antibiotic marker genes. *GM Crops* 1 (3), 128–136.

mange fronter for å begrense utvikling av antibiotikaresistente mikroorganismer. Nemnda vil vise til NORM/NORM-VET-rapporten som fremhever at antibiotikaresistens fortsatt er et begrenset problem i Norge når det gjelder bakterier fra både mennesker og dyr, og at det lave forbruket av antibiotika og det fordelaktige forbruksmønsteret må opprettholdes for å bevare den gunstige situasjonen.

Det kan ikke utelukkes at den restriktive bruken av antibiotika for noen pasienter gir et mer alvorlig forløp av infeksjoner enn de ville hatt med en mer utbredt bruk av antibiotika. Det spores til å ta hensyn til fellesskapets behov for fremtidig antibiotika fremfor at den enkelte får optimal behandling. Nemnda mener genmodifiserte planter med antibiotikaresistensgener etisk sett bør vurderes i det samme perspektivet, der en samlet ønsker å begrense kilder og muligheter for utvikling av resistens i patogene bakteriepopulasjoner.

Bioteknologinemndas konklusjon

Medlemmene Liv Arum, Kristin Eiklid, Knut A. Hjelt, Dagny Hov, Njål Høstmælingen, Bernadette Kumar, Bjørn Myskja, Invild Riisberg, Berge Solberg, Arne Sunde, Even Søfteland, Ali Reza Tirna, Bell Batta Torheim, Toril Wikesland og Lars Ødegård mener innhold av antibiotikaresistensgener i MON863 og krysninger av denne i seg selv gir grunn til å avslå søknaden. Disse medlemmene begrunner dette med at det ikke kan utelukkes at antibiotikaresistensgener fra plantene kan bidra til resistensutvikling hos sykdomsfremkallende bakterier og at konsekvensene av dette kan bli store. Det bør arbeides bredt for å unngå antibiotikaresistensutvikling siden multiresistente sykdomsfremkallende bakterier er en global helseutfordring.

Medlemmene Thor Amlie og Jacob E. Wang mener innhold av antibiotikaresistensgener i MON863 og krysninger av denne i seg selv ikke gir grunn til å avslå søknaden. Risikoen forbundet med resistensutvikling bør veies mot andre hensyn når beslutningene om godkjenning tas i EU. Disse medlemmene mener at Norge bør arbeide for et godt felles europeisk rammeverk og at beslutningene i størst mulig grad bør respekteres av de ulike landene.

Med vennlig hilsen

Lars Ødegård
leder

Sissel Rogne
direktør

Saksbehandler: Grethe S. Foss, seniorrådgiver