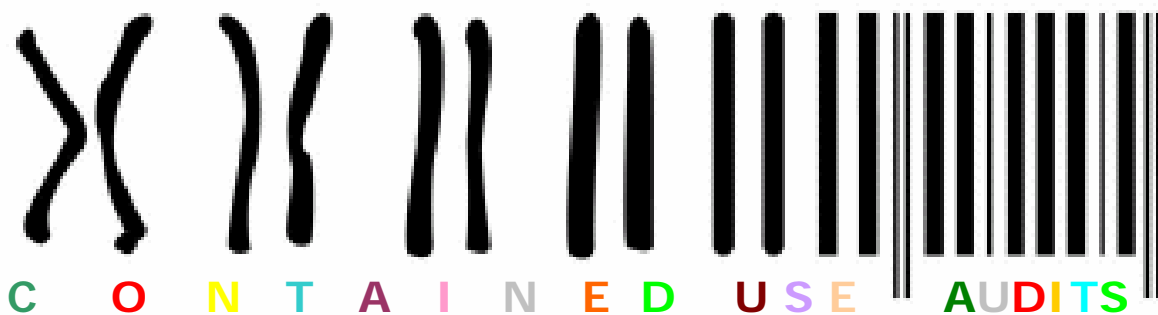


Statusrapport Toezicht Bioveiligheid & Biotechnologie 2003-2005



Team Bioveiligheid & Biotechnologie
Vlaamse Gezondheidsinspectie



Inhoud

I. Inleiding 3

II. Bioveiligheid 5

Administratief 6

Preventie 7

Transport & Opslag 7

Werkpraktijken 8

Afval 9

Animalaria 9

III. Regelgeving 9

IV. Toezichtorganisatie 11

V. Ingeperkt gebruik van GGO's in Vlaanderen 17

Auditcampagne 2003-2005 17

Vlaanderen 2005 20

VI. Bioveiligheid in Vlaanderen 26

Administratief 28

Preventie 29

Werkpraktijken 33

Afvalbeheer 34

Transport 34

Animalaria 35

VII. Actualiteiten 36

Het polio-eradicatie programma (WHO) 36

Ingeperkt gebruik van het SARS virus 38

Vernietiging van influenza A (H2N2) stalen 38

VIII. Besluit en Advies 40

Auteurs & Referenties 42

I. Inleiding

Een genetisch gemodificeerd organisme (GGO) is een organisme waarin het genetisch materiaal of de expressie van het genetisch materiaal is gewijzigd door gebruik van recombinant DNA-technieken. Het is mogelijk erfelijk materiaal uit te wisselen over de verschillende levensvormen heen tussen bacteriën, virussen, gisten, schimmels, planten en dieren, inclusief de mens.

De organismen waarmee gewerkt wordt zijn: genetisch gewijzigde bacteriën, celculturen, virussen, planten, dieren en de mens. Tijdens de periode 1999-2002 nam het gebruik van virale vectoren toe en het aantal transgene dieren steeg. Ook het gebruik van *Escherichia coli* bacteriën nam toe, als gevolg van een verdere verspreiding van moleculair biologische technieken binnen steeds meer disciplines. De academische wereld gebruikt GGO's voor experimenteel onderzoek. De Vlaamse industrie gebruikt GGO's o.a. voor de productie van enzymen, eiwitten, antigenen of vaccins, voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en diagnostische kits en voor de ontwikkeling van nieuwe landbouwgewassen.

De biotechnologie is uitgegroeid tot een sleuteltechnologie, met snelle vooruitgang. In de gezondheidszorg heeft de gentechnologie inmiddels geleid tot een aantal toepassingen. Daarbij gaat het om nieuwe diagnostica, geneesmiddelen, vaccins en therapieën (bv. via gentechnologie bereide insuline, α -interferon en β -interferon). De gentechnologisch afgeleide producten vertegenwoordigen zowat 50 % van alle geneesmiddelen in de ontwikkelingspijplijn. Binnen enkele jaren zal de meerderheid van de nieuwe producten afgeleid zijn van de gentechnologie en dus van GGO's.

Overdracht van genetisch materiaal tussen verschillende levensvormen komt in de natuur uiterst zelden voor. Daarom weten we vooraf niet wat de gevolgen zijn van de introductie van GGO's in het milieu en in de natuur. Zo weten we niet of een GGO een selectief voordeel heeft wanneer het terechtkomt in natuurlijke populaties. We weten evenmin wat er gebeurt als het vreemd DNA via verschillende transfermogelijkheden (vb. overdracht via pollen bij planten) terechtkomt in het genetisch materiaal van een natuurlijke populatie, inclusief de mens. GGO's hebben nieuwe eigenschappen, waarvan we op voorhand niet weten of ze schadelijk zijn voor organismen in de onmiddellijke nabijheid of verderop in de voedselketen met aan de top de mens. Een zaak weten we wel: eens een GGO is vrijgezet in het milieu (al dan niet gepland), is het ontzettend moeilijk het er opnieuw uit te verwijderen. Om al deze redenen kan men spreken van een potentiële verstoring. Daarom past men bij het "doelbewust introduceren" in het leefmilieu het voorzorgsprincipe toe. In de nieuwe Europese Richtlijn van 26 oktober 1998 (98/81/EC) wordt dit voorzorgsprincipe doorgetrokken naar het "ingeperkt gebruik" van GGO's.

Het ingeperkt gebruik van GGO's geeft onder normale omstandigheden nauwelijks druk op het milieu en de natuur. Als de inperking faalt (bv. door een calamiteit) of wanneer een risicoanalyse niet goed is uitgevoerd en organismen gehanteerd worden met te lage inperkingsmaatregelen kunnen wel problemen ontstaan. Bioveiligheid is sterk bepaald door de aard van biotechnologische handelingen.

Biologisch materiaal is noch intrinsiek gevaarlijk, noch intrinsiek veilig. Eventueel gevaar hangt af van de eigenschappen van het organisme. Eigenschappen die risico's inhouden zijn o.a. de pathogeniciteit (infectieuze dosis, virulentie, productie van toxines, ...), toxiciteit, allergeniteit, verstoring van ecologische evenwichten, al dan niet aanwezigheid van immunomodulerende eigenschappen, ... De risicobepaling van een activiteit met ingeperkt gebruik is vrij complex en niet steeds eenduidig. Het handelt bovendien over een steeds sneller ontwikkelende technologie die daarenboven ook steeds dieper ingrijpt op het dagelijkse leven.

Bioveiligheid gaat om het beheersen van een risico. Een risico wordt volledig bepaald door de kans op een gebeuren vermenigvuldigd met de omvang van de impact die daaruit voortvloeit. Net zoals bij nucleaire technologie is dit product bij biotechnologie sterk scheefgetrokken: de kans dat er iets gebeurt is klein, de omvang kan echter zeer groot zijn.

Omwille van deze eigenschappen is de omgang met bioveiligheid een hot item. De discussie is omgeven met heel wat onzekerheden en bijgevolg de oorzaak van maatschappelijke controverse. Het feit dat het gaat om ingrepen op het erfelijk materiaal van organismen en dus in wezen op de kern van "het zijn" laat mensen niet onberoerd. De burger wordt heen en weer geslingerd tussen afwegingen die socio-economische, ethische, technologische tot zelfs strikt persoonlijke raakvlakken hebben.

Naast de mogelijkheid van de burger om zijn mening te uiten bij het verlenen van vergunningen, organiseerden verschillende instanties publieke debatten rond het thema genetisch gemodificeerde organismen. Zowel de federale overheid, het Vlaams Parlement als een reeks gemeenten (bv. via hun milieuraad) namen het initiatief om zulke publieksfora te organiseren.

Dit rapport past in dat kader. Het wil een transparant beeld geven van de toezichtorganisatie van de Vlaamse overheid, en met name van de Vlaamse Gezondheidsinspectie, op biotechnologische activiteiten in Vlaanderen. We beperken ons hier tot ingeperkt gebruik van genetisch gewijzigde (micro)-organismen, wat hoofdzakelijk neerkomt op activiteiten in de deelsectoren 'Onderwijs & Navorsing'.

Na een korte kijk op wat bioveiligheid inhoudt en welke regelgeving er bestaat, komt de toezichtsorganisatie van de Vlaamse Gezondheidsinspectie en de resultaten van de tot dusver uitgevoerde audits (02/2003 – 02/2005) aan bod. Tot slot bespreken we enkele voorvallen die de media haalden en ronden we dit rapport af met enkele besluiten en adviezen.

II. Bioveiligheid

Om bioveilig te werken dient de exploitant) eerst de risico's te vastgelegde procedure: 'de risico-bestaande uit 3 stappen de mogelijke reeks maatregelen die een inperking



initiatiefnemer (de gebruiker of de bepalen. Dit gebeurt in een wettelijk analyse'. De exploitant zal in een proces gevaren determineren om te komen tot een van deze risico's moeten garanderen:

1. De eigenschappen van de gastheer, vector en donorsequenties die gevaar met zich meebrengen zoals *pathogeniteit, toxiciteit, mogelijkheden tot verspreiding van het organisme en overdracht van genetisch materiaal* worden geïdentificeerd. Dit leidt tot een eerste identificatie van het niveau van risico.
2. Vervolgens wordt vastgesteld welke maatregelen nodig zijn om het organisme veilig te kunnen hanteren. Daarbij wordt rekening gehouden met:
 - De eigenschappen van het milieu dat aan het GGO zou kunnen worden blootgesteld.
 - Het type en de schaal van de activiteit.
 - Eventuele niet-standaard handelingen.
3. Aan de hand van de uitkomst van de stappen 1 en 2 wordt dan de risicoklasse vastgesteld.

Risicoklasse 1	GGO's die geen of een verwaarloosbaar risico inhouden	Activiteiten waarvoor inperkingsniveau 1 voldoende is om zowel de mens als het milieu te beschermen
Risicoklasse 2	GGO's die weinig risico inhouden	Activiteiten waarvoor inperkingsniveau 2 voldoende is om zowel de mens als het milieu te beschermen
Risicoklasse 3	GGO's die een matig risico inhouden	Activiteiten waarvoor inperkingsniveau 3 voldoende is om zowel de mens als het milieu te beschermen
Risicoklasse 4	GGO's die veel risico inhouden	Activiteiten waarvoor inperkingsniveau 4 voldoende is om zowel de mens als het milieu te beschermen

De risicoklassen worden bepaald door de Europese richtlijn 98/81/EG betreffende het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen. Afhankelijk van het type en de schaal van de activiteit dient nog nagegaan te worden of er bijzondere aanvullende maatregelen nodig zijn of dat er maatregelen van het basisinperkingsniveau achterwege kunnen blijven. Deze inperkingsmaatregelen worden naargelang het risico onderverdeeld in vier inperkingsniveaus en staan als sectorale voorwaarde beschreven in de Vlaamse milieuwetgeving ~ Vlare II.

Hieronder wordt een vergelijking gemaakt tussen de indeling van pathogenen en GGO's in risicoklassen en de bijbehorende basisinperkingsniveaus.

<u>Klasse</u>	<u>Pathogenen</u>	<u>GGO's</u>	<u>Basisinperking</u>
Risicoklasse 1	Niet-pathogenen	Geen of verwaarloosbaar risico	Niveau 1 voor GGO's, GLP voor pathogenen en andere
Risicoklasse 2	Zwak pathogenen	Weinig risico	Niveau 2
Risicoklasse 3	Matig pathogenen	Matig risico	Niveau 3
Risicoklasse 4	Sterke pathogenen	Groot risico	Niveau 4

De door de gezondheidsinspectie, team bioveiligheid en biotechnologie, uitgevoerde audits trachten een beeld te schetsen van de pijnpunten bij de praktische realisatie van deze inperkingsvoorwaarden. Wegens de grote specificiteit in de relatie 'biologische agentia – werkpraktijken' is het niet mogelijk te komen tot globale Vlaamse of zelfs maar regionale uitspraken over bioveiligheid. Hoogstens wordt er op een kwalitatieve wijze aangegeven hoe het in Vlaanderen op een bepaald moment gesteld is met de toestand van een bepaalde sector, hier met name de GGO-sector. Hieraan verbonden zullen de implicaties, voor de volksgezondheid, van een niet of onvoldoende invullen van de geldende richtlijnen geanalyseerd worden.

Binnen het handhavingsoptreden van de Vlaamse Gezondheidsinspectie over bioveiligheid worden 6 thema's afgebakend die ieder voor zich een aantal inperkingsmaatregelen bundelen. De belangrijkste aandachtspunten binnen de verschillende thema's zijn:

Administratief

De bioveiligheidscoördinator is een nieuwe functie die sinds 1 april 2004 in de Vlaamse milieuwetgeving werd ingevoegd. De taken van deze persoon omvatten oa. de supervisie over de risico-evaluatie van het ingeperkt gebruik dat door de gebruikers moet worden uitgevoerd, de coördinatie van de kennisgevingen of toelatingsaanvragen, de opleiding verzorgen, voor het afvalbeheer zorgen, kwaliteitsvolle registratie, toezicht houden op de wijze van opslag – intern transport – decontaminatie – ... Misschien wel de belangrijkste taak inzake bioveiligheid omvat het houden van bedrijfsinterne inspecties. Omwille van de vaak snel opeenvolgende technologische ontwikkelingen is een "bijsturend beleid" een essentiële kenmerk voor een goed en richtinggevend bioveiligheidsbeleid. Dit houdt continue of periodieke evaluatie, effectieve controle, en bijsturing in.

Verder geeft de conformiteit tussen de verkregen toelating, de in het labo aanwezige registers en de activiteiten een beeld over de naleving van de resultaten van de risico-analyse, en dus over de bioveiligheid.

Preventie

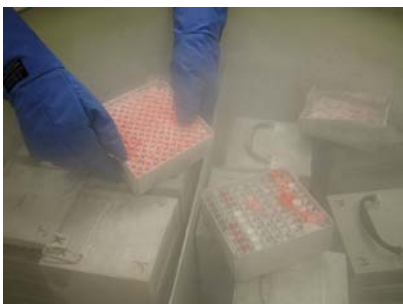
Binnen het thema preventie staat de gezondheidsinspectie stil bij twee belangrijke begrippen: risico-evaluatie en risicobeheer. Beide begrippen vormen een essentieel onderdeel voor een doeltreffend preventief labo-beleid rond bioveiligheid:

- ❑ Bij risico-evaluatie is het belangrijk de risicoreducerende maatregelen regelmatig te evalueren en te herevalueren. Dit zowel technisch, organisatorisch als wetenschappelijk. Zonder voortdurende evaluatie van de effectiviteit van de primaire en secundaire bioveiligheid is de initiële risico-analyse een maat voor niets; bioveiligheid is een dynamisch gegeven. Hulpmiddelen voorhanden zijn oa. interne audits, labagenda's en labmeetings waarop het thema bioveiligheid een vast agendapunt is, ...
- ❑ Preventie in een inrichting is een belangrijke taak van de arbeidsgeneesheer. Hij of zij dient hiervoor een goede communicatie te onderhouden, niet alleen met de directiefuncties binnen het laboratorium maar meer nog, met de onderzoekers zelf. De gezondheidsinspectie durft te stellen dat de relatie bioveiligheid-arbeidsgeneeskunde zich verhoudt als 1/1. Arbeidsgeneeskunde, preventie op het werk, en bioveiligheid hebben zoveel raakvlakken dat ze elk deel uitmaken van mekaars basisprincipes.

Aan de basis van deze twee begrippen ligt een belangrijk luik; opleiding. De opleiding, ook inhoudelijk bioveiligheid en niet enkel inzake biotechnologie, is een dynamisch proces – te beginnen op de schoolbanken van de universiteit of hoge school.



Transport & Opslag



In dit thema geeft men als het ware de bioveiligheid uit handen, men legt de verantwoordelijkheid bij 'een derde'. Dit levert een zeer specifieke situatie op gekenmerkt door moeilijke omstandigheden om de bioveiligheid toch te kunnen garanderen. Bioveiligheid wordt hier vooral gekenmerkt door informatie: traceerbaarheid en risico-

omschrijving. De gezondheidsinspectie verwijst hier steevast naar gespecialiseerde literatuur en wetgeving:

- ❑ Intern transport: Transport of Infectious Substances (WHO ~ 2004)
- ❑ Extern Transport: ADR – transport richtlijn (Europa)
- ❑ Opslag: Registratieprocedures zoals beschreven in de sectorale voorwaarden van het Vlarem

Werkpraktijken

Fysische maatregelen alleen zijn niet voldoende om een veilige werksituatie te creëren. De combinatie van fysische maatregelen met speciale werkvoorschriften is essentieel. Voor elk risiconiveau moeten specifieke werkvoorschriften uitgeschreven zijn. Zo vormen voor het basisinperkingsniveau (L1) de werkvoorschriften zelfs de belangrijkste bijdrage aan de inperking. Als basisvoorschrift zijn er de principes van “Veilige Microbiologische Technieken” (VMT). Iedereen die in een laboratorium met micro-organismen en cellen werkt moet deze voorschriften tot de dagelijkse routine maken.



Ook de werkpraktijken zijn een dynamisch gegeven binnen het geheel van de bioveiligheid. Goede en consequent uitgevoerde werkpraktijken resultaat van een terdege opleiding en bijscholing. Monitoring naar de kwaliteit van de toepassing van VMT is eveneens belangrijk. De algemene voorwaarde in het Vlarem bijlage 5.51.4 punt 4.4° stelt: ‘Waar nodig de aanwezigheid van levensvatbare organismen buiten de primaire fysische inperking nagaan.’. We beschouwen dit als een zeer belangrijke kwantificerende informatiebron betreffende de kwaliteit van de werkpraktijken. In dit kader past ook de discussie productveiligheid versus bioveiligheid: wederzijds vullen ze elkaar aan.

Afval



Afval vormt de laatste schakel in de bioveiligheidsketen. Indien het vermoeden bestaat dat iets biologisch besmet is, dient het met de nodige omzichtigheid te worden geïnactiveerd. Sensibilisatie wordt door de gezondheidsinspectie als een zeer belangrijk hulpmiddel gezien om het afvalbeleid bioveilig uit te werken. Enkele hulpmiddelen daarbij zijn: opleiding, goed uitgewerkte SOP's (standard operating procedures), een afvalposter, ...

Of het afval nu intern wordt geïnactiveerd in een autoclaaf, of op chemische wijze, of extern via een erkende ophaler voor risicohoudend medisch afval; de inactivatie dient niet enkel grondig gecontroleerd te worden maar ook gevalideerd. Enkel een combinatie van regelmatige controle met validatie geeft een voldoende bioveiligheidsgarantie.

Animalaria

Het gehele plaatje bioveiligheid krijgt een extra dimensie bij het gebruik van hogere soorten. De inperkingsmaatregelen voor animalaria vragen meestal een extra inspanning van de inrichting. Enkele aandachtspunten van de gezondheidsinspectie zijn:



- ❑ Risicoperceptie in de omgeving: een bestelwagen met petriplaten in kartonnen dozen geeft een ander beeld voor de omwonenden dan bijvoorbeeld een vrachtwagen voor veevervoer waarvan de chauffeur een wit pak draagt. Een goed communicatiebeleid met de buurt is belangrijk. Bij het ingeperkt gebruik van zoönosen dient het personeel (en de arbeidsgeneesheer) goed op de hoogte te zijn van de symptomen bij de mens alsook de mogelijke transmissieroutes.
- ❑ De afvalverwerking wordt plots een stuk ingewikkelder vermits er ook een gevalideerde inactivatie moet komen van voedselresten, strooisel, mest, kadavers, kuiswater, ...
- ❑ De efficaciteit van aërosolbeperkende maatregelen bij bijvoorbeeld challenge tests.
- ❑ Ongediertpreventie.

III. Regelgeving

De Europese Unie heeft sinds 1990 een beleid dat erop gericht is de risico's bij het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen te minimaliseren. Het beleid werd destijds vertaald in de Europese richtlijn 90/219/EC. In België diende deze regelgeving geïmplementeerd te worden op regionaal (gewestelijk) niveau: het Waals Gewest – het Brussels Hoofdstedelijk Gewest en het Vlaams Gewest. In 1997 werd een

samenwerkingsovereenkomst tussen de drie gewesten gesloten om de omzetting en implementatie op een geharmoniseerde wijze door te voeren. Dit zowel op administratief als wetenschappelijk vlak.

Specifiek werd de richtlijn 90/219/EC in Vlaanderen ingeschreven in de milieuregelgeving: Vlarem I & II ~ rubriek 51.

In 1998 werd de richtlijn 90/219/EC bijgestuurd in de nieuwe Europese richtlijn ingeperkt gebruik 98/81/EC. Deze zorgt voor een meer dynamisch en meer toepasbaar stukje wetgeving, aangepast aan de wetenschappelijke vooruitgang. De grote verschillen tussen de richtlijn 98/81/EC en de richtlijn 90/219/EC kunnen we als volgt samenvatten:

- ❑ de afschaffing van de vereisten tot classificatie van GGO's en de indeling van activiteiten naar doel en schaal. (A + B classificatie);
- ❑ de administratieve procedures alsook de meldingsvoorwaarden worden op een directe manier gekoppeld aan het risico van het ingeperkt gebruik. (Hier worden vier risicoklassen voorzien);
- ❑ een eenvoudigere administratie, gekoppeld aan een snellere dossierafhandeling;
- ❑ de mogelijkheid tot afwijkingen van de Richtlijn, voor GGO's die als veilig worden geklassificeerd voor de menselijke gezondheid en het milieu;
- ❑ de omschrijving, in algemene termen, van de elementen die minimaal moeten meegenomen worden in de risicobepaling;
- ❑ verbeterde inperkingsmaatregelen om harmonisatie te bevorderen alsook een adequate beveiliging van het milieu te garanderen;
- ❑ een verhoogde flexibiliteit om technische en wetenschappelijke evoluties te kunnen ondervangen.

Voor de eigenlijke implementatie van de richtlijn 98/81/EC hebben de bevoegde regionale overheden niet alleen rekening gehouden met de wijzigingen t.o.v. de richtlijn 90/219/EC maar werden ook aspecten meegenomen zoals:

- ❑ flexibiliteit van de wetgeving om zich aan te passen aan de praktische realiteit en de verworven ervaring;
- ❑ bemerkingen in amendementen, suggesties vanwege de bevoegde administraties, het publiek, de industrie en de academische partners;
- ❑ de publicatie door CEN (European Committee for Normalisation) van standaarden in de sector van de biotechnologie;
- ❑ de groeiende nood aan publiekelijke informatie en participatie;
- ❑ het voorzichtigheidsbeginsel.

Tevens werd het onderwerp van de richtlijn 98/81/EC, genetisch gewijzigde micro-organismen (GGM's), aangepast en uitgebreid naar genetisch gewijzigde organismen (GGO's) *en* pathogenen. Dit was eigenlijk ook reeds het geval bij de implementatie van de richtlijn 90/219/EC, maar gebeurt nu op een meer expliciete manier. Omwille van de impact is deze explicitering toch het specifiek vermelden waard.

De discussie over de implementatie van de richtlijn 98/81/EC werd in 1997 op initiatief van het Vlaams Gewest gestart. Dit leverde een voorlopige versie op van een gewijzigd decreet.

In februari 2000 werd er een werkgroep opgericht door het 'interministerieel coördinatie comité voor internationaal milieubeleid' (CCPIE-CCIM). Het SBB (Sectie Biotechnologie en Bioveiligheid van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid) coördineerde de werkgroep; vertegenwoordigers van de drie gewesten maakten er deel van uit. Deze ad hoc werkgroep bioveiligheid heeft ter attentie van de verschillende politieke overheden een rapport gepubliceerd over de implementatie van de richtlijn 98/81/EC. Daarin zijn ook de punten van harmonisatie tussen de verschillende regio's opgelijst. Uiteindelijk werd de nieuwe richtlijn van kracht in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest in november 2001, in het Waals Gewest in juli 2002 en in het Vlaams Gewest in februari 2004.

IV. Toezichtorganisatie

De toepassing van deze wetgeving moet zowel de gebruiker, de overheid als de burger de theoretische zekerheid geven dat het risico bij ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen minimaal gehouden wordt. In deze optiek is het vrij duidelijk dat een bepaald inperkingsniveau, en daaraan gekoppeld de beheersing van de risico's, enkel kan gerealiseerd worden als de onderliggende voorwaarden waarop de risico-analyse gebaseerd is, stipt worden nageleefd. Dit is een verantwoordelijkheid van de gebruiker waarop door de overheid wordt toegezien.

Bij de Vlaamse overheid ligt deze toezichtsverantwoordelijkheid in handen van twee diensten: Afdeling Milieu Inspectie en de Vlaamse Gezondheidsinspectie (GI). Beide beschikken over de administratieve middelen om de gebruiker indien nodig aan te manen de opgelegde inperking te realiseren, en alzo het risico te minimaliseren. Concreet kunnen beide toezichthoudende diensten, binnen het wettelijke kader van het Milieuvergunningendecreet en de hieraan verbonden besluiten Vlarem I en Vlarem II, de volgende acties ondernemen:

- ❑ mondelinge en/of schriftelijke raadgevingen overhandigen (Hst. XV van Vlarem I);
- ❑ aanmaningen en bevelen geven (Hst. XV van Vlarem I);
- ❑ van de *gebruiker* eisen het ingeperkt gebruik te schorsen of te beëindigen of de omstandigheden ervan te wijzigen (Afd. 5.51.4 van Vlarem II);
- ❑ de vergunningverlenende overheid verzoeken om de vergunning volledig of gedeeltelijk te schorsen of op te heffen (Hst. XII van Vlarem I);
- ❑ de burgemeester verzoeken om de stopzetting te bevelen van een activiteit binnen een bepaalde termijn, en zo nodig, de voorlopige sluiting van een deel of van de volledige inrichting opleggen (Hst. XV van Vlarem I);

- ❑ mondeling en ter plaatse de stopzetting bevelen van een activiteit binnen een te bepalen termijn, de toestellen te verzegelen, en zo nodig, de voorlopige sluiting van een deel of van de volledige inrichting op te leggen (Hst. XV van Vlarem I);

In concreto inspecteert de GI doelgericht elementen die de menselijke gezondheid op directe of indirecte wijze kunnen bedreigen. De nadruk ligt hier op preventie. Via inspecties tracht de GI een labo-beleid te induceren met grote aandacht voor de secundaire inperking. Dit omvat een aantal maatregelen die de verspreiding van (micro)-organismen in de ruimte buiten de werkzone beperken. Enkele belangrijke kernwoorden zijn: risico-reducerend werken, outbreakpreventie (het voorkomen van introductie van een GGO, GGM, menselijk pathogeen, dierlijk pathogeen of parasiet in de mens). Het resultaat van de risico-analyse – *hoe kan een outbreak geïnduceerd worden, wat omvat de outbreak ?* – wordt aan de praktijk getoetst. In een inspectie gaat de inspecteur na in welke mate de voorwaarden voor het noodzakelijke inperkingsniveau worden nageleefd.

Onder de vorm van een auditmodel worden samen met de gebruiker een aantal thema's besproken die kaderen in de secundaire inperking en specifiek in de *bescherming van de menselijke gezondheid, in relatie tot zijn leefmilieu*. De audit helpt de gebruiker een meer bewust inperkingsbeleid te voeren, men houdt de uitbater als het ware een spiegel voor.



In totaal worden 6 verschillende thema's besproken, alle toegespitst op de voorwaarden voor een maximale risicobeheersing van de secundaire inperking en uitgewerkt in ruimte, discipline en tijd:

- ❑ Administratief
- ❑ Preventie
- ❑ Transport / Opslag
- ❑ Werkpraktijken
- ❑ Afval
- ❑ Animalaria

De beslissing tot auditeren van een inrichting wordt intern genomen, twee maanden voor de eigenlijke audit. Een audit wordt ingestudeerd aan de hand van het volledige kennisgevingdossier, beschikbaar op het WIV-SBB (Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid – Sectie Bioveiligheid en Biotechnologie). Driemaandelijks

wordt door het volledige auditteam (4 * 0.25 VTE) een concrete kwartaalplanning voorbereid. Twee maal per jaar worden de ondernomen acties resultaatgericht intern geëvalueerd.

Het auditteam bioveiligheid & biotechnologie startte op 1 februari 2003 met de opdracht:

- ❑ **de nodige know-how te verzamelen rond bioveiligheid & biotechnologie;**
- ❑ **een inspectie-auditprotocol uit te werken;**
- ❑ **binnen een termijn van 5 jaren een zicht te krijgen op de biotechnologiesector (enkel het onderdeel genetische modificatie) in Vlaanderen;**
- ❑ **binnen een termijn van 5 jaren inhoudelijk een zicht te krijgen op de toepassing van de inperkingsvoorwaarden om alzo de bioveiligheid te garanderen bij ingeperkt gebruik**
Hiervoor wordt binnen een termijn van 5 jaren eenmaal een bezoek gebracht aan alle laboratoria met toelatingen voor een hoogste inperkingsniveau 2 (rubriek 51.1), tweemaal aan alle laboratoria met toelatingen voor een hoogste inperkingsniveau 3 (rubriek 51.1 + BSE/TSE).

De conclusies en opvolging van een audit bioveiligheid worden steeds voorbereid rekening houdende met 3 principes:

I. De beoordeling gebeurt op basis van het type regelgeving, en is dus onlosmakelijk verbonden met de gedragenheid ervan door het publiek (politiek), wetenschap, ...

In een auditverslag zal men steeds twee delen terugvinden: een algemeen gedeelte en een labspecifiek gedeelte.

Het algemeen gedeelte omvat een kritische bespreking van het labobeleid (opleidingsbeleid, afvalbeleid, werking van de bioveiligheidscoördinator, ...) en de bijsturing die daar rond gebeurt, betreffende de inrichting waar de activiteiten plaatsvinden. De contactpersonen zijn in de eerste plaats de bioveiligheidscoördinator en de arbeidsgeneesheer. Dit gedeelte omvat de inrichting in zijn geheel, samengesteld uit verschillende laboratoria (ieder met zijn specifieke toelating).

Het labspecifiek gedeelte omvat een bespreking van de praktische uitvoering van de in Vlarem voorziene sectorale voorwaarden. De contactpersonen zijn de gebruikers. Dit gedeelte omvat de specifieke laboratoria, ieder met zijn specifieke toelating en de daaronder uitgewerkte activiteiten. In dit gedeelte wordt er nagegaan in hoeverre de algemene aanpak rond bioveiligheid in een inrichting wordt uitgewerkt en opgevolgd in de dagdagelijkse praktijk. Dit gebeurt onder de vorm van een checklist, inhoudelijk samengesteld aan de hand van de hoger vermelde 6 thema's. De conclusies, samen met de opvolging die daaraan gegeven wordt, worden onderverdeeld in 4 categoriën:

- ❑ **Non-conformiteiten:** dit zijn de elementen die niet conform de wetgeving zijn. Non-conformiteiten zullen steeds het voorwerp uitmaken van een opvolging. Voor sommige non-conformiteiten zal een uiterste termijn opgegeven worden tegen wanneer de exploitant gevolg moet geven hebben aan de opmerkingen.
- ❑ **Tekortkomingen:** dit zijn, net als non-conformiteiten, aspecten waarvoor de inrichting onvoldoende scoort, maar de auditoren baseren zich hiervoor niet op wettelijke parameters. Algemeen aanvaarde, peerreviewed, wetenschappelijke inzichten inzake bioveiligheid komen hier mede aan bod. Ook deze tekortkomingen zullen deel uitmaken van een opvolgingsaudit.
- ❑ **Aanbevelingen:** de aanbevelingen zijn niet dwingend en niet gebonden aan normen. Het zijn de adviezen die de auditoren wensen mee te geven ter verbetering van de kwaliteit van het labo-gebeuren.
- ❑ **Sterke punten:** dit zijn punten die de auditoren als een meerwaarde voor de inrichting beschouwen. Het minimaal voldoen aan de normen wordt niet als een meerwaarde aanzien.

II. De beoordeling zal zowel het beleid binnen de inrichting als de inhoudelijke toepassing in rekening brengen.

De uiteindelijke mate van bioveiligheid wordt weerspiegeld door de verschillende stappen waarmee ze tot stand komt; van de globale visie bij de risico-analyse, over het bepalen van de inperkingsmaatregelen en het “bijsturend beleid” dienaangaande tot de grondigheid van de toepassing van de inperkingsmaatregelen in de praktijk.

Dit gebeurt onder de vorm van een in de opvolgprocedure uitgewerkt coderingssysteem waaraan een aantal specifieke opvolgtermijnen worden gekoppeld. Naarmate een non-conformiteit “zwaarder weegt” is de opvolgtermijn korter. Per voorwaarde zal de audit aanleiding geven tot een beoordeling:

- ❑ 0 indien de gebruiker de gestelde voorwaarde betreffende de secundaire inperking in de praktijk niet toepast en hier geen “bijsturend beleid” rond hanteert.
- ❑ 1 indien de gebruiker de gestelde voorwaarde betreffende de secundaire inperking in de praktijk niet toepast doch hier wel een “bijsturend beleid” rond hanteert.
- ❑ 2 indien de gebruiker de gestelde voorwaarde betreffende de secundaire inperking in de praktijk toepast doch hier geen “bijsturend beleid” rond hanteert.
- ❑ 3 indien de gebruiker de gestelde voorwaarde betreffende de secundaire inperking toepast in de praktijk en hier een “bijsturend beleid” rond hanteert.

III. De beoordeling zal rekening houden met de ernst van de inbreuk op de desbetreffende inperkingsmaatregel.

Eenzijds zijn in de secundaire inperking zijn alle inperkingsmaatregelen even belangrijk noch even doeltreffend. Anderzijds kan een onvoldoende praktische uitwerking van een bepaald thema, en de daaraan

verbonden toe te passen inperkingsmaatregelen, nefaste gevolgen voor de doeltreffendheid van de secundaire inperking hebben.

Om dit te ondervangen zal de auditor de opvolgtermijn baseren op een 'gewogen' beoordeling van de voorwaarden (in casu inperkingsmaatregelen). Deze beoordeling moet ondermeer voorkomen dat sommige voorwaarden die zeer effectief zijn maar een grotere inspanning vergen om ze na te leven systematisch aan de aandacht van zowel de exploitant als de auditor ontsnappen ten voordele van een veelheid aan (bio)veiligheidstechnisch minder ingrijpende inperkingsmaatregelen. Dit beoordelingssysteem probeert met andere woorden op een objectieve wijze de ernst van de non-conformiteit of tekortkoming te vatten in de maatregelen (termijnen).

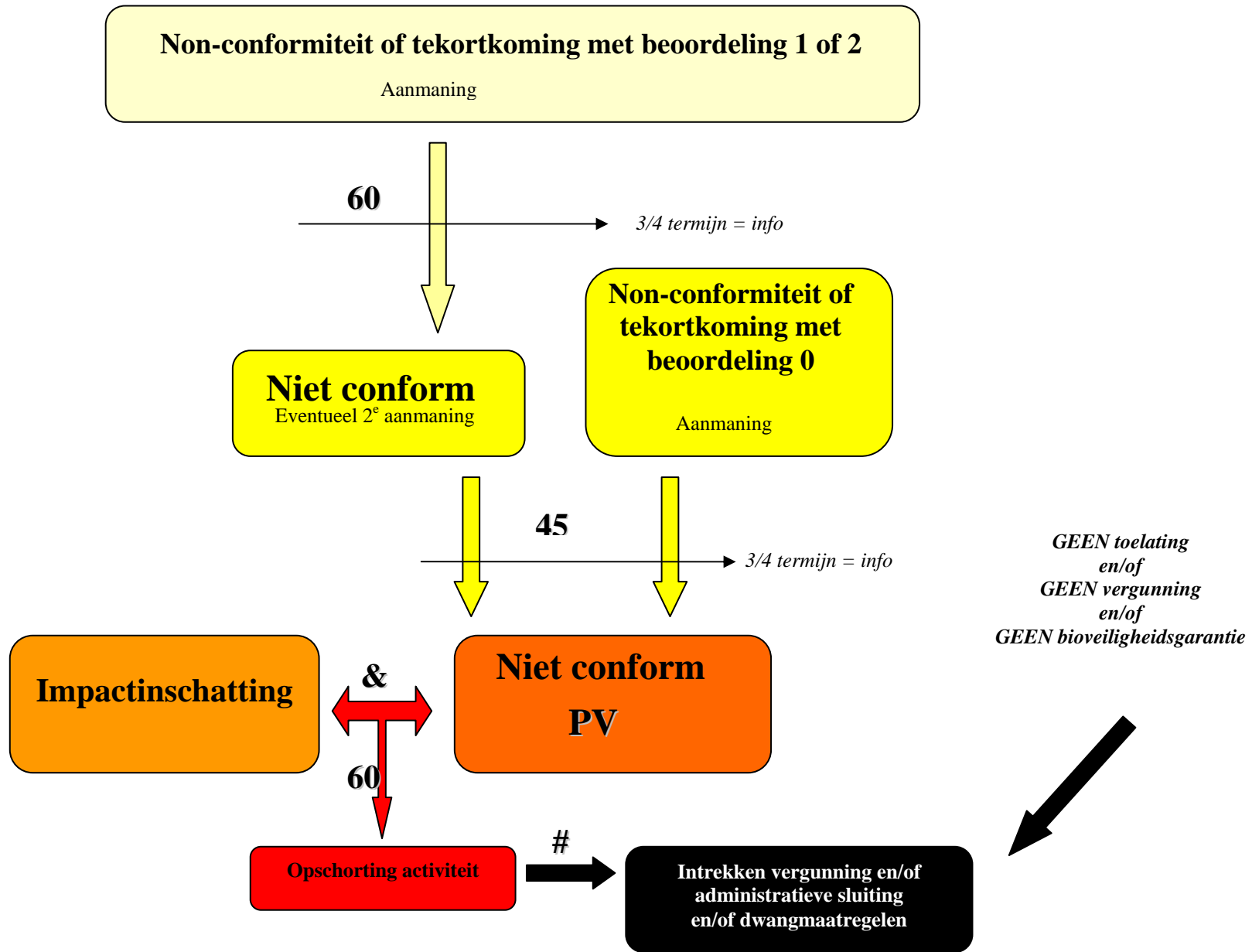
Deze 3 principes liggen vervat in het navolgend schema. Concreet wordt overgegaan tot een aanmaning bij het voorkomen van non-conformiteiten en/of tekortkomingen die als beoordeling een 1 of 2 meekregen. De gebruiker/exploitant is ertoe gehouden dit advies op te volgen. Het advies wordt in cc. verstuurd aan de Afdeling Milieuvergunningen (AMV), aan de technische deskundige (WIV-SBB) en het college van Burgemeester en Schepenen (CBS). De gebruiker/exploitant zal 60 kalenderdagen gegeven worden om de nodige bijstellingen te realiseren. Op $\frac{3}{4}$ van de termijn informeert de GI naar de evolutie van deze bijstellingen. Indien er binnen deze termijn geen gevolg werd gegeven aan de opmerking, kan eventueel een tweede, en tevens onherroepelijk laatste, termijn gegeven van nogmaals 45 kalenderdagen.

Een non-conformiteit en/of tekortkoming die als beoordeling een 0 meekreeg wordt onmiddellijk omgezet in een aanmaning waaraan binnen een termijn van 45 kalenderdagen gevolg dient gegeven te worden.

Indien er na de respectievelijke eerste of tweede aanmaningstermijn, in casu steeds 45 kalenderdagen, nog geen bijsturing wordt vastgesteld, notuleert de GI de inbreuken in een PV.

Indien er binnen een termijn van 60 kalenderdagen na het PV door de gebruiker/exploitant nog niet wordt overgegaan tot een bijsturing van de hiaten *en* deze zich bovendien handelen over de als fundamenteel geachte inperkingsmaatregelen voor het garanderen van bioveiligheid binnen één van de onderliggende thema's, zal er in overleg met AMV en de technische deskundige overgegaan worden tot het starten van de procedure tot schorsing van het ingeperkt gebruik (art. 5.51.4.3. Vlarem II). In deze fase wordt het dossier ook besproken met de diensten van AMI.

Bij verdere ernstige inbreuken die na herhaalde aanmaning nog steeds niet worden opgevolgd gaat de GI over tot de procedure van intrekken van de vergunning (art. 47 Vlarem I) en/of een administratieve sluiting en/of het opleggen van dwangmaatregelen. Deze procedure kan ook onmiddellijk ingeleid worden bij zeer ernstige inbreuken die al dan niet in combinatie met elkaar aanleiding geven tot onvoldoende garanties op het vlak van de bioveiligheid en een dreigend of ernstig gevaar voor de volksgezondheid betekenen.



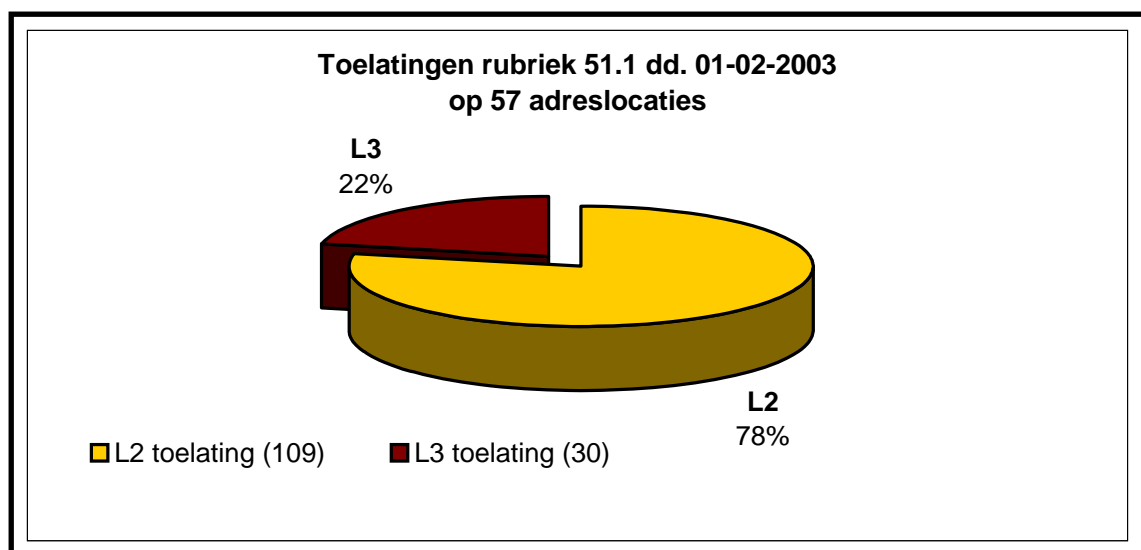
V. Ingeperkt gebruik van GGO's in Vlaanderen

Het onderzoeksproject waarbij organismen onder ingeperkte omstandigheden genetisch worden gemodificeerd, of waar dergelijke genetisch gemodificeerde organismen worden gekweekt, opgeslagen, getransporteerd, vernietigd, verwijderd of anderszins gebruikt worden, is in de wetgeving beschreven als “een activiteit”. De natuurlijke of rechtspersoon die verantwoordelijk is voor het ingeperkt gebruik van GGO's wordt aangeduid als “de gebruiker”. Om een activiteit te kunnen starten of verder zetten heeft de gebruiker “een toelating” nodig, afgeleverd door de bevoegde instantie in casu de afdeling milieuvergunningen van AMINAL. De basis van deze toelating vormt een grondig uitgewerkte risico-analyse. Meestal omvat een toelating meerdere activiteiten die afhankelijk van de resultaten van de risico-analyse respectievelijk worden ingeschaald in een bepaald inperkingsniveau.

Een toelating kan op zijn beurt maar verleend worden indien er voor de inrichting, het laboratorium, een geldige milieuvergunning bekomen is. De basis van een milieuvergunning is niet bioveiligheid, maar wel een aantal milieutechnische aspecten zoals lozing afvalwater, geurhinder, geluidshinder, stedenbouwkundige principes, inplanting, ... De milieuvergunning wordt verleend voor een milieutechnische eenheid, specifiek gekoppeld aan een bepaalde adreslocatie. M.a.w., een milieuvergunning kan verschillende laboratoria vergunnen met verschillende toelatingen. De eindverantwoordelijke in een milieuvergunning is steeds de exploitant van de inrichting.

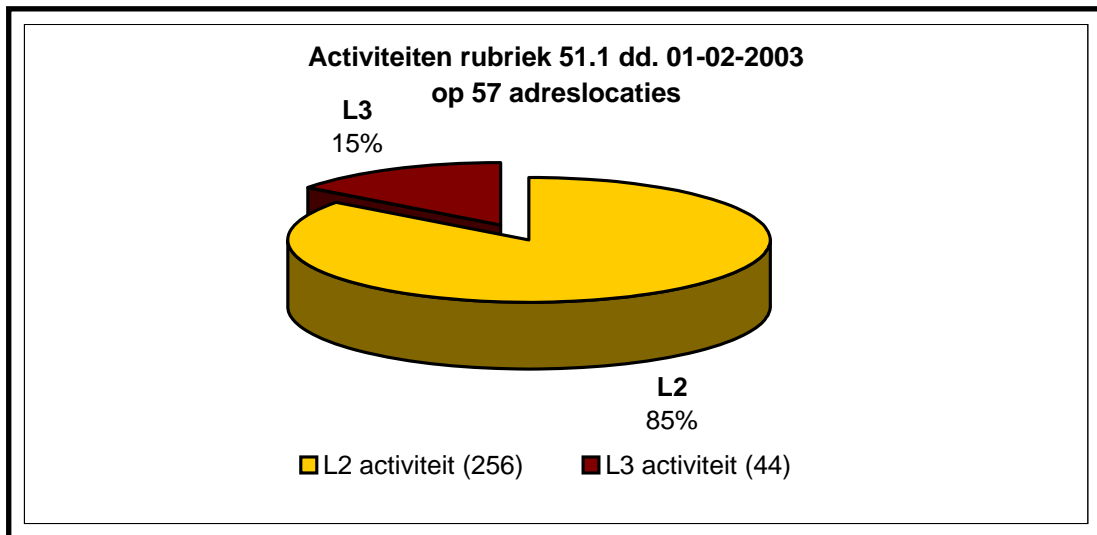
Audicampagne 2003-2005

Bij de oprichting van het auditteam bioveiligheid en biotechnologie op 01-02-2003 waren er in Vlaanderen 139 toelatingen (rubriek 51.1 GGO) verleend waarvan er 109 een activiteit met inperkingsniveau L2 omvatten en 30 een activiteit met inperkingsniveau L3. Ongeveer één vierde van de toelatingen in Vlaanderen gaat over een activiteit met een inperkingsniveau L3.



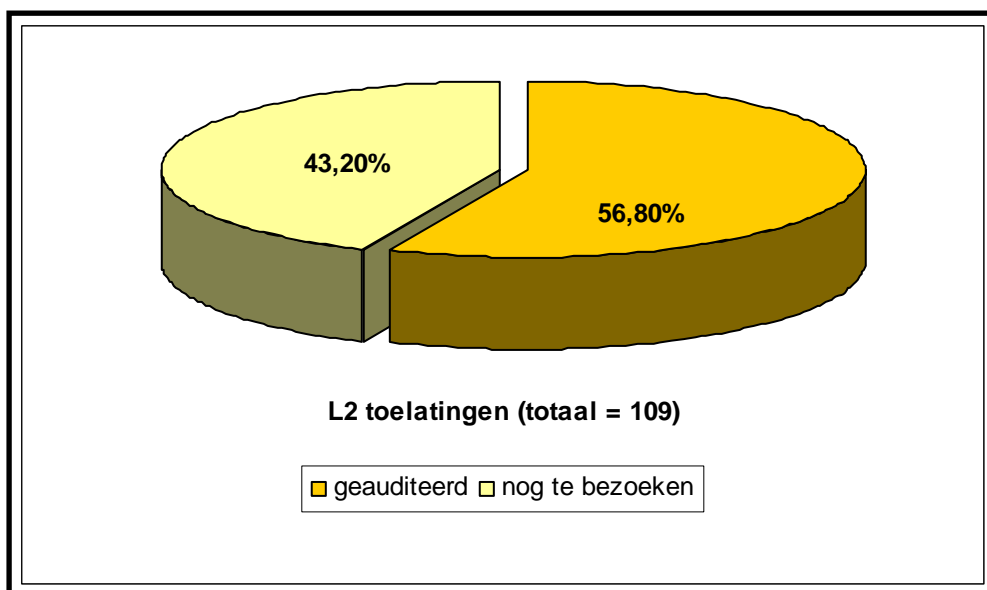
Een toelating is een administratief gegeven dat geen duidelijkheid biedt omtrent de omvang van de sector biotechnologie en de daaraan gekoppelde biorisiconiveaus. Eén toelating kan meerdere activiteiten omvatten van een verschillend inperkingsniveau. Een exacter beeld kan men bekomen door enkel de activiteiten onder de loep te nemen.

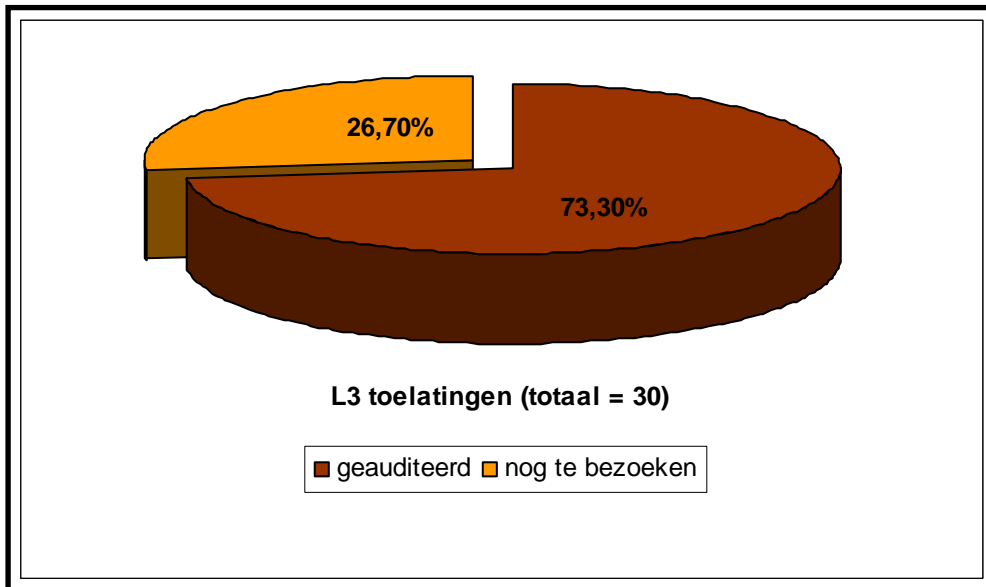
In Vlaanderen telden we 300 activiteiten waarvan 256 met een inperkingsniveau L2 en 44 met een inperkingsniveau L3. Het aantal L3-activiteiten in Vlaanderen ligt op 15 %.



In de periode februari 2003 – februari 2005 heeft de Vlaamse gezondheidsinspectie 62 toelatingen met een L2-activiteit en 22 met een L3-activiteit geauditeerd. Zo heeft de gezondheidsinspectie in een termijn van 2 jaren 73 % van de toelatingen met een L3-activiteit bezocht en 57 % toelatingen met een L2-activiteit.

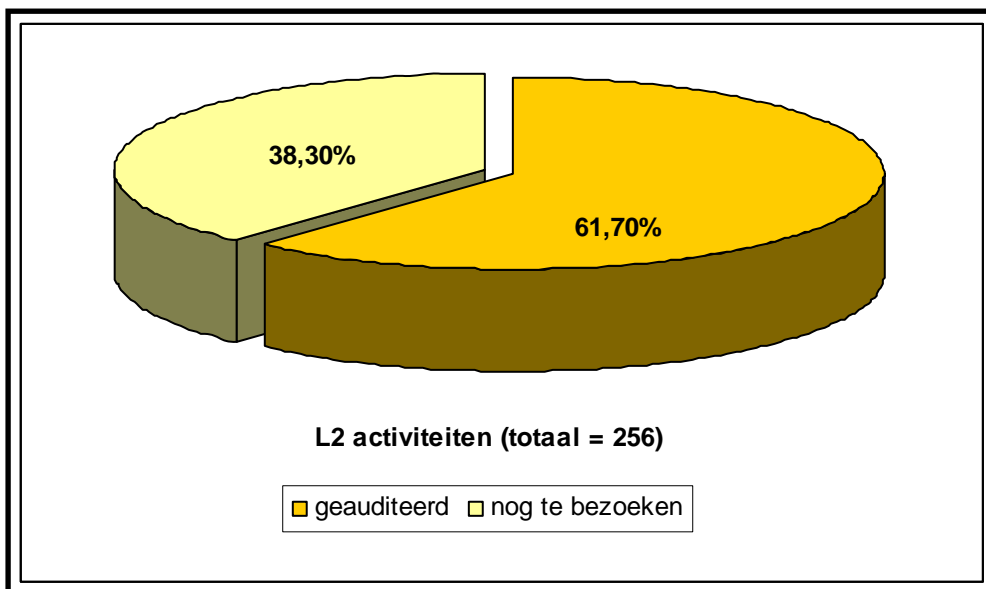
Audittoestand dd. 01-02-2005 van de toelatingen

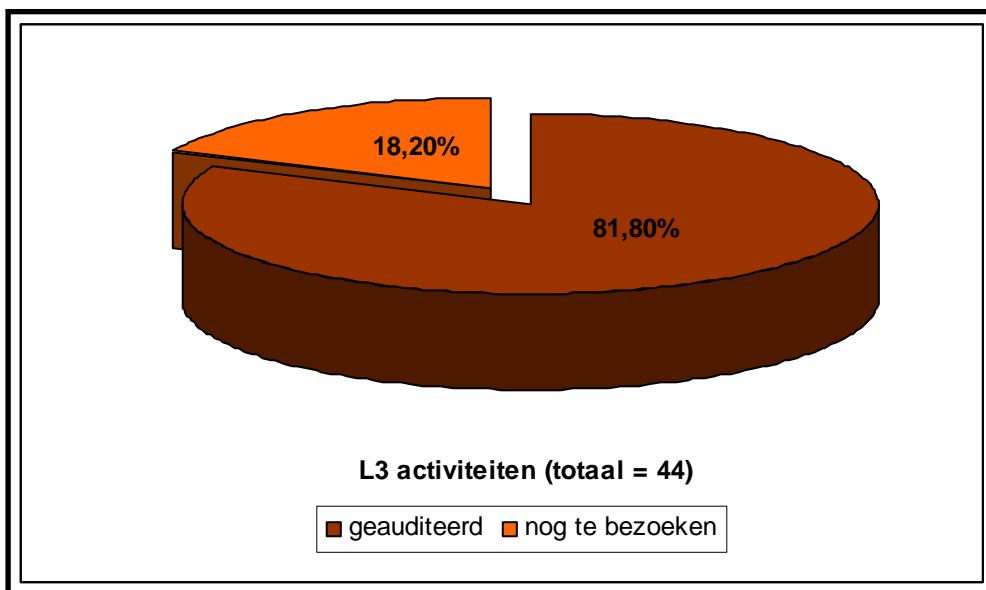




Opnieuw dient er benadrukt dat cijfers over toelatingen een louter administratief gegeven zijn. De risico's bij een activiteit onder inperkingsniveau L3 zijn groter dan deze onder L2. Hiermee rekening houdend, bestrijkt deze campagne tot nu toe (01-02-2005) 82 % van het inperkingsniveau L3 en 61 % van het inperkingsniveau L2.

Audittoestand dd. 01-02-2005 van de activiteiten



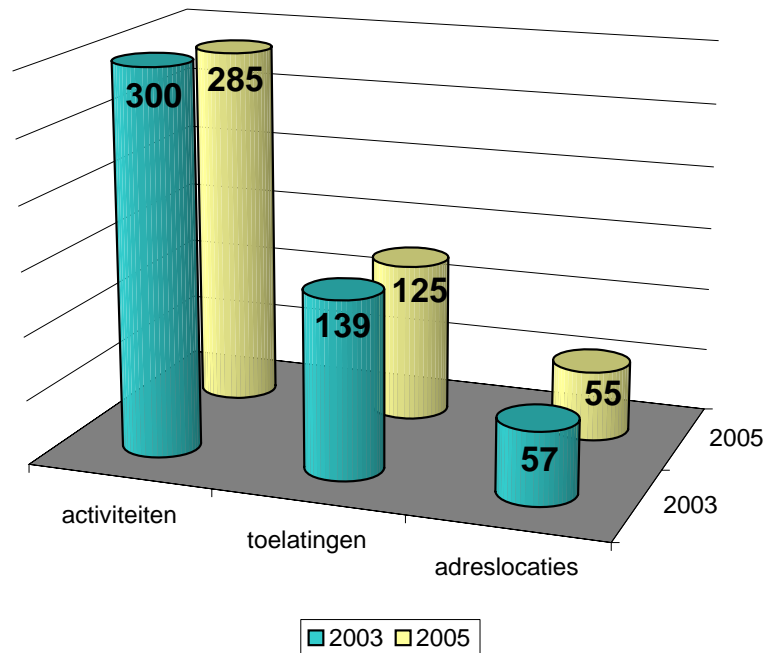


De bovenstaande cijfergegevens omvatten toelatingen en activiteiten. Vanuit de opbouw van het gehanteerde auditprotocol (zie hoofdstuk IV) bekeken, zeggen deze cijfers iets over het labspecifieke gedeelte. Zoals reeds aangegeven staat of valt bioveiligheid met een gecoördineerde uitvoer van de inperkingsmaatregelen. Verwijzend naar het algemeen gedeelte van een audit heeft de gezondheidsinspectie in de periode 2003-2005 35 van de 57 adreslocaties bezocht. Dit wil zeggen dat er in 61,4 % van de adreslocaties waar 1 of meerdere toelatingen en activiteiten plaatsvonden, de algemene principes betreffende bioveiligheid zijn geauditeerd.

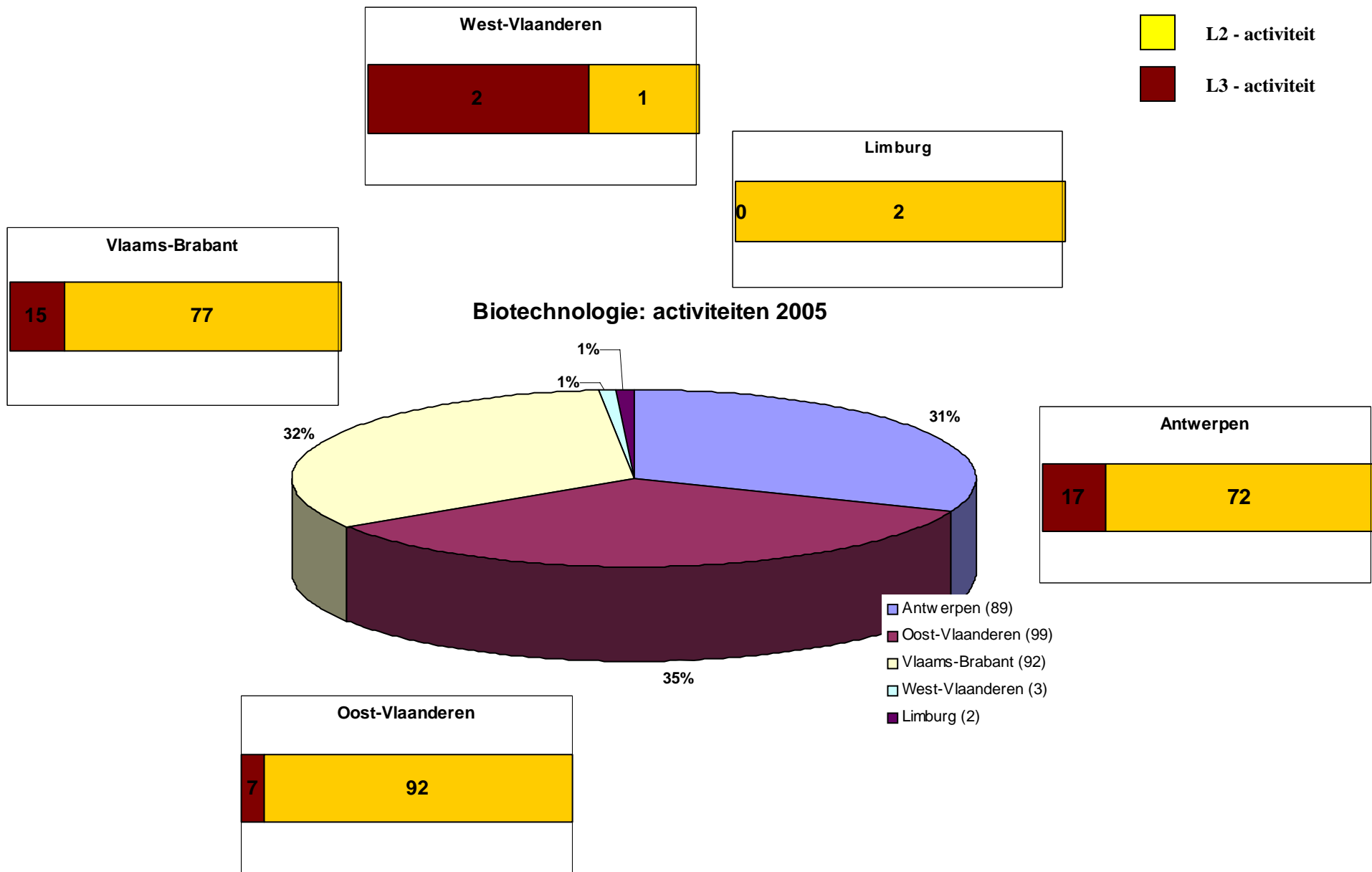
Vlaanderen 2005

In vergelijking met 2003 is de biotechnologiesector (rubriek 51.1 GGO) in Vlaanderen zeker niet in omvang toegenomen. Dit staat in schril contrast met het gedeelte van de sector waarin alleen pathogenen gewerkt wordt (rubriek 51.2; geen genetisch gemodificeerde organismen, pathogenen). Exacte cijfergegevens over deze laatste hebben we niet ter beschikking ondermeer omdat dit momenteel niet tot de opdracht van het auditteam behoort. De SBB maakt wel melding van een enorme groei van het aantal nieuwe inrichtingen die een toelating aanvragen voor rubriek 51.2 (pathogene organismen). Mogelijk is dit niet zozeer te wijten aan een reële groei als wel aan een regularisatiebeweging van de sector die zich in orde wil stellen met de wetgeving. Naar aanleiding van de visitaties in ziekenhuizen, de audits onder rubriek 51.1 en de verduidelijking door de opsplitsing GGO en pathogenen in Vlarem, is in Vlaanderen deze grote regularisatiebeweging voor Vlaremrubriek 51.2 op gang gekomen.

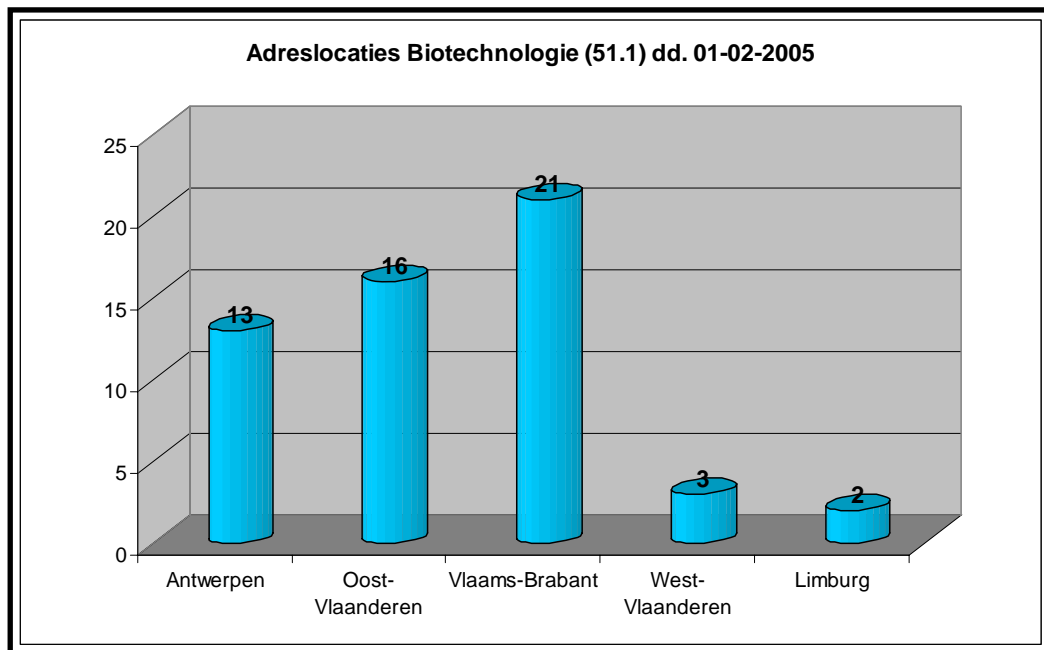
Biotechnologie (rubriek 51.1) in Vlaanderen 2003-2005



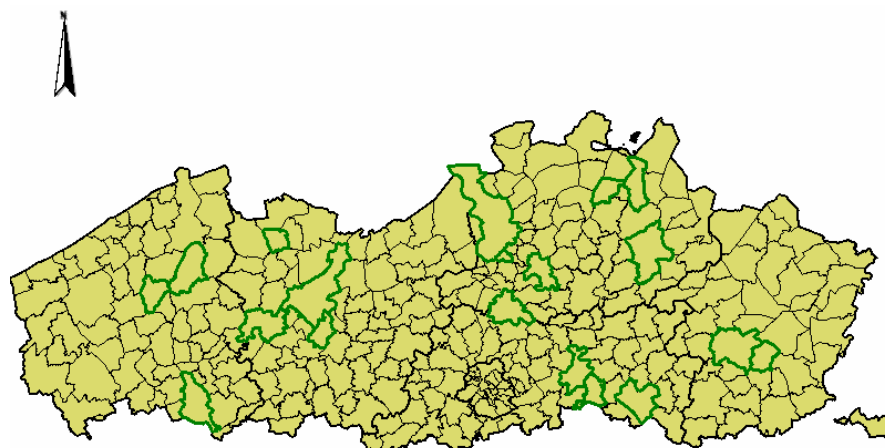
De biotechnologiesector concentreert zich vooral in 3 provincies: Oost-Vlaanderen, Vlaams-Brabant en Antwerpen. Gezamenlijk huisvesten deze 3 provincies 98 % van alle GGO-activiteiten. Alhoewel evenredig verdeeld, heeft Oost-Vlaanderen (99) het grootste aantal activiteiten, Vlaams-Brabant neemt de tweede plaats met 92 activiteiten en Antwerpen is derde met 89 activiteiten. De meest risicovolle activiteiten, deze met inperkingsniveau L3, situeren zich hoofdzakelijk in Antwerpen en Vlaams-Brabant (zie overzicht provinciale spreiding).



Wanneer we naar de provinciale verdeling van de adreslocaties met GGO-activiteiten kijken, krijgen we een ander beeld. Sowieso blijven de provincies Oost-Vlaanderen, Vlaams-Brabant en Antwerpen de grootste wat betreft biotechnologie. Hier is de koploper Vlaams-Brabant met 21 adreslocaties, Oost-Vlaanderen met 16 locaties en Antwerpen met 13.



Deze gegevens tonen aan dat Antwerpen relatief minder inrichtingen huisvest in de biotechnologiesector maar dat deze wel veel toegelaten activiteiten vertegenwoordigen. Getuigen zijn oa. Janssen-Pharmaceutica, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Virco-Tibotec, Universiteit Antwerpen. In Vlaams-Brabant wordt het grootste gedeelte ingevuld door de Katholieke Universiteit Leuven, dewelke echter een vrij grote spreiding kent over Leuven en omstreken. De grote inrichtingen in Oost-Vlaanderen zijn vooral terug te vinden in het centrum van Gent (Rijks Universiteit Gent) en op en rond het technologiepark Gent. Acties en Opmvolging



De audits hebben voor de periode februari 2003 – februari 2005 geleid tot 30 schriftelijke aanmaningen. Inhoudelijk onderscheiden we twee soorten opmerkingen die aanleiding gaven tot deze aanmaningen: administratieve en bioveiligheidstechnische aanmaningen.

- ❑ administratief: 5 aanmaningen handelden over het niet bezitten van de nodige milieuvergunning en 17 over het ontbreken van een toelating (m.i.v. een risico-analyse);
- ❑ bioveiligheidstechnisch: cf. hoofdstuk VI.

Slechts één enkele keer heeft de Gezondheidsinspectie een verzoek gericht tot de burgemeester om de stopzetting te bevelen van een activiteit binnen een bepaalde termijn, en de voorlopige sluiting van een het gedeelte van de inrichting dat qua activiteiten onder de rubriek 51 valt op te leggen. De inrichting was niet in het bezit van een toelating, noch van een milieuvergunning. Meer nog had de audit een dreigend en ernstig gevaar aangetoond voor de volksgezondheid en het leefmilieu. Het verdere verloop van dit dossier heeft de volgende stappen doorlopen:

- ❑ een bevel tot sluiting van de inrichting vanwege de burgemeester op verzoek van de gezondheidsinspectie;
- ❑ inlichten van het parket in één aanvankelijk Proces Verbaal (PV), gevolgd door 7 navolgende PV's;
- ❑ een verdediging van de ondernomen acties in kortgeding voor de Raad van Staten;
- ❑ een verdediging van de intentie tot verzegeling van de installaties en ontruiming van het bedrijf in kortgeding, rechtbank van 1^e aanleg;
- ❑ de begeleiding tot het aanvragen van een nieuwe milieuvergunning en het plannen van saneringsmaatregelen;

Deze aanmaningen werden, of zijn nog steeds, het voorwerp van een nauwgezette opvolging door de Gezondheidsinspectie. De opvolging wordt steeds geval per geval bestudeerd wegens de grote specificiteit van de gestelde opmerkingen:

- ❑ het opleggen van een beperkte risico-analyse dewelke voor wetenschappelijk advies wordt voorgelegd aan het SBB/WIV;
- ❑ het laten uitvoeren van een externe technische controle;
- ❑ de opvolging van een milieuvergunningsdossier en/of toelatingsaanvraag;
- ❑ een opvolgaudit;
- ❑ ...

Een kopie van de aanmaning werd ook steeds ter inlichting verstuurd naar de toezichthoudende overheid (gemeente of provincie), de provinciale buitendiensten van de milieu- en gezondheidsinspectie, de technisch deskundige van het WIV (SBB) en het afdelingshoofd van AMINAL – afdeling milieuvergunningen.

Naast de auditcampagne werden in de rand een aantal acties opgetekend die rechtstreeks voortvloeien uit het uitbaten van een lobo biotechnologie:

- ❑ adviezen aan de vergunningverlenende overheid bij het indienen van een milieuvergunningdossier;
- ❑ controles op milieuvoorwaarden;
- ❑ zoeken naar oplossingen om de bioveiligheid te verbeteren;
- ❑ aanbevelingen formuleren met het oog op het verbeteren van werkomstandigheden of werkpraktijken;
- ❑ begeleiden van de exploitant bij de risico-evaluatie;
- ❑ ...

VI. Bioveiligheid in Vlaanderen

Sinds de implementatie van de wetgeving inzake ingeperkt gebruik van GGO's en of pathogenen in Vlaanderen in 1995 heeft de bioveiligheid een lange weg afgelegd. Daarbij valt op dat bioveiligheid een andere evolutie kent naargelang het type inrichting. Inrichtingen die reeds gebonden waren aan strikte naleving van kwaliteitszorg en GLP (Good Laboratory Practices) of GMP (Good Manufacturing Practices) zoals bv. grote biotechbedrijven pasten reeds een aantal maatregelen toe die de bioveiligheid ten goede kwamen. Immers, de maatregelen die genomen worden voor bescherming van het product zijn, op enkele uitzonderingen na, volledig compatibel met de bioveiligheidsmaatregelen gericht op bescherming van mens en milieu. Omwille van kwaliteitszorg waren de biotechbedrijven ook bij de eersten om zich administratief in orde te stellen met de wetgeving. De biotechbedrijven werden nadien gevolgd door de grotere universitaire- en staatsinrichtingen, en ten slotte door de kleinere privé bedrijven. Bij de universitaire- en staatsinrichtingen waar het kwaliteitssysteem nog niet was geïmplementeerd kwam de bioveiligheid trager op gang. Niettemin werden reeds vóór het optreden van de inspectiediensten inspanningen geleverd om, in toepassing van het eerste Vlaams besluit van juni 1995 inzake ingeperkt gebruik, binnen de grote inrichtingen bioveiligheidscomités op te richten en bioveiligheidsverantwoordelijken aan te stellen om de bioveiligheid op te volgen en bij te sturen.

Bovendien moet er op gewezen worden dat sinds de Gezondheidsinspectie (GI) gestart is met inspecties, dit er in grote mate toe bijgedragen heeft dat de meeste inrichtingen zich nu hebben in orde gesteld met de wetgeving ingeperkt gebruik en dat er een duidelijke evolutie vastgesteld is op niveau van sensibilisatie, bioveiligheidsbeleid en het naleven van bioveiligheidsmaatregelen.

De huidige wetgeving ingeperkt gebruik in het Vlaamse Gewest, van kracht sinds 1 april 2004 verplicht de aanstelling van een bioveiligheidscoördinator en geeft daarbij een opsomming van de taken die hij moet vervullen. Naast het coördineren van de risico-evaluatie uitgevoerd door de gebruikers en de daaraan verbonden kennisgevingen en toelatingsaanvragen, zorgt de bioveiligheidscoördinator ondermeer ook voor opleiding van personeel, ondersteuning en opvolging van de gebruikers, afvalbeheer, maatregelen bij een ongeval, registratie van gegevens, controle van apparatuur en algemeen over het verzekeren van de bioveiligheid in de inrichting. De wetgeving bepaalt dat de bioveiligheidscoördinator over de nodige bekwaamheden moet beschikken om zijn taak uit te voeren en ervaring moet hebben inzake pathogenen en/of GGO's, maar er bestaat nog geen officieel diploma, opleiding of statuut zoals dit het geval is voor de functie van milieucoördinator. Bij de bioveiligheidscoördinatoren is er daardoor vraag naar een dergelijke opleiding, een concrete invulling van het takenpakket en bestaat er ook bezorgdheid over de aansprakelijkheid (bv. ingeval er bij inspecties tekortkomingen vastgesteld worden).

Ook de "gebruikers" zelf, m.a.w. de personen die verantwoordelijk zijn voor activiteiten van ingeperkt gebruik, hebben nog veel vragen over het correct uitvoeren van een risico-analyse en daarmee samenhangend het bepalen van inperkingsmaatregelen aangepast aan het risiconiveau van hun activiteiten. Dit is geen gemakkelijke klus vermits de risico-analyse en het daaraan gekoppeld risico-beheer geval per geval moet bekeken worden, zeker voor activiteiten met GGO's waarvan het risico enkel door deductie is te voorspellen, en de bioveiligheid een evolutief gegeven is. Daardoor vragen zij naar vertaling van reeds bestaande internationale guidelines - die veel te algemeen zijn - naar concrete toepassingen, en naar een duidelijke interpretatie van inperkingsmaatregelen.

In dit hoofdstuk wordt de concrete invulling of "toepassing op het terrein" van de 6 thema's van hoofdstuk II- "Bioveiligheid" nader bekeken en worden bepaalde criteria afgewogen op hun aandeel en belang voor de bioveiligheid. De bespreking is gebaseerd op de onderstaande tabel waarin nominatief het aantal opmerkingen (non-conformiteiten, tekortkomingen, aanbevelingen en sterke punten) wordt weergegeven, gemaakt in de voorbije auditperiode februari 2003 – februari 2005:

NEGATIEVE OPMERKINGEN :

Administratief	▪ geen milieuvergunning (rubriek 51.1)	5
	▪ geen toelating AMINAL	17
	▪ werking bioveiligheidscoördinator	0
	▪ geen conform register aanwezig	16
Preventie	▪ geen fysieke scheiding van andere werkzones in het gebouw	8
	▪ onvoldoende samenwerking met de arbeidsgeneeskundige diensten	9
	▪ geen intern noodplan en/of oefeningen met biologische agentia (calamiteiten)	4
	▪ geen voorbehouden toegang tot de labo's	6
	▪ geen correcte vermeldingen op de deur	14
	▪ geen biorisicoteken op toestellen	5
	▪ onvoldoende controle op de fysieke inperking van levensvatbare micro-organismen	11
	▪ geen regelmatig nazicht van de uitrusting en SOP's	4
	▪ geen SOP i.v.m. ontsmettingsmiddelen	3
	▪ onvoldoende opleiding personeel i.v.m. bioveiligheid	2
	▪ onvoldoende opleiding studenten i.v.m. bioveiligheid	6
	▪ geen controleprogramma voor insecten en knaagdieren	12
	▪ geen correcte schoonmaakprocedures	2
	▪ toegangsdeuren zijn niet vergrendelbaar of zonder automatische sluiting	3
	▪ geen correcte decontaminatie van de handen (wasbak)	8
	▪ geen kapstokken voor beschermende kleding verwijderd van stadskledij	2
	▪ werktafels niet bestand tegen decontaminatiemiddelen	3
	▪ geen onderdruk in lokaal of sas (L3)	2
	▪ geen specifieke maatregelen i.v.m. ventilatie (L3)	6
	▪ opmerkingen i.v.m. de verticale LAF-kast (plaatsing, uitrusting en controle)	3
▪ onzorgvuldig gebruik van de autoclaaf voor inactivering van biologisch afval	10	
Werkpraktijken	▪ geen correct gebruik van de centrifugeermachine	4
	▪ opmerkingen i.v.m. het dragen van labojassen	2
	▪ onvoldoende gebruik van handschoenen (handhygiëne)	15
	▪ ramen blijven niet gesloten tijdens activiteit	4
	▪ niet minimaliseren van aërosolen	2
	▪ geen mechanische pipettering	0
	▪ niet naleven van het verbod op drinken-eten-roken	0
	▪ na beëindiging van het werk of bij morsen worden werkoppervlakken niet ontsmet	3
	▪ bioveiligheidshandleiding hangt niet duidelijk zichtbaar op in het labo	1
	▪ besmet biologisch afval wordt niet op gevalideerde wijze geïnactiveerd	5
Afvalbeheer	▪ besmet biologisch afval wordt niet op gevalideerde wijze geïnactiveerd	17
	▪ besmet biologisch materiaal wordt niet op gevalideerde wijze geïnactiveerd	6

Transport	<ul style="list-style-type: none"> ▪ risico's i.v.m. intern transport ▪ risico's i.v.m. extern transport ▪ ADR-richtlijnen worden niet gevolgd 	6 1 5
------------------	---	-------------

POSITIEVE OPMERKINGEN :

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ luchtsluis voor toegang tot de serre ▪ zeer adequate traceerbaarheid ▪ er worden interne audits uitgevoerd ▪ onderhoudsprocedure voor de centrifuge ▪ afvalbeleid ▪ transport biologisch materiaal ▪ dubbele inactivatie van gecontamineerd afval ▪ oordeel bioveiligheidscommissie voor aanvang activiteit ▪ handleiding bioveiligheidsnormen + gekend door personeel ▪ opleidingsstructuur ▪ register ▪ brandweerpreventie ▪ betrokkenheid arbeidsgeneeskundige dienst ▪ werken onder hogere voorwaarden dan nodig ▪ ongediertecontrole ▪ intern noodplan en/of oefeningen met biologische agentia 	1 3 5 1 3 4 3 5 6 9 3 1 7 7 1 3
--	---	--

Administratief

Kennisgevingen en toelatingen

De toepassing van de regionale wetgeving ingeperkt gebruik impliceert zowel het aanvragen van een milieuvergunning voor rubriek 51 (vanaf activiteiten van risiconiveau 2) als het aanvragen van een toelating of indienen van een kennisgeving bij de bevoegde overheid (AMINAL-Milieuvergunningen of AMV).

Een aantal inrichtingen hebben nog niet de nodige milieuvergunning of toelatingen. Daarvoor bestaan een aantal verklaringen:

- de gebruikers zijn niet op de hoogte van de regionale wetgeving inzake ingeperkt gebruik.
- de gebruikers zijn op de hoogte van de regionale wetgeving inzake ingeperkt gebruik, maar beschouwen dat de betrokken activiteit buiten het toepassingsgebied valt. Dit was vooral het geval voor gebruikers die enkel pathogenen manipuleren, zoals laboratoria voor diagnostiek. De verwarring trad op naar aanleiding van het eerste Vlaams besluit van 1 juni 1995 (Vlarem titel II, Hoofdstuk 5.51) dat de oorspronkelijke Europese richtlijn ingeperkt gebruik 90/219/EEG omzette en de titel kreeg "Biotechnologie". Inmiddels werd dit besluit vervangen door een nieuw besluit van 6 februari 2004 dat de nieuwe Europese richtlijn ingeperkt gebruik 98/81/EG omzet en waarin de titel van hoofdstuk 5.51 wordt gewijzigd in "ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde en/of pathogene organismen".
- de gebruikers hebben een dossier ingediend maar hebben nog geen toelating ontvangen. Ofwel is het dossier nog in behandeling, ofwel werd de milieuvergunning m.b.t. rubriek 51 nog niet toegekend: er

kan geen toelating voor een activiteit gegeven worden aan een inrichting die nog geen milieuvergunning heeft m.b.t. rubriek 51.

Naar bioveiligheid toe heeft het ontbreken van de nodige toelating en/of milieuvergunning vooral negatieve gevolgen indien de inperkingsmaatregelen van de inrichting niet aangepast zijn aan het risiconiveau van de activiteit. Bij sommige inrichtingen die niet over de nodige vergunning en toelating beschikten kwam de bioveiligheid zelfs op geen enkele wijze in het gedrang, en betekende de aanvraag van een milieuvergunning voor rubriek 51 en toelating voor de activiteit enkel een formalisering.

Register biologisch materiaal

Een van de belangrijke elementen in bioveiligheid is de traceerbaarheid van de gegevens, vooral naar biologisch materiaal toe. Elk laboratorium zou moeten beschikken over een databank van alle opgeslagen of gebruikte GGO's en pathogenen met de vermelding van de plaats van stockage en de risicoklasse waartoe de GGO's en/of pathogenen behoren. De wetgeving vereist dat de gebruiker een dergelijk register bijhoudt, regelmatig actualiseert en kan voorleggen aan de bevoegde overheid. Dit zou ook toegankelijk moeten zijn voor de bioveiligheidscoördinator. In voorkomend geval laat een dergelijk register ook toe de nodige informatie te verstrekken aan de arbeidsgeneesheer, wat belangrijk is bij een ongeval. En tot slot betekent het bijhouden van een register ook een tijdsbesparing op lange termijn ingeval een activiteit wordt gekenmerkt door een hoge turnover van personeel of doctoraatstudenten. Een dergelijk register is meestal aanwezig, maar niet altijd onder een geïnformateerde vorm. Daarentegen ontbreekt een dergelijk register vaak in proefdiervverblijven die, in het kader van verschillende onderzoeksprojecten en/of -eenheden, de huisvesting van proefdieren centraliseren. De verzorgers zijn soms niet op de hoogte met welke GGO's of pathogenen de proefdieren werden geïnoculeerd. Deze informatie is echter essentieel om de risico's op een correcte manier te kunnen inschatten en de overeenkomstige inperkingsmaatregelen te kunnen naleven.

Preventie

Bioveiligheid draait rond 2 begrippen: risico-evaluatie en risicobeheer. Eens de biologische risico's zijn geëvalueerd moet een aangepast risico-beheer op punt gesteld worden. Goed risico-beheer beoogt een maximale bescherming van de menselijke gezondheid en het leefmilieu en berust in de eerste plaats op preventie. Dit betekent het treffen van de nodige inperkingsmaatregelen op niveau van inrichting en technische karakteristieken van het laboratorium, bioveiligheidsapparatuur, werkpraktijken en afvalbeheer. Daarbij is naast sensibilisatie, een goede opleiding en opvolging van het personeel van groot belang.

Over het algemeen is er voldoende opleiding van het personeel maar wordt in het kader van praktijklessen microbiologie het aspect bioveiligheid soms te weinig uitgebouwd. Meestal liggen er een aantal praktische en organisatorische problemen aan de basis (geen aangepast lokaal, probleem voorziening labojassen). Vermits studenten in de toekomst eventueel de latere "gebruikers" zullen worden voor manipulatie van GGO's en/of pathogenen is het juist voor hen belangrijk dat er extra aandacht wordt geschonken aan het aspect bioveiligheid, niet alleen in een theoretische cursus maar zeker in de praktijk.

Naar opvolging toe van personeel en studenten is het ook belangrijk dat de arbeidsgeneesheer ingeschakeld wordt. De wetgeving inzake bescherming van de werknemers op het werk en de wetgeving ingeperkt gebruik van GGO's en/of pathogenen hebben veel punten gemeen, tenminste op niveau van menselijke pathogenen. Nochtans valt het op dat er soms onvoldoende samenwerking is met de arbeidsgeneesheer. Het is aan te bevelen dat de arbeidsgeneesheer op de hoogte is van de activiteiten van het labo en de kiemen die er gemanipuleerd worden en geïnformeerd wordt bij ongevallen waarbij hij zo nodig kan ingrijpen. Bovendien is het advies van de arbeidsgeneesheer onontbeerlijk bij het al dan niet toedienen van vaccinaties als preventie bij het manipuleren van welbepaalde pathogene organismen (bv. vaccinia).

Controle op fysieke inperking

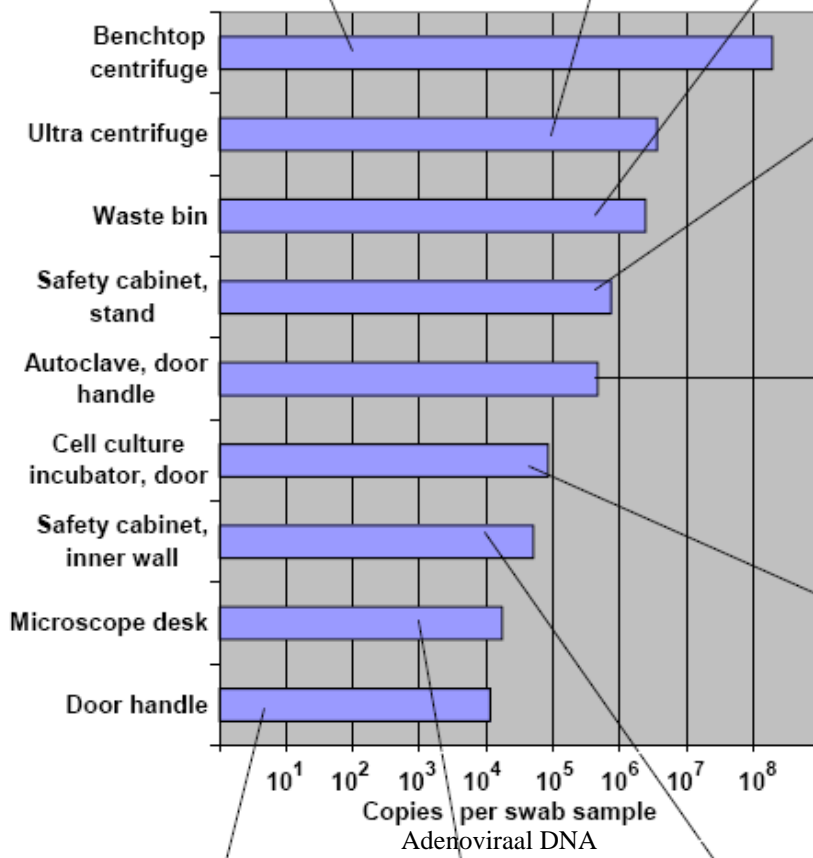
De beginselen van goede laboratoriumpraktijk schrijven voor dat, waar nodig, de aanwezigheid van levensvatbare micro-organismen buiten de primaire fysieke inperking moet nagegaan worden.

Als opsporingstechnieken kunnen bv. swabstalen (staalname met prop watten) genomen worden van potentieel besmette oppervlakken en op cultuur gezet. Er bestaan microbiologische standaarden voor lucht, water en oppervlakken/apparatuur gebruikt voor voedselvoorbereiding.

Daarnaast kunnen ook moleculaire technieken aangewend worden (DNA extractie gevolgd door kwantitatieve PCR, sequentiebepaling, restrictieanalyse, ...) om verschillende bacteriestammen van elkaar te onderscheiden of ongekende bacteriën te identificeren. Zo kunnen adenovirussen, lentivirussen en vaccinia opgespoord worden door DNA te extraheren uit swabstalen en daarop een real time PCR reactie uit te voeren voor kwantificering van het viraal DNA. Eventueel kan de PCR techniek aangepast worden om de natuurlijke virusstam van een genetisch gemodificeerde stam onderscheiden. Daarnaast kunnen positieve stalen ook gescreend worden op hun vermogen om doelwitcellen te infecteren.

Er dient opgemerkt dat de andere Europese inspectiediensten het er over eens zijn dat de moleculaire technieken ingewikkeld en langdurig zijn en de kost en baatanalyse niet in verhouding is met het beoogde doel.

Dergelijke controles zullen vooral worden uitgevoerd indien slechte werkpraktijken vastgesteld worden die kunnen aanleiding geven tot besmetting van werkoppervlakken of apparatuur (centrifuges, microbiologische veiligheidskasten, broedstoven, koelkasten, ...), en wanneer micro-organismen gemanipuleerd worden die een groot risico vormen voor mens en milieu. Tevens blijft de vraag in welke mate de interpretatie van de resultaten een maatstaf is voor de kwaliteit van de werkpraktijken: kan een negatief bekomen resultaat (geen detectie van opspoorbare pathogene organismen) uitsluitel geven over goede werkpraktijken?



Controleprogramma insecten en knaagdieren

De mogelijke aanwezigheid van insecten en knaagdieren vormt vooral een risico in proefdierverspreiden en serres of groeikamers. Wilde muizen die *animalaria* binnendringen zouden kunnen besmet raken met dezelfde pathogenen waarmee proefdieren geïnoculeerd zijn en dit overbrengen naar het leefmilieu. Insecten zouden stuifmeel van transgene planten kunnen overbrengen naar de buitenwereld. Muizenvallen, vliegenvallen, insectengaas e.d. zijn daar vereist.

In laboratoria is de kans van overdracht van pathogene organismen en/of GGO's door middel van insecten of knaagdieren kleiner. In dit geval volstaat een regelmatige visuele controle en dienen bijkomende maatregelen te worden getroffen (bv. beroep doen op een firma voor ongediertebestrijding) indien zich problemen zouden voordoen.

Deze maatregel wordt in de praktijk nageleefd in proefdierverspreiden en serres, maar niet zozeer in laboratoria omdat de meeste gebruikers niet goed begrijpen hoe zij de term "controleprogramma" moeten interpreteren.

Veiligheidsuitrusting

Wat bioveiligheidsuitrusting betreft speelt volgende apparatuur een belangrijke rol: een microbiologische veiligheidskast, een autoclaaf en een centrifuge.

Het gebruik van een *microbiologische veiligheidskast* is vereist bij manipulaties waarbij infectieuze aerosols kunnen ontstaan en bij manipulatie van via de lucht overdraagbare kiemen. Aangezien hun belangrijke functie binnen de bioveiligheid is het van essentieel belang dat deze microbiologische veiligheidskasten goed onderhouden worden en jaarlijks en bij verplaatsing gecontroleerd worden door gespecialiseerde firma's. Bij het vervangen van de HEPA filters moet de kast gefumigeerd worden en de filters afgevoerd worden voor verbranding. Binnen het laboratorium moeten zij op een plaats staan waar de luchtstroom niet kan verstoord worden, m.a.w. ver van ramen, deuren, luchttoevoer- en afvoersystemen, en frequente passage. Tijdens het werken in de kast moeten een aantal standaardregels gevolgd worden: zo mag de luchtstroom ook niet verstoord worden door teveel materiaal in de kast en is het gebruik van een bunzenbrander te vermijden. Tijdens de inspecties waren er vooral opmerkingen omtrent de localisatie van de kast en het niet altijd uitvoeren van jaarlijkse controles.

Naast de microbiologische veiligheidskast is ook de *autoclaaf* een belangrijk toestel m.b.t bioveiligheid. Het is een toestel dat substanties of materiaal inactieveert door stoominjectie onder een druk die hoger is dan de atmosferische druk. De autoclaaf wordt dus vooral aangewend om biologisch besmet afval te inactiveren zodat er geen levensvatbaar biologisch materiaal in het leefmilieu terecht komt. Naarmate het risiconiveau van de activiteit stijgt, dient de autoclaaf gelokaliseerd te zijn op de site (inperkingsniveau 1), in het gebouw (inperkingsniveau 2), in het laboratorium of aangrenzende lokalen (inperkingsniveau 3).

De autoclaaf dient gecontroleerd te worden op het correcte verloop van de inactivatiecyclus, bv. door uitprinten van de temperatuurcurve, of door gebruik te maken van een biologische indicator (zie verder onder rubriek "afvalbeheer"). In de meeste laboratoria wordt de autoclaaf gecontroleerd op een correcte uitvoering van de inactivatiecyclus (speciale plakband die verkleurt, temperatuursregistratie). Sommige biotechnologie inrichtingen waar activiteiten van risiconiveau 3 plaatsvinden zijn uitgerust met een killtank waarin al de effluenten van de L3 laboratoria worden opgevangen en geïnactiveerd op hoge temperatuur. Daar ook is het belangrijk dat deze systemen volledig uitgetest worden op hun goede werking en efficiëntie.

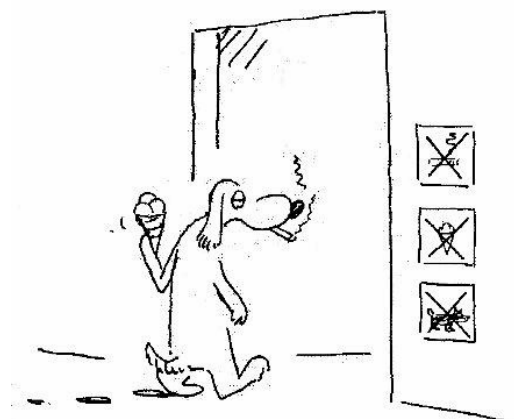
Een andere toestel dat bij gebruik voldoende inperking moet verzekeren is de *centrifuge*. Risicovol materiaal moet altijd gecentrifugeerd worden in gesloten buizen. Bovendien moet bij centrifugatie van materiaal dat organismen van risicoklasse 3 bevat die overdraagbaar zijn via de lucht, de centrifugeerbuisen als extra maatregel in hermetisch afsluitbare centrifugeerbuishouders gebracht worden zodat bij het accidenteel breken of lekken van de centrifugeerbuis de inhoud ervan in de centrifugeerbuis houder terecht komt en niet in de centrifuge. Deze laatste maatregel wordt niet altijd opgevolgd.

Bij activiteiten op grote schaal wordt gebruik gemaakt van lekvrije productie-uitrustingen (fermentors, roller bottles, ...) die op zichzelf een gesloten systeem moeten vormen. Naarmate het risico van het biologisch materiaal toeneemt zullen ingeperkte systemen nodig zijn voor staalname of voor transfer van materiaal, en zullen de productie-uitrustingen voorzien zijn van of verbonden zijn met een inactiveringssysteem. Voor een inperkingsniveau 3 moet de productieruimte zodanig geconstrueerd zijn dat bij een belangrijk lek de inhoud van de primaire inperkingszone kan opgevangen worden. Op dit ogenblik zijn er in Vlaanderen nog geen activiteiten op grote schaal geregistreerd met GGM's van risicoklasse 3. Er bestaan momenteel enkel grootschalige activiteiten met bacteriën of celculturen van maximaal risicoklasse 2 waarbij gewerkt wordt onder GMP condities die ook de bioveiligheid ten goede komen.

Werkpraktijken

Zoals reeds aangehaald in hoofdstuk II zijn de werkpraktijken van cruciaal belang voor bioveiligheid. De inrichting en technische karakteristieken van een laboratorium, zelfs voor het hoogste inperkingsniveau, zullen de bioveiligheid niet volledig garanderen indien de werkpraktijken voor dat niveau niet nageleefd worden. Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen de basiswerkpraktijken van elk inperkingsniveau die standaard vereist worden, te beginnen bij goede microbiologische werkpraktijken, en specifieke werkpraktijken die verbonden zijn aan het manipuleren van bepaalde (micro-)organismen of specifieke activiteiten en geval per geval moeten bepaald worden. Deze inperkingsmaatregelen worden in de wetgeving aangeduid als "optioneel", m.a.w. geval per geval toe te passen op basis van de risico-analyse. Zo bijvoorbeeld zal het dragen van een mondkapje en veiligheidsbril nodig zijn bij manipulatie van micro-organismen die via de slijmvliezen binnendringen zoals Vaccinia virus, en dienen handschoenen gedragen te worden bij manipulatie van de infectieuze parasieten die via de intacte huid binnendringen zoals *Schistosoma mansoni* (een parasiet die de lever aantast). Muizen besmet met via de lucht overdraagbaar recombinant adenovirus moeten gehuisvest worden in speciale kooien voorzien van een HEPA filter.

Om goede werkpraktijken na te leven is een goede opleiding, begeleiding en opvolging van groot belang. Opleiding en begeleiding zijn meestal aanwezig, maar het is niet altijd geformaliseerd (geschreven handleidingen voor veilig werken, procedures bij een ongeval, nota voor gebruik van ontsmettingsmiddelen, ...). Een van de knelpunten vormt de opleiding van studenten, waarbij



omwille van logistieke redenen niet altijd de nodige bioveiligheidsmaatregelen kunnen nageleefd worden, zoals bv. een labojas voorbehouden aan praktijklessen Microbiologie, een geschikt lokaal met de nodige voorzieningen van een inperkingsniveau L2, voldoende personen voor begeleiding tijdens de practica.

Naar werkpraktijken toe is er een duidelijk verschil te merken tussen inrichtingen die reeds onder kwaliteitszorg werken of biotech bedrijven die welbepaalde productie activiteiten uitvoeren en inrichtingen zoals universiteiten met heel uiteenlopende onderzoeksactiviteiten en een complex beleid. Binnen inrichtingen die reeds een tijd ervaring hebben opgedaan inzake bioveiligheid door aanvraagdossiers, contacten met de bevoegde overheid, de inspectiediensten en de SBB, worden duidelijk inspanningen geleverd om waar mogelijk te centraliseren (centraal afvalbeleid, bioveiligheidsrichtlijnen op de website, centraal databeheer, opleiding bioveiligheid voor studenten), de bioveiligheid op te volgen via interne audits, en waar nodig aanpassingen uit te voeren.

Afvalbeheer

Een correct afvalbeheer is één van de belangrijkste maatregelen om de inperking te garanderen en het leefmilieu optimaal te beschermen.

De wetgeving ingeperkt gebruik legt op dat alle biologisch besmet afval moet geïnactiveerd worden op een geschikte manier, bv. door autoclaving, door chemische inactivering of extern door verbranding waarbij het in hermetisch afgesloten en gelabelde afvalvaten opgehaald wordt door een erkende ophaler. Dit geldt voor alle biologisch besmet afval afkomstig van activiteiten van ingeperkt gebruik, van het laagste tot het hoogste risiconiveau. Bovendien moet deze inactivering gevalideerd worden door de gebruiker: de gebruiker moet kunnen aantonen of voldoende documenteren dat de inactivatiemethode die gebruikt wordt geschikt is voor het biologisch besmet afval dat geproduceerd wordt. Dit is mogelijk door bv. een biologische indicator te laten meelopen in de inactiveringscyclus. Dergelijke bio-indicatoren zoals sporen van de zeer resistente bacterie *Geobacillus stearothermophilus* zijn commercieel beschikbaar.

Transport

Bij transport wordt een onderscheid gemaakt tussen het transport binnen de inrichting, die onder de toepassing van de wetgeving valt, en het transport buiten de inrichting, welke een federale materie is en waarvoor de internationale richtlijnen moeten gevolgd worden (ADR, IATA).

Intern transport moet gebeuren met een veilig transportmiddel gekoppeld aan procedures, wat niet altijd het geval is.

Enkele voorbeelden: biologisch materiaal dat bv. buiten de inperkingszone getransporteerd wordt in zones die voor iedereen toegankelijk zijn (universitaire gebouwen); biologisch besmet afval dat getransporteerd wordt naar een centrale autoclaaf buiten de inperkingszone; transport van transgene muizen tussen gebouwen van eenzelfde campus, of van transgene planten van de serre naar de onderzoekslaboratoria,

Voor extern transport schrijven de internationale richtlijnen een drievoudige verpakking voor en een geschikte etikettering. Dit type transport kan enkel uitgevoerd worden door erkende transportbedrijven waaraan een hoog prijskaartje vast hangt. Dit vormt voor vele gebruikers een probleem. Bij het versturen van biologisch materiaal

blijft de verzender verantwoordelijk voor de mogelijke biologische risico's die kunnen optreden tijdens het transport.

Vermits bij transport alleen nog de "primaire inperking" overblijft om het accidenteel vrijkomen in het leefmilieu te beletten is een geschikte transportprocedure een belangrijk item om de bioveiligheid te garanderen.

Animalaria

Grote onderzoeksinrichtingen en universiteiten beschikken dikwijls over proefdierverblijven waar proefdieren gehuisvest worden of waarin proefdierexperimenten uitgevoerd worden die deel uitmaken van een onderzoeksproject waarvan ook een gedeelte doorgaat in onderzoekslaboratoria op een andere locatie. Daarbij kunnen volgende types onderscheiden worden:

- "challenge" proeven waarbij proefdieren geïnoculeerd worden met GGM's of pathogenen om het effect van een vaccin te evalueren of het ziekteproces te bestuderen.
- proeven met transgene dieren die als proefmodel gebruikt worden om de functie van bepaalde genen te achterhalen, bv. indirect door het weghalen van het beoogde gen (knockout muizen).

De activiteiten in deze animalaria beperken zich veelal tot het verzorgen van de proefdieren en het uitvoeren van ingrepen (staalname).

Het biologisch risico verbonden aan deze activiteiten naar de mens toe ligt bij het manipuleren van proefdieren besmet met micro-organismen die ook een ziekte kunnen veroorzaken bij de mens (zoönosen). Daarbij is de infectieroute belangrijk: kan het micro-organisme overgedragen worden via het bloed ? via de lucht ? via de uitwerpselen en de bedding? Om die reden is een adequaat register binnen het proefdierverblijf heel belangrijk (zie ook onder rubriek "administratief"). De verzorgers moeten heel attent zijn op het vermijden van bijt-, krab- en prikwonden bij injecties.

Wat transgene dieren betreft is er voor de mens geen enkel risico, alleen voor het leefmilieu bij accidentele ontsnapping. De inperkingsmaatregelen met betrekking tot dit type proefdieren zijn er dus vooral op gericht dat ze niet in het milieu terechtkomen.

Het toepassen van de vereiste inperkingsmaatregelen vormt vooral een probleem in proefdierverblijven voor grote proefdieren, o.a. op niveau van inactivering van biologisch besmet afval waarbij de omvang van de dieren(karkassen) zelf, de besmette uitwerpselen en bedding heel wat organisatorische en logistieke problemen met zich meebrengt.

VII. Actualiteiten

Naast de routinematige audits bioveiligheid & biotechnologie speelt het auditteam regelmatig in op de actualiteit. Veelal gebeurt dit rechtstreeks of onrechtstreeks op vraag van een (internationale) organisatie zoals de 'World Health Organisation' (WHO), de 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC), het 'Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid' (WIV). Ook ongerustheid bij de bevolking rond een bepaalde actualiteit kan aanleiding geven tot een specifieke auditcampagne.

In de korte periode sinds het ontstaan van het auditteam werden 3 campagnes met succes afgewerkt:

- ✓ het polio-eradicatie programma van de WHO
- ✓ ingeperkt gebruik van het SARS virus
- ✓ vernietiging van influenza A (H2N2) stalen

Het polio-eradicatie programma (WHO)

Wanneer wereldwijd alle regio's vrij zijn van transmissie van wildtype poliovirus voor minstens 3 opeenvolgende jaren en wanneer de laboratoria die een virale stock bezitten van wildtype poliovirus, werken onder de geijkte inperkingsmaatregelen, wordt de wereld poliovrij verklaard door de 'Global commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis' (GCC).

De kans dat wildtype polio verspreid wordt vanuit een laboratorium is klein. Op termijn zullen echter steeds meer landen, en volgens plan uiteindelijk de gehele wereld, poliovrij verklaard worden. Wanneer vervolgens na enige tijd de immunisatie stopgezet wordt, zal de bescherming van de bevolking tegen de poliovirussen zeer klein tot zelfs nihil zijn. Dit gegeven maakt de omvang van de mogelijke gevolgen van een herintroductie van poliovirus in de maatschappij wereldwijd erg groot. Het is dan ook cruciaal om binnen de laboratoria die werken met, of een stock bezitten van, wildtype poliovirus een strikt beleid te hanteren rond GLP en de vereiste inperkingsmaatregelen voor wat betreft wildtype poliovirus infectieus materiaal en vermoedelijk wildtype poliovirus infectieus materiaal.

De WHO heeft onlangs een nieuwe editie uitgebracht van het 'Global action plan for laboratory containment of wild polioviruses' (WHO/V&B/03.11). Hierin worden een aantal aanbevelingen genoteerd over hoe men dient om te gaan met ingeperkt gebruik van wildtype poliovirussen.



De WHO maant alle landen aan tot het nemen van maatregelen om het risico op het vrijzetten van een wildtype poliovirus in het milieu, te minimaliseren. Men richt zich hier vooral op een mogelijke vrijzetting vanuit een onderzoekslabo of een vaccin ontwikkelingslabo.

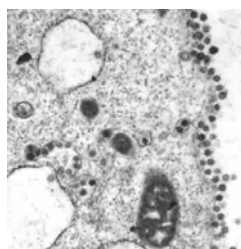
De onderstaande tabel geeft de voor Vlaanderen genomen toezichtsmaatregelen weer:

Maatregel	Verantwoordelijke	Status in Vlaanderen
Nationale coördinator (ingeperkt gebruik) aanstellen	M. Sneyers (SBB ~WIV)	OK
Lijst van de biomedische laboratoria opmaken die mogelijk een virale stock met wildtype poliovirus bevatten.	SBB ~ WIV	OK
Bevraging van deze laboratoria op de al dan niet aanwezigheid van wildtype poliovirus.	SBB ~ WIV	OK
Conclusies van de bevraging overmaken aan de WHO	WIV	OK
De inperkingscondities binnen de bevestigende en stilzwijgende laboratoria auditeren	Vlaamse Gezondheidsinspectie	OK

In Vlaanderen heeft het SBB-WIV aan 411 inrichtingen de vraag gesteld of ze al dan niet het wildtype poliovirus stockeren of gebruiken. 8 inrichtingen hebben positief geantwoord op deze vraag. Van 10 inrichtingen werd er na herhaalde (2^e rappel) aanmaning nog geen antwoord ontvangen. Deze 10 werden verder administratief onderzocht en als poliovrij ingedeeld. De (geactiveerde) responsrate is dus 100 %. In 2003 heeft het auditteam op aangeven van het SBB-WIV de 4 Vlaamse laboratoria bezocht die positief geantwoord hadden. Er werd vastgesteld dat de inperkingscriteria steeds met de grootste zorg uitgevoerd werden. Een aantal inrichtingen hebben beslist hun stock wildtype poliovirus te vernietigen wat het totaal in België op 5 brengt.

Het ingeperkt gebruik van laboratoriumstocks van wildtype poliovirus in Vlaanderen is nauwgezet opgevolgd geweest. Risico's op herintroductie via deze weg blijken minimaal. Toch blijft een poliorisico in België, en ook Vlaanderen, nog bestaan omwille van de mogelijkheid van herintroductie vanuit (de nog weinige) endemische gebieden elders in de wereld. De vaccinatie tegen poliomyelitis blijft nodig en is in Vlaanderen en België verplicht. Binnen de Gezondheidsinspectie volgt het domein infectieziekten deze materie verder op.

Ingeperkt gebruik van het SARS virus



Het SARS coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome virus ~ SARS-CoV) is een humaan pathogeen van risicoklasse 3 en behoort tot de Coronaviridae. Het SARS coronavirus veroorzaakt voornamelijk problemen ter hoogte van de luchtwegen en wordt gekenmerkt door koorts, hoofdpijn en na een aantal dagen ademhalingsproblemen, die de dood tot gevolg kunnen hebben. Dit virus, waarvan nog maar weinig gekend is en dat voornamelijk in het Verre Oosten slachtoffers heeft gemaakt, wordt voornamelijk overgedragen door direct contact van persoon tot persoon en druppelinfectie. Indirecte transmissie via aërosolen of een animale vector is niet uitgesloten. Tot op heden zijn echter alle wegen nog niet gekend. Tevens is er nog geen vaccin of medicijn voorhanden om SARS patiënten te behandelen. Dit virus moet dus met de grootste voorzichtigheid gemanipuleerd worden.

In volle SARS crisis werd, zoals dat voor de meeste infectieuze biologische agentia gebruikelijk is, België gevraagd een nationaal referentielaboratorium voor SARS coronavirus op te starten. De activiteit binnen het laboratorium bestaat uit het diagnostiseren van eventuele SARS coronavirusinfecties en de gevoeligheid van deze virussen aan antivirale middelen te onderzoeken.

Een audit bioveiligheid uitgevoerd in maart 2004, heeft geleid tot een *eerste* voorlopig standpunt betreffende risicoklassering van het ingeperkt gebruik van het SARS coronavirus. Diagnostiek valt, *afhankelijk van de aard van de activiteit*, onder een inperkingsniveau L3 mits een aantal extra voorwaarden zoals:

- ✓ zeer strikte microbiologische werkpraktijken bij elke manipulatie van het SARS coronavirus
- ✓ het gebruik van een masker voorzien van een HEPA filter
- ✓ oog en gelaatbescherming

Ondertussen werd op initiatief van het SBB een werkgroep samengesteld die een classificatie en een aantal aanbevelingen bioveiligheid geformuleerd heeft over ingeperkt gebruik van SARS coronavirus. Informatie hieromtrent is beschikbaar via www.biosafety.be.

Vernietiging van influenza A (H2N2) stalen

Op 13 april 2005 lanceerde de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) een gezondheidsadvies over een verkeerdelijke distributie van een reeks stalen 'influenza A (H2N2)' aan een aantal klinische laboratoria over de gehele wereld. Het advies hield een rapportage in aan de CDC betreffende de monitoring van typische influenza ziektebeelden bij het betrokken labopersoneel en de instructies voor onmiddellijke vernietiging van de stalen.

In Vlaanderen handelde dit slecht om 1 enkel klinisch laboratorium. Het auditteam heeft, mede op aangeven van de nationale coördinator terzake (WIV), een audit uitgevoerd waarin de nadruk lag op:

- ✓ de traceerbaarheid van de virale stocks
- ✓ de controle- en validatieprocedures van de gebruikte inactivatiemethode voor het bewuste influenza A-staal
- ✓ een bewijs van vernietiging (autoclaving + verbranding)
- ✓ een beschrijving van de uitgevoerde activiteiten op het influenza A-staal
- ✓ de in functie van de uitgevoerde activiteiten gestelde inperkingsmaatregelen
- ✓ monitoringsgegevens van het laborioriumpersoneel tot 10 dagen na de stopzetting de activiteiten met het influenza A-staal

VIII. Besluit en Advies

Creativiteit, innovatie, opleiding, middelen voor wetenschapontwikkeling hebben Vlaanderen als een voortrekker van biotechnologie (ingeperkt gebruik) op de wereldkaart gezet. Wie biotechnologie zegt, denkt quasi gelijktijdig aan bioveiligheid. Ook hier speelt Vlaanderen een voortrekkersrol. Denk daarbij bijvoorbeeld aan de extra inspanningen in de implementatie van de Europese richtlijn 98/81/EC. Zowel onderzoekers als overheden zijn zich bewust van de gevaren die verbonden zijn aan werken met GMO/GGO-materiaal in een ingeperkt gebruik. Activiteiten met GGO/GGM-materiaal laat om diverse redenen de maatschappij niet onberoerd. Organisaties zoals het viWTA en het VIB organiseren regelmatig participatieve communicatiemomenten o.m. onder de vorm van publieksfora. Toch blijft de perceptie van de man in de straat aangaande het biologisch risico vooralsnog een kwestie van veel vragen en weinig antwoorden.

Dit rapport geeft een overzicht van de stand van zaken van het overheidstoezicht op de ingeperkte GGO/GGM-activiteiten door het team Bioveiligheid & Biotechnologie van de Gezondheidsinspectie. Het rapport beschrijft de periode februari 2003 – februari 2005 en het toezicht dat werd uitgeoefend op de inrichtingen die volgens VLAREM I rubriek 51.1 (+ BSE/TSE) vergunningsplichtig zijn. De werkmethode van het toezicht was een auditmodel waarin de focus lag op secundaire inperking in laboratoria voor ‘Research & Development’ en onderwijs. Bioveiligheid kwam steeds grondig ter discussie aan de hand van 6 deeldomeinen: administratie – preventie – transport & opslag – werkpraktijken – afval en animalaria.

Wat zij nu de voornaamste vaststellingen:

- ✓ Biotechnologie als zijnde ingeperkt gebruik van GGO/GGM (inclusief activiteiten rond BSE/TSE) is als sector sterk geconcentreerd in Vlaanderen, meer bepaald in en rond Antwerpen – Leuven – Gent – Mechelen en Turnhout/Geel.
- ✓ Biotechnologie (ingeperkt gebruik GGO/GGM) kent als Vlaremplichtige sector de laatste 2 jaren eerder een status quo dan expansie (nieuwe inrichtingen/activiteiten R&D).
- ✓ Wordt het aantal audits door de Vlaamse gezondheidsinspectie uitgedrukt op basis van adreslocatie, en kijken we met andere woorden naar het auditaspect ‘algemene werking’, dan is het duidelijk dat reeds meer dan de helft van de labo’s de revu zijn gepasseerd (62%). Ingedeeld volgens een risicogerelateerde benadering van de auditcampagne (dus op het niveau van de activiteiten) is er 61.7 % van de L2 labo’s geauditeerd en 81.8 % van de L3 labo’s.
- ✓ Opvallend en positief is dat de meeste van de bezochte laboratoria aan alle bemerkingen van het auditteam hebben gevolg verleend. Non-conformiteiten werden weggewerkt, voor tekortkomingen werd naar oplossingen gezocht en ook aan de aanbevelingen werd steeds op korte termijn gevolg gegeven.
- ✓ Hierbij aansluitend stelt het auditteam vast dat de nieuwe wetgeving voor een stuk meer transparantie zorgt t.o.v. de vroegere situatie. Toch merkt het auditteam dat het aanliggend deel wetgeving rond ingeperkt gebruik van pathogenen (Vlarem rubriek 51.2) nog steeds vele vragen oproept, vooral dan in de sector van de klinische labo’s.

- ✓ De Vlaamse Gezondheidsinspectie heeft aangetoond 'on the field' in staat te zijn flexibel en kortdaat niet alleen vooraf geplande toezichtsacties te kunnen ondernemen inzake bioveiligheid, maar tevens acties gerelateerd aan de actualiteit en internationale initiatieven.

- ✓ Sinds de start met het uitvoeren van audits Bioveiligheid & Biotechnologie kan men in Vlaanderen een duidelijk positieve evolutie vaststellen op niveau van sensibilisatie, bioveiligheidsbeleid en het naleven van bioveiligheidsmaatregelen. Enkele voorbeelden:
 - Regularisatiedossiers zorgen voor risico-analyses in inrichtingen zonder bioveiligheidsbeleid m.i.v. aanpassingen in deze, aan het risiconiveau van de activiteit.
 - Er wordt nadruk gelegd op traceerbaarheid d.m.v. het opstellen van registers biologisch materiaal.
 - De relatie arbeidsgeneeskunde – bioveiligheid komt 'in the picture' als een basiselement in de secundaire inperking.
 - De universiteiten nemen bioveiligheid meer en meer op als item in hun onderwijsaanbod.
 - Er komt een wetenschappelijke discussie op gang rond het thema controle op de kwalitatieve aspecten betreffende GLP.
 - Validatie komt op gelijke hoogte te staan met controle als basisvereiste voor kwalitatieve inactivatieprocedures.
 - Het animalarium krijgt meer en meer een afzonderlijke, meer zorgbehoevende, plaats binnen het aspect bioveiligheid.
 - De ADR-transportwetgeving rond biologische agentia wordt in de praktijk omgezet.

De oorspronkelijke doelstelling werd behaald ...

'sensibilisatie en preventie worden de basis van een zelfregulerend bedrijfsintern bioveiligheidsbeleid in de Vlaamse biotechnologiesector'.

Er wordt nagedacht en vooral actief geparticipeerd aan bioveiligheid in Vlaanderen.

Auteurs & Referenties

Figuurverwijzingen

www.who.int

www.polioeradication.org

www.vib.be

www.picturepool.ecod-bio.org

- Roche
- Merck
- VIB
- Aventis
- Flad & Flad Communication Group

Dep. of Microbiology, The University of Hong Kong and the Government virus unit ~ Dep. of Health,
Hong Kong

Literatuurverwijzingen

Biosafety in the laboratory, 2004 ~ VIB

Genetisch gewijzigd voedsel in Vlaanderen – retrospectieve trendanalyse van het maatschappelijk debat ~

viWTA: www.viwta.be

Milieu- en natuurrapport Vlaanderen thema's ~ VMM: www.VMM.be

Sectie Bioveiligheid en Biotechnologie: www.biosafety.be

www.polioeradication.org

Laboratory Biosafety Manual, 2003 ~ www.who.int

Transport of Infectious Substances, 2004 ~ www.who.int

Investigation of swab samples from gene laboratories for their content of adenoviral DNA; StUa Dr. Friedman,
SVUA Dr. Neumann, Germany okt2003

Auteurs

Bart Bautmans (Vlaamse Gezondheidsinspectie)

Bernadette Van Vaerenbergh (Sectie Bioveiligheid en Biotechnologie ~ WIV)

Frank Noorts (Vlaamse Gezondheidsinspectie)

Walter Josson (Vlaamse Gezondheidsinspectie)

Team Bioveiligheid en Biotechnologie van de Vlaamse Gezondheidsinspectie

(Bart Bautmans ~ Walter Josson ~ Karine Meersman ~ Frank Noorts)

