

14 Antimicrobiële resistentie

Inhoud

14	Antimicrobiële resistentie	1
14.1	Introductie	3
14.2	Aanpak	3
14.3	Terminologie en definities	4
14.4	Ontstaan en verspreiding van resistentie	6
14.5	De staat van resistentie in de EU en in Nederland	7
14.5.1	Indicator E. coli	8
14.5.2	Salmonella	12
14.5.3	Campylobacter	13
14.5.4	Bijzondere risico's: ESBL, CPE, MRSA, colistine en panresistentie	14
14.5.4.1	ESBL	14
14.5.4.2	CPE	15
14.5.4.3	MRSA	16
14.5.4.4	Colistine	17
14.5.4.5	Panresistentie	17
14.5.5	Microbiologische criteria	18
14.5.6	Verband veterinair - humaan	18
14.5.6.1	Vervoeding van melk met antibiotica aan kalveren	19
14.6	Preventie van resistentie	20
14.6.1	Preventie van antibioticagebruik	20
14.6.2	Preventie van transmissie van resistentie	21
14.6.3	Methoden voor toediening	22
14.6.4	Wet- en regelgeving	22
14.7	Referenties	25

14.1 Introductie

De gestaag toenemende resistentie van bacteriën tegen antimicrobiële middelen, waaronder antibiotica, antivirale middelen, antischimmelmiddelen en antiprotozoaire middelen, is een algemeen erkend wereldwijd probleem voor de volksgezondheid (Chatterjee et al., 2018). Resistentie kan, onder meer, ontstaan door het gebruik van antimicrobiële middelen, zowel voor mensen als voor dieren. In het kader van analyse van de vleesketen is het risico voor de mens van veterinaire toepassing van antimicrobiële middelen als volgt gedefinieerd: de extra ziektelast en verhoogde kosten in de humane gezondheidszorg als gevolg van de toepassing van antimicrobiële middelen bij landbouwhuisdieren. Hierbij gaat het vrijwel uitsluitend over gebruik van antibiotica tegen bacteriële infecties. De behandeling van infectieziekten is duurder wanneer de pathogeen resistent is tegen het eerste keus middel. Bacteriën kunnen resistent zijn tegen meerdere of zelfs tegen bijna alle antibiotica, zodat naar de laatste redmiddelen gegrepen moet worden, die vaak ernstiger bijwerkingen hebben en andere nadelen, zoals een hogere prijs (Huebner et al., 2019). Door alle factoren samen wordt de behandeling van een patiënt met een resistente pathogeen duurder in vergelijking met eenzelfde infectie met een gevoelige variant. Bovendien kan gebruik ervan leiden tot resistentie tegen deze laatste redmiddelen, waardoor een infectie onbehandelbaar wordt. Geschat wordt dat ieder jaar in de EU ongeveer 33.000 extra overlijdensgevallen optreden met zo'n €1,5 miljard aan hogere kosten door resistente ziekteverwekkers (EU, 2017; Cassini et al., 2019; Freitas et al., 2020). Dat zou bij evenredige verdeling voor Nederland neerkomen op bij benadering jaarlijks €50 miljoen extra kosten en ongeveer 1200 sterfgevallen. Gegevens om een beter onderbouwde schatting te maken zijn niet beschikbaar en de juiste wijze om dergelijke schattingen te maken is eveneens onderwerp van discussie (Dunachie et al., 2020). De kosten in de vorm van extra uitgaven van veehouderijen voor infectiebestrijding als gevolg van resistentie zijn niet meegewogen in de risicobeoordeling. De enige onderbouwde schatting van de kosten voor de landbouwhuisdieren wanneer geen enkel antimicrobieel middel meer beschikbaar zou zijn vanwege resistentie of andere redenen, is \$60,- per melkkoel per jaar in de VS bij behandeling van zogeheten droogzetters, koeien die tijdelijk geen melk geven totdat ze weer een kalf krijgen (Lhermie et al., 2018a; 2018b). Extrapolatie van dat bedrag voor andere diersoorten en aandoeningen zou dan neerkomen op enkele honderden miljoenen euro voor de gehele veeteeltsector in Nederland. De extra kosten voor de veterinaire sector veroorzaakt door resistentieproblemen zijn onbekend, maar zijn vermoedelijk slechts een fractie van dat bedrag.

Voor de wet wordt antimicrobiële resistentie beschouwd als een zoönose en dus vallend onder het mandaat van de NVWA. De NVWA handhaaft de wet- en regelgeving die van toepassing is en controleert de implementatie van het beleid van de ministeries van LNV en VWS op dit gebied. In dat kader en voor deze ketenanalyse is de invloed van toepassing van antibiotica voor de bestrijding van bacteriële infecties bij landbouwhuisdieren op de resistentie van humaan pathogenen cruciaal. Deze definitie dwingt in feite een "One Health" benadering af, waarbij humane en veterinaire gezondheidszorg als onlosmakelijk worden beschouwd (Queenan et al., 2016). Dientengevolge wordt sinds 2015 het beleid betreffende antibiotica resistentie in Nederland geformuleerd vanuit dit "One Health" perspectief. Eenzelfde benadering wordt ook door de EU toegepast. Het Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report (ECDC et al., 2017) is vanuit de One Health invalshoek opgesteld, net zoals de Nederlandse NethMap rapportage voor humaan gebruik en resistentie en de MARAN (Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in The Netherlands) rapportages over veterinair antibiotica gebruik en resistentie (Veldman et al., 2021).

14.2 Aanpak

De vier stappen van de risicobeoordeling kunnen met aanpassingen ook worden toegepast op antimicrobiële resistentie, ook aangeduid als "antibiotica resistentie". De voornaamste drijvende factor voor het ontstaan en de verspreiding van antibiotica resistentie is de blootstelling van bacteriën aan lage, dat wil zeggen niet-dodelijke, concentraties antibiotica. Deze constatering kan worden beschouwd als de gevareninventarisatie. De gevolgen van die resistentie vormen de gevarenkarakterisatie. Er zijn gevolgen voor de veterinaire en voor de humane publieke gezondheid. Omdat het deel over resistentie van deze risicobeoordeling vanuit het perspectief van de humane volksgezondheid wordt geschreven,

worden alleen de gevolgen voor de humane gezondheidszorg als gevarenkarakterisatie beschouwd. De blootstellingschatting van deze risicobeoordeling is niet de blootstelling van microben aan antibiotica, maar die van de humane populatie aan antibiotica resistentie die van origine is geselecteerd door toepassing van antimicrobiële middelen voor veterinaire doeleinden. In dit kader is de risicokarakterisatie de extra ziektelast en de verhoogde kosten voor de humane gezondheidszorg die veroorzaakt worden door overdracht van antibiotica resistentie uit de veterinaire sector.

In het kader van de roodvleesketen zijn een aantal aspecten van belang. Allereerst moet de bijdrage van gebruik van antibiotica in de roodvleesketen aan de resistentie in de humane gezondheidszorg worden bepaald. Met dat doel wordt de huidige situatie met betrekking tot resistentie van micro-organismen in de roodvleesketen en de trends die tot die situatie hebben geleid geanalyseerd. Vervolgens wordt de relatie tussen resistentie in de agrarische sector en die bij menselijke pathogenen beschreven. Op grond van die analyse kan worden vastgesteld wat de risico's zijn voor de volksgezondheid en vervolgens wat de mogelijke maatregelen zijn om de overdracht van resistentie van de veterinaire naar de humane sector te verminderen. Daarna zal moeten worden gezien in hoeverre het wettelijk instrumentarium toereikend is voor dat doel.

Wild is nadrukkelijk buiten beschouwing gelaten, omdat geschoten wild niet met antibiotica behandeld kan zijn en er dus geen handelingsperspectief is. In gevangenschap gehouden wild bestaat in Nederland voornamelijk uit herten. De hoeveelheid hertenvlees die op de markt komt is uiterst beperkt en bovendien krijgen herten zelden antibiotica toegediend. Een eventuele bijdrage vanuit de wildsector is daarom kwantitatief verwaarloosbaar.

De wetenschappelijke literatuur is rechtstreeks doorzocht in de PubMed website met de zoekterm: "antimicrobial resistance AND livestock AND One health" en het filter "review" (55 hits). Vaak is vanuit de reviews de onderliggende literatuur ontsloten. De tweede bron van informatie waren de vele rapporten van overheden en gerelateerde instanties over antimicrobiële resistentie, zoals de Nederlandse MARAN rapportages en de rapporten van EFSA en ECDC. Deze rapporten zijn daarnaast gebruikt om originele bronnen uit de wetenschappelijke literatuur te identificeren.

14.3 Terminologie en definities

Het woord "antibioticum" betekent letterlijk "tegen het leven". Omdat antibiotica alleen tegen bacteriën effectief zijn wordt in de Engelstalige vakliteratuur steeds meer de term "antimicrobial" gebruikt in plaats van "antibiotic". In het Nederlands is dat "antimicrobieel middel" en "antibioticum". Deze termen worden doorgaans uitwisselbaar gebruikt. Een antibioticum is gedefinieerd als "een verbinding gemaakt door een andere cel of organisme, die een bacterie doodt of de groei daarvan verhindert". Volgens deze definitie kunnen synthetische verbindingen nooit een antibioticum zijn. In de dagelijkse praktijk worden synthetische verbindingen die afgeleid zijn van antibiotica en die eenzelfde antibacteriële werking hebben ook antibiotica genoemd. Berdy telde ongeveer 210 antibiotica van natuurlijke oorsprong en ongeveer 500 die daarvan zijn afgeleid (Berdy, 2012). Antibiotica worden ingedeeld in verschillende klassen naar structuur en werking. Hierover is geen consensus, maar doorgaans wordt een tiental klassen onderscheiden. Een belangrijk functioneel onderscheid is tussen de bactericide antibiotica, die de cel doden, en bacteriostatica, die de groei verhinderen. Dit onderscheid is niet altijd even scherp, want een sterk verhoogde concentratie van een bacteriostatisch middel kan soms ook dodelijk zijn voor een bacterie. Vrijwel alle antibiotica zijn gericht tegen prokaryote micro-organismen, de bacteriën. Voor middelen tegen eencellige eukaryote micro-organismen wordt meestal de term "antiparasitair middel" of een variant daarop gebruikt.

Antibiotica resistentie is een verschijnsel met vele facetten. Als een bacterie resistent is tegen een antibioticum is hij vaak ook resistent tegen verwante antibiotica met eenzelfde werkingsmechanisme. Dat hoeft niet in dezelfde mate te zijn. Een bacteriestam die volledig resistent is tegen bijvoorbeeld penicilline van de beta-lactam familie is misschien maar gedeeltelijk resistent tegen het nauw verwante amoxicilline. Bij de meer complexe resistentie mechanismen wordt het navenant ingewikkelder.

Bijvoorbeeld, beta-lactam antibiotica kunnen onwerkzaam worden gemaakt door enzymen van de extended spectrum beta-lactamase (ESBL) groep of door het AmpC eiwit. Beide klassen openen de beta-lactam ring en maken het antibioticum op die manier onwerkzaam. Het ESBL resistentie patroon kan door meerdere genen worden gecodeerd waarvan de eiwitten alle een groot aantal beta-lactam antibiotica kunnen vernietigen, maar het AmpC eiwit heeft een beperktere werkzaamheid en wordt ook niet altijd tot expressie gebracht. Het gevolg daarvan is dat de effectiviteit alle antibiotica die door AmpC onwerkzaam worden gemaakt ook door ESBL tot nul wordt gereduceerd, maar het omgedraaide geldt niet. Voor monitoring wordt daarom eerst het resistentie patroon bepaald en wanneer nodig wordt dat bevestigd met behulp van genotypering.

Genotypering wordt gebruikt om snel een diagnose te stellen van de risico's die aan een bepaalde bacteriestam zijn verbonden. In het geval van resistentie wordt whole genome sequencing (WGS) steeds vaker toegepast om de aanwezigheid van resistentiegenen aan te tonen en daarmee de risico's in kaart te brengen. WGS toont aan dat de genen die bepaalde vormen van resistentie veroorzaken, de zogeheten resistentiegenen, aanwezig zijn in de bacterie, maar niet of deze ook tot expressie komen. De mate waarin resistentiegenen tot expressie komen bepaalt in welke mate de bacterie resistent is. De aanwezigheid van een gen geeft op zichzelf alleen aan dat er kans is dat een stam een bepaalde resistentie bezit of bij blootstelling aan het antibioticum tot expressie kan brengen. Of dat ook echt gebeurt blijkt uit een bepaling van de zogeheten "minimale inhiberende concentratie" (MIC), de maat voor de resistentie tegen specifieke antibiotica. Hoe hoger de MIC, hoe meer resistent het organisme is.

Micro-organismen kunnen resistent zijn tegen 1 of meerdere antibiotica, niet noodzakelijkerwijze uit dezelfde klasse. Resistentie tegen 3 of meer antibiotica wordt met de term "multi-resistentie" aangeduid. Het aantal resistenties hangt vaak samen met de historie van blootstelling. In het bijzonder bodembacteriën die worden blootgesteld aan lage concentraties van verscheidene antibiotica zijn vaak resistent tegen meer dan 15 antibiotica (Walsh & Duffy, 2013). Hierbij doet het verschijnsel zich voor dat een bacterie die eenmaal resistent is geworden tegen 1 antibioticum, sneller een tweede resistentie verwerft. De eerste keer wordt niet alleen geselecteerd op de resistentie zelf, maar ook op het vermogen resistentie te verwerven. Bacteriestammen die resistent zijn tegen 1 of meer middelen worden daarom sneller resistent tegen andere antibiotica. Verwant aan dit verschijnsel is co-selectie. Als een bacterie resistent is tegen 2 of meerdere middelen en 1 daarvan wordt toegepast, dan worden automatisch de andere resistenties ook mee geselecteerd en verder verspreid.

Resistentie van bacteriën tegen antibiotica is niet een aan/uit, maar een gradueel verschijnsel. Zelfs een wildtype bacterie dat als "volledig gevoelig" wordt omschreven kan lage concentraties antibiotica overleven en daarbij uitgroeien. De gevoeligheid van een bacterie voor een bepaald antibioticum wordt uitgedrukt in de MIC. Dat is de laagste concentratie van het antibioticum dat uitgroei verhindert. Dit kan op twee manieren worden gemeten. De eerste methode is met behulp van een zogeheten "diffusion disk". Een klein schijfje van waaruit antibiotica diffunderen wordt op een agarplaat gelegd waarop een dunne entcultuur vers is uitgespreid. De mate van resistentie wordt bepaald door de diameter van de zone waarin het antibioticum de groei verhindert te meten¹. Deze methode is bij uitstek geschikt voor grote aantallen bepalingen, maar is niet erg precies. Deze methode wordt aangehouden voor klinische toepassingen en is daarvoor de Europese en in feite wereldwijde standaard. De definities voor "gevoelig", "gevoelig bij hogere dosis" en "resistent" worden door de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Resistance) organisatie vastgesteld. De Europese Commissie en EU organisaties zoals EMA en ECDC erkennen en gebruiken deze standaard voor klinische doeleinden. De tweede methode maakt gebruik van groeiplaten waarin een bepaalde reeks van met stappen van een factor 2 oplopende concentraties wordt toegepast om de laagste concentratie te bepalen die uitgroei verhindert (Schuurmans et al., 2009). Deze methode is aanmerkelijk arbeidsintensiever maar ook veel preciezer en beter reproduceerbaar. De Europese Commissie schrijft deze methode voor in het kader van Uitvoeringsbesluiten 2020/1729/EU en daarvoor 2013/652/EU over de monitoring van resistentie van voor de voedselveiligheid relevante bacteriesoorten door de lidstaten. Sommige bacteriesoorten zijn van nature minder of zelfs geheel niet gevoelig voor een bepaald antibioticum. Dat wordt als "intrinsiek resistent" aangeduid. Verschillen in de

¹ <https://www.eucast.org/>

MIC van enkele factoren 2 tussen als gevoelig aangeduide bacteriesoorten zijn niet ongebruikelijk. Daarom moet de grens tussen gevoelig en resistent min of meer arbitrair worden getrokken. Doorgaans worden voor monitoring de EUCAST waarden aangehouden.

14.4 Ontstaan en verspreiding van resistentie

Tegenwoordig wordt het ontstaan en de selectie van resistentie als onvermijdelijk resultaat gezien van de toepassing van antimicrobiële middelen (Holmes et al., 2016). Wanneer bacteriën de blootstelling aan antibiotica overleven, treden er al vrijwel direct veranderingen op in de bacterie die tot resistentie leiden. Dat betekent dat bij niet-dodelijke concentraties het gevaar ontstaat van de vorming van resistentie (Ter Kuile et al., 2016; Llewelyn et al., 2017). In feite is iedere blootstelling van bacteriën aan antibiotica die tot de ontwikkeling of verspreiding van resistentie leidt, een gevaar in het kader van de gevaar-identificatie als eerste stap van de risicobeoordeling.

Bij een perfecte methode van toediening is de concentratie waaraan de ziekteverwekkers worden blootgesteld hoog genoeg om deze te doden en ook hoog genoeg om geen resistentie te veroorzaken bij andere microben. In de praktijk is dit onmogelijk, alleen al omdat er altijd gradiënten in concentratie zullen zijn en dus ook locaties met lage concentratie. Daarnaast kunnen ongelijke verdeling bij uitstrooien over het voer (top-dressing), morsen of te lage dosering eveneens in verschillen in blootstelling en dus aan lage concentraties antibiotica resulteren. In het dier of de mens verandert de concentratie ook in de tijd, omdat de antibiotica nadat ze in het bloed zijn opgenomen worden uitgescheiden en afgebroken. Na verloop van tijd volgt vaak een nieuwe dosis. De ondergrens waarbij antibiotica niet langer resistentie veroorzaken is niet gedocumenteerd voor veruit de meeste combinaties van pathogeen en antibioticum. Voor de meeste antibiotica waarvoor dat is onderzocht, waaronder de beta-lactams en aminoglycosiden, ligt die grens rondom de 10% van de minimale inhiberende concentratie (MIC) en daarboven wordt al voor resistentie geselecteerd (Andersson & Hughes, 2014; Hughes, 2014). Resistentievorming treedt soms al op bij heel lage concentraties, in het geval van (fluoro)quinolonen al bij minder dan 1% van de MIC (Gullberg et al., 2011).

Het verschil tussen bactericide antibiotica, die bacteriën doden en bacteriostatische middelen, die de groei stillen, komt terug in de ontwikkeling van resistentie. Het blijkt dat wanneer de bacteriën blootstelling aan antibiotica overleven, ze sneller resistentie opbouwen tegen bactericide middelen dan tegen bacteriostatische (Van der Horst et al., 2011; Handel et al., 2014; Hoeksema et al., 2018). Om blootstelling te overleven, moeten de bacteriën per definitie in aanraking zijn geweest met lagere concentraties dan de MIC. In minder dan een uur treden dan de eerste veranderingen op in de expressie van verschillende genen en na een paar uur is de regulatie van 100 tot 200 genen aangepast (Handel et al., 2013; Handel et al., 2014). Die genen vervullen vaak een rol in het metabolisme. De MIC gaat omhoog met een factor tussen de 4 en de 16, zodat al van resistentie gesproken kan worden. Dit heeft meer praktische relevantie dan ogenschijnlijk, want ook tijdens een normale antibioticumkuur kan de MIC van een pathogeen zo hoog worden dat hij voor klinische doeleinden resistent is (Feng et al., 2016). Na verloop van een paar dagen bij opletende maar niet dodelijke concentraties treden mutaties op die tot resistentie op nog veel hoger niveaus leiden, 100 tot 10.000 keer de oorspronkelijke MIC (Handel et al., 2014; Hoeksema et al., 2019). Deze vorm van de novo verwerving van resistentie kan overal optreden waar om welke reden dan ook blootstelling aan non-lethale concentraties van antibiotica optreedt. Er is geen informatie over hoe groot de rol van dit proces in de vorming van resistentie bij landbouw-huisdieren is kwantitatief gezien, maar dat het gebeurt is zeer waarschijnlijk.

Beter gekwantificeerd is de rol van zogeheten resistentie-plasmiden bij de verspreiding van resistentie (Davies & Davies, 2010; Partridge et al., 2018). Plasmiden zijn circulaire stukken DNA die geen deel uitmaken van het chromosoom, zelfstandig kunnen vermenigvuldigen en tussen bacteriën worden uitgewisseld. Resistentie wordt frequent tussen micro-organismen overgedragen door plasmiden of door andere manieren van DNA uitwisseling. Dit proces wordt "horizontal gene transfer" (HGT) genoemd, horizontale gen uitwisseling, in tegenstelling tot het doorgeven van genetische eigenschappen van moeder- naar dochtercel, de zogeheten "verticale transmissie". Een groot aantal in de wetenschappelijke

literatuur beschreven plasmiden bevat genen die voor resistentie tegen antibiotica coderen (Darphorn et al., 2021). Voor vrijwel ieder antibioticum is een aantal resistentie-genen bekend (Aminov, 2009). Deze kunnen zich via resistentie-plasmiden verspreiden. Dat gaat het makkelijkst tussen verwante bacteriën, maar dat is niet noodzakelijk (Partridge et al., 2018). De aanwezigheid van antibiotica in het milieu lijkt de overdracht eerder te vertragen dan te bevorderen (Schuurmans et al., 2014; Handel et al., 2015). Een reden daarvoor zou kunnen zijn dat de ontvangende cel op zijn minst levensvatbaar moet zijn. Na overdracht moet het resistentiegen tot expressie gebracht kunnen worden om een selectief voordeel te bieden (Stepanenko & Heng, 2017). Wanneer dat gebeurd is, dan heeft de cel hogere overlevingskansen bij blootstelling aan antibiotica zodat selectie plaats vindt. Concentraties van antibiotica die de gevoelige ontvangende cel niet afdoden, maar al wel selecteren voor resistentie vormen het grootste risico op overdracht van resistentie-plasmiden. Dit zijn per definitie concentraties lager dan de MIC van de ontvangende cel. Resistentieplasmiden zijn tevens de oorzaak van het verschijnsel “co-selectie”. Als resistentiegenen voor twee verschillende antibiotica om wat voor reden dan ook zich op eenzelfde plasmide bevinden, dan zal het ene middel de andere resistentie eveneens selecteren.

Verschijselen als co-selectie en overdracht van resistentiegenen treden meer op bij plasmide gebonden resistentie dan in het geval van resistentie die door chromosomale genen of DNA mutaties in het chromosoom worden veroorzaakt. Een voorbeeld is het verschil tussen de plasmide gebonden ESBL vormen van resistentie en de chromosomaal gecodeerde AmpC tegen een veel beperkter aantal beta-lactam antibiotica. Doordat de ESBL genen op plasmiden liggen, verspreiden deze genen zich sneller dan de AmpC genen, niet alleen binnen een bacteriesoort, maar ook tussen soorten. In algemene zin vormt daarom plasmide gebonden resistentie in de veterinaire sector een groter probleem voor de volksgezondheid dan vergelijkbare resistentie die beperkt is tot het chromosomale DNA.

Uit het bovenstaande volgt dat zowel voor de novo resistentie als voor de overdracht van resistentieplasmiden concentraties lager dan de MIC een belangrijk risico vormen (Ter Kuile et al., 2016; Llewelyn et al., 2017). Blootstelling van bacteriën in veehouderijen aan dergelijke concentraties is een onvermijdelijk gevolg van alle andere wijzen van toediening anders dan injectie. Bij toediening via drinkwater krijgen niet alle dieren een gelijke dosis en antibiotica kunnen neerslaan in de leidingen en vervolgens weer oplossen. Bij toediening via gemedicineerd voer kan versleping optreden en top-dressing resulteert in ongelijkmatige verdeling.

14.5 De staat van resistentie in de EU en in Nederland

In het kader van beleidsbepaling op het terrein van antibioticaresistentie wordt wereldwijd de stand van zaken voortdurend gemonitord door nationale overheden in zowel de humane gezondheidszorg als in de veterinaire sectoren. Daarnaast wordt onderzoek gedaan door universiteiten en andere onderzoeksinstellingen naar resistentie van micro-organismen uit vrijwel ieder denkbaar milieu. De micro-organismen die worden gemonitord zijn doorgaans de pathogenen van de genera *Salmonella* en *Campylobacter* en het algemene indicator organisme *E. coli*. Soms wordt de groep “*Enterobacteriaceae*” ook in de monitoring opgenomen. Op grond van die rapportages kunnen trends over de jaren heen worden bepaald en geanalyseerd. Daarnaast is het mogelijk de situatie in gebieden met verschillend antibioticabeleid met elkaar te vergelijken. Hieronder worden de gegevens voor Nederland en de EU op die manier geanalyseerd om een beeld op te bouwen van de staat van de resistentie zoals bekend op het moment van schrijven. In het kader van de risicobeoordeling vormt deze analyse van de staat van de resistentie in de veehouderij de blootstellingschatting naar de humane gezondheidszorg.

In de EU is de monitoring van resistentie in de agrarische sector en bij levensmiddelen geregeld in Uitvoeringsbesluit (EU) 2020/1729. In Nederland worden jaarlijks de MARAN en Nethmap rapporten uitgebracht die de situatie respectievelijk voor landbouwhuisdieren en levensmiddelen en de humane gezondheidszorg beschrijven. Eind januari 2020 hebben EFSA en ECDC het Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018 uitgebracht (EFSA & ECDC, 2020). Het tweede JIACRA rapport dat gegevens over gebruik en resistentie bij de mens en bij landbouwhuisdieren uit de jaren 2013-2015 analyseert stamt uit 2017 (ECDC et al., 2017). Ieder van

deze rapporten levert belangrijke informatie en inzichten op. De unieke waarde van de MARAN/NethMap rapporten ligt in de trendanalyse over een groot aantal jaren waarbij gebruiks- en resistentie gegevens beide beschikbaar zijn. Het JIACRA rapport vergelijkt resistentie van humane en veterinaire isolaten niet over de tijd, maar over de gehele EU, waardoor andere verbanden dan in de tijd kunnen worden gevonden. De compleetheid van de EFSA rapportage maakt vergelijking tussen humane isolaten en die van landbouwhuisdieren en levensmiddelen mogelijk. De combinatie van de drie benaderingen wordt hieronder gebruikt om conclusies te trekken die niet op grond van de afzonderlijke rapporten getrokken kunnen worden. De bespreking is gestructureerd aan de hand van de micro-organismen zoals ook in de verschillende rapportages gebeurt.

14.5.1 Indicator *E. coli*

De darmbacterie *E. coli* wordt voor de monitoring van de ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie algemeen gebruikt als indicator organisme, omdat het voorkomt in alle diersoorten die bemonsterd worden voor dit doel en ook bij de mens. Hoewel er ziekteverwekkende *E. coli* varianten zijn, zijn de *E. coli*'s die onderzocht worden in het kader van de algemene monitoring veelal onschuldige commensalen. Deze indicator *E. coli* is dus niet rechtstreeks relevant voor de humane ziektelast, maar wel indirect omdat het een maat is voor de reservoirs van resistentie in de agrarische sector die op termijn naar de humane gezondheidszorg kunnen worden overgedragen. Veel van de voor *E. coli* relevante resistentie genen bevinden zich op plasmiden die zich onafhankelijk van het chromosoom in de cel bevinden en separaat worden vermenigvuldigd. Plasmide gebonden resistentie is een kwantitatief belangrijker manier van overdracht van resistentie van de veterinaire sector naar de humane gezondheidszorg dan resistente zoönosen (Hammerum et al., 2014). De rol van plasmiden bij het verspreiden van resistentie en de factoren die daarop van invloed zijn, wordt eveneens veelal gemonitord en bestudeerd met behulp van indicator *E. coli*. De term "indicator" is in deze misleidend omdat de rol van *E. coli* bij de verspreiding van plasmiden veel groter is dan die van de pathogene zoönotische micro-organismen. Het onderzoek naar de overdracht van Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) resistentie richt zich in het bijzonder op "indicator" *E. coli* omdat de rol van *E. coli* bij de overdracht van ESBL vormen van resistentie kwantitatief gezien het grootst is. Om deze redenen wordt de alom aanwezige *E. coli* als relevanter voor de algemene staat van de resistentie bij landbouwhuisdieren beschouwd dan de in lagere aantallen voorkomende zoönotische bacteriesoorten.

Om vergelijking mogelijk te maken tussen lidstaten wordt de resistentie van vier dier categorieën geanalyseerd: geslachte vleesvarkens, geslachte vleeskalveren jonger dan 1 jaar, slachtkuikens en kalkoenen. Omdat de grootte van de populaties verschilt per lidstaat wordt gerekend met een "populatie correctie eenheid" (PCU). De verkoop van antibiotica voor veterinaire doeleinden wordt door de EMA uitgedrukt per PCU. Om de algehele staat van resistentie in de agrarische sector in zijn algemeenheid te beoordelen wordt gebruik gemaakt van een "primaire uitkomst indicator". Deze indicator is gedefinieerd als het percentage van indicator *E. coli* dat gevoelig is voor alle antibiotica die deel uitmaken van de groep die voor de onderzoeken gebruikt wordt. Het is daarom een omgekeerde indicator: hoe hoger het getal des te minder resistentie.

De EFSA verzamelt in het kader van Uitvoeringsbesluit 2013/652/EU en opvolger Uitvoeringsbesluit (EU) 2020/1729 gegevens over de resistentie van indicator *E. coli* onder andere uit slachtvarkens en vleeskalveren. De monsters zijn afkomstig uit de blinde darm. Tevens wordt vers rund- en varkensvlees bemonsterd en onderzocht op voor ESBL productie verdachte *E. coli*. De rapportage uit 2020 is gebaseerd op gegevens over 2017 en in 2018 zijn in hetzelfde kader vleeskuikens en kalkoenen bemonsterd. Voor veel van de antibiotica waarvoor de resistentie wordt gemeten vallen de waarden van de verschillende diersoorten binnen de standaarddeviatie. Resistentie tegen ampicilline, sulfamethoxazole, trimetoprim en tetracycline kwam in vrijwel alle lidstaten in hoge percentages (10-85%) voor (EFSA & ECDC, 2020). Nederland is daarop geen uitzondering. Ampicilline en tetracycline zijn vertegenwoordigers van de klassen penicillines en tetracyclines die met 30,4% en 26,9% van de totale toepassingen van antibiotica in de EU kwantitatief gezien de twee veruit belangrijkste klassen zijn (EMA, 2019). De sulfanomiden waartoe sulfamethoxazole behoort vormen met 9,2% de derde in grootte. Trimetoprim wordt meestal in combinatie met sulfamethoxazole (1,4%) toegepast.

Het gebruik van (fluoro)quinolonen verschilt sterk tussen de lidstaten (EMA, 2019) met heel laag gebruik in Nederland en derhalve varieert de resistentie daartegen navenant, tussen 0 en 90%. Binnen de lidstaten zijn er weer verschillen in gebruik per diersoort. Kennelijk is de toepassing voornamelijk op pluimvee, want hoge percentages resistentie worden bij isolaten daarvan aangetroffen en niet bij stammen afkomstig van varkens of runderen, waarvan de mediaan onder de 10% blijft (EFSA & ECDC, 2020). Resistentie tegen voor de mens essentiële middelen zoals cefotaxime, ceftazidim, gentamicine en colistine is vrijwel altijd laag, met een enkele uitschieter naar boven. Van de isolaten uit slachtvarkens vertoonde 0,8% het typische ESBL resistentie patroon en 0,3% de minder brede AmpC resistentie. Bij vleeskalveren waren die percentages 1,1% en 0,3% respectievelijk. Drie isolaten uit België hadden resistentie verworven tegen het laatste redmiddel tigecyclin en geen enkele tegen meropenem, dat eveneens uitsluitend voor infecties bij de mens mag worden toegepast.

In de meeste lidstaten die trends over de tijd rapporteerden ging de resistentie tegen tetracycline van isolaten uit varkens omlaag in de periode van 2009 - 2018, met uitzondering van Polen (EFSA & ECDC, 2020). De trends voor ampicilline, ciprofloxacin en cefotaxime waren gemengd, met zowel opwaartse als neergaande trends. Eenzelfde gemengd beeld wordt gevormd door de resultaten van de 8 landen die gegevens voor isolaten van vleeskalveren verstrekten. Nederland had als enige neerwaartse trends voor resistentie tegen alle vier antibiotica. In de overige landen waren de trends vaker opwaarts. Ook de trend van het percentage monsters waarin een ESBL of AmpC gebaseerde beta-lactam resistentie in kon worden aangetoond, was licht neerwaarts. De plasmide gebaseerde ESBL resistentie kwam gemiddeld in 2017 en 2018 bij kalveren in 41,5% van de monsters voor en bij varkens in 34,4%, het AmpC resistentie respectievelijk in 6,0% en 3,5% en beide in 3,0% en 1,6%. De prevalentie op het vlees van kalveren en varkens in latere stadia van de keten was aanmerkelijk lager. In het EFSA rapport wordt als vermoedelijke verklaring gegeven dat de darminhoud het vlees niet heeft besmet en dat de isolaten uit een andere bron dan het dier afkomstig zijn. Alle 30.698 monsters die door de lidstaten in 2017 en 2018 op vrijwillige basis zijn onderzocht op carbapenemase- activiteit testten negatief, hoewel 1 isolaat uit het ESBL-onderzoek een verhoogde resistentie tegen meropenem had.

De analyse van multidrug resistentie (MDR), gedefinieerd als resistentie tegen 3 of meer antibiotica, is altijd complex door het grote aantal mogelijke combinaties van resistenties. De helft van de MDR isolaten uit kalveren en varkens (54,5 en 48,5% respectievelijk) waren in ieder geval resistent tegen tetracycline, ampicilline, sulfamethoxazole en trimetoprim, maar vaak ook nog tegen andere middelen. In meer dan een kwart van de isolaten uit varkens en kalveren werd resistentie tegen quinolonen aangetoond. Resistentie tegen 3^{de} generatie cefalosporinen, een geavanceerde groep uit de beta-lactam familie, bedroeg 3,6% en 3,3% in respectievelijk kalveren en varkens en colistine was 0,5% in varkens en 2,3% in kalveren. In het geval van de inverse indicator, het percentage stammen dat volledig gevoelig is tegen alle antibiotica uit het testpaneel, was een duidelijke Noord – Zuid gradiënt waarneembaar. Van de isolaten uit varkens in Spanje was 5,3% volledig gevoelig, in Nederland 40,5%, tegen 84,5% in Noorwegen en bij kalveren was de ondergrens 19,4% in Italië, met 49,5% in Nederland en meer dan 90% in Denemarken en Noorwegen.

Regressieanalyse van de trends over 2009-2018 resistentie tegen tetracycline, ampicilline, ciprofloxacin en cefotaxime in indicator *E. coli* isolaten van varkens, kalveren, kalkoenen en slachtkuikens suggereert een vermindering van resistentie in verscheidene lidstaten (EFSA & ECDC, 2020). Er werden 64 neerwaartse tegen 24 toenemende trends waargenomen. De recentelijk ingevoerde algemene indicator volledige gevoeligheid laat geen statistisch significante verschillen tussen 2015 en 2017 en blijft min of meer gelijk op hoog of laag niveau in de verschillende lidstaten.

De MARAN rapportages vermelden de resistentie van isolaten uit de blinde darm van slachtvarkens vanaf 1998 en van vleeskalveren en vlees in de latere stadia van de keten vanaf 2005. Van melkkoeien werden mestmonsters genomen op de primaire bedrijven met uitzondering van de jaren 2010 en 2011 toen ze bij de slacht zijn verzameld. In 2012 is voor kalveren overgestapt van mestmonsters naar bemonstering van de blinde darm bij de slacht. Monsternamen geschiedt volgens de EFSA methodieken zodra deze beschikbaar kwamen, zodat de gegevens vergeleken kunnen worden met die van andere lidstaten.

De verkoop en het gebruik van antibiotica voor landbouwhuisdieren zijn eveneens bijgehouden. De MARAN rapporten zijn daarom en zoals eerder al genoemd, bij uitstek geschikt voor trend analyses over langere tijd.

De resistentie in 2018 van indicator *E. coli* tegen ampicilline (24,6% varkens; 31,9% blankvlees kalveren), tetracycline (32,9% resp. 58,1%), sulfamethoxazole (29,9% resp. 34,8%) en trimetoprim (24,3% resp. 28,6%) was hoog en chlooramfenicol (12,0% resp. 20,0%) maar weinig minder (Veldman et al., 2020). Van de overige resistentie percentages waren die voor de fluoroquinolone ciprofloxacin het hoogst met 1,0% voor slachtvarkens en 5,2% voor blankvlees kalveren. Percentage resistente isolaten van rosékalveren zijn aanmerkelijk lager dan die van blankvleeskalveren voor alle geteste antibiotica. Het ampicilline resistentie percentage in 2019 bij melkvee was 1,7%, een gevolg van het lage gebruik bij melkkoeien. Resistentie tegen de 3^{de} generatie cefalosporinen cefotaxime en ceftazidime was 0,3% bij varkens, 0,5% bij blankvleeskalveren en 1,1% bij rosékalveren. Tegen de laatste redmiddelen voor humane infectiebestrijding meropenem en tigecycline werd geen resistentie aangetoond, tegen colistine alleen bij blankvleeskalveren 0,5% en tegen azitromycine 0,7% bij varkensisolaten en 1,4% bij blankvleeskalveren.

De trends over de jaren heen verschillen per diersoort/antibioticum combinatie, maar in zijn algemeenheid is er een piek in resistentie rondom het jaar 2009 voor varkens en tussen 2010 en 2011 voor runderen, vleeskalveren en melkkoeien gecombineerd. Wel zijn de percentages bij melkkoeien over de gehele periode heel veel lager dan die van isolaten uit vleeskalveren. De vermindering vanaf de hoogst gemeten waarden bedraagt in de meeste gevallen meer dan 50%. De tegenovergestelde trends van multidrug resistentie en algehele gevoeligheid zijn het meest informatief over de staat van de resistentie over de tijd. Na een dieptepunt tussen de jaren 2007 en 2011 kan sindsdien een positieve trend worden waargenomen van minder resistenties en meer volledige gevoeligheid. Multi-drug resistentie, gedefinieerd als resistentie tegen 3 of meer antibiotica uit de voor de EU rapportage voorgeschreven middelen, volgt eenzelfde patroon, met de hoogste multidrug resistentie tussen 2007 en 2011 voor slachtvarkens en 2010 en 2011 voor vleeskalveren (Veldman et al., 2020).

In het kader van de EU monitoringsprogramma's worden random isolaten verder onderzocht op de aanwezigheid van extended spectrum beta-lactamase (ESBL) activiteit. Humaan pathogenen met deze vorm van resistentie veroorzaken lastig te bestrijden infecties en daarmee extra kosten voor de gezondheidszorg. Monitoring van ESBL resistentie bij slachtvarkens loopt vanaf 1998 en bij vleeskalveren vanaf 2005. Sindsdien is het percentage ESBL resistente isolaten nooit meer dan 5% geweest voor beide diersoorten en in de afgelopen 4 jaar is het onder de 1% gebleven. Van de 1198 monsters die in 2018 in Nederland zijn getest waren er 7 ESBL verdacht, waarvan 2 afkomstig uit vleeskalveren en 1 uit een slachtvarken en 1 uit een melkkoel. De laatste twee bleken bij nadere analyse een chromosomale upregulatie van het *AmpC* gen te hebben in plaats van een van de plasmide-gebonden ESBL genen. In dat geval is er geen risico van overdracht van de resistentie naar andere bacteriën (Darphorn et al., 2021). In landbouwhuisdieren werden geen carbapenemase genen aangetroffen bij beta-lactam resistente *E. coli*, alleen bij van nature chromosomaal carbapenem resistente *Shewanella* soorten. Omdat die resistentie niet wordt overgedragen op andere bacteriesoorten vormt dit geen risico voor de volksgezondheid. Carbapenemase genen zijn wel aangetroffen in isolaten uit twee honden die een behandeling met antibiotica hadden ondergaan (Veldman et al., 2020).

Naast het bepalen van ESBL *E. coli* als percentage van de totale *E. coli* populatie wordt er met behulp van specifieke verrijkmingsmedia gekeken naar de aanwezigheid in mengmonsters. Over de vijfjaar periode 2014-2019 heen varieert het percentage positieve monsters afkomstig van varkens net boven de 10%. Bij de slachtkalveren en in mindere mate bij de melkkoeien is sprake van een duidelijk toename, bij de melkkoeien tot net boven de 10%, maar bij de rosékalveren tot bijna 30% en bij de blankvleeskalveren tot bijna 50%. Het MARAN rapport stelt dat voor deze toename bij kalveren geen sluitende verklaring kan worden gegeven. Een aantal verschillende ESBL genen werd aangetroffen, enigszins bepaald door de diersoort waaruit het isolaat afkomstig was. Een gen dat in het verleden voornamelijk in menselijke isolaten werd aangetroffen, wordt tegenwoordig steeds vaker in *E. coli* van blankvleeskalveren gevonden. Upregulatie van het *AmpC* gen wordt met licht toenemende frequentie waargenomen in mengmonsters

van slachtvarkens (41%) en melkkoeien (18%). Vlees in de detailhandel wordt ook onderzocht. Uit 1,3% van de rundvleesmonsters kon een ESBL/AmpC isolaat worden verkregen. Van de 280 lamsvleesmonsters was 1 positief voor ESBL/AmpC. In kalfsvlees verminderde de frequentie van ESBL/AmpC van 7,5% in 2013 tot 3,4% in 2018 en in varkensvlees van 1,7% in 2017 tot 0% in 2018 (Veldman et al., 2020).

Colistine is een antibioticum dat voor humane toepassing in onbruik was geraakt vanwege de bijwerkingen, maar dat tegenwoordig als laatste redmiddel wordt gebruikt tegen pathogenen die resistent zijn tegen alle andere antibiotica. In Nederland wordt de aanwezigheid van colistine resistentie onderzocht met behulp van ophopingsculturen, die alle colistine resistente micro-organismen selectief laten uitgroeien. In 2,0% van de kalvermonsters, 1,0% van de slachtvarken monsters en 0,3% van de melkvee monsters werden varianten van het *mrc* gen dat voor resistentie tegen colistine codeert gevonden. In vergelijking met het buitenland zijn deze prevalenties bijzonder laag (Pormohammad et al., 2019).

In indicator *E. coli* isolaten uit landbouwhuisdieren is een duidelijke inverse correlatie gevonden tussen de totale blootstelling aan antibiotica en de algehele gevoeligheid voor alle antibiotica uit het door de EU voorgeschreven testpaneel (ECDC et al., 2017). Resistentie tegen (fluoro)quinolonen van isolaten van *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* en *C. coli* uit dieren hield rechtstreeks verband met gebruik van die middelen voor behandeling van landbouwhuisdieren. Er was echter geen verband tussen dit type resistentie bij indicator *E. coli* uit landbouwhuisdieren en dezelfde resistentie bij humaan invasieve *E. coli*. Voor polymyxine en tetracycline bestaat een positieve correlatie tussen gebruik bij landbouwhuisdieren en resistentie bij indicator *E. coli* geïsoleerd uit die dieren. Een vergelijkbare positieve correlatie wordt gevonden tussen gebruik van derde en vierde generatie cefalosporinen en resistentie tegen cefotaxime, een derde generatie cefalosporine, in indicator *E. coli* en ook tussen fluoroquinolonen gebruik en ciprofloxacine resistentie. Colistine resistentie is alleen gemeten bij indicator *E. coli* en de correlatie tussen gebruik en resistentie was significant. Carbapenems mogen niet worden gebruikt voor landbouwhuisdieren. Als gevolg daarvan wordt geen resistentie tegen carbapenems gevonden. De curieuze correlatie tussen resistentie tegen 3de en 4de generatie cefalosporinen en tegen tetracycline kan worden geïnterpreteerd als co-selectie (ECDC et al., 2017).

Resistentie tegen 3-de generatie cefalosporinen in indicator *E. coli* van landbouwhuisdieren vertoont een positieve correlatie met dezelfde resistentie bij invasieve *E. coli* aangetroffen bij de mens. Resistentie tegen fluoroquinolonen bij indicator *E. coli* in landbouwhuisdieren correleert positief met dezelfde resistentie bij humaan invasieve *E. coli*. Desondanks zou humaan gebruik wel eens de belangrijkste factor kunnen zijn. De beschikbare gegevens tonen niet eenduidig aan dat colistine resistentie bij indicator *E. coli* van landbouwhuisdieren zou correleren met colistine resistentie bij humaan isolaten van *Klebsiella pneumoniae* (ECDC et al., 2017).

De cijfers van antibioticagebruik bij landbouwhuisdieren in Nederland worden geanalyseerd en gerapporteerd door de Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit (SDa) (Heederik, 2020) en zijn ook opgenomen in de MARAN rapportage. De algehele trend van sterk verminderd gebruik van antibiotica sinds 2007 kan worden teruggezien in de resistentie cijfers. Terwijl het gebruik ruwweg met 70% is afgenomen, is de resistentie tegen de verscheidene antibiotica met gemiddeld iets meer dan 50% gedaald. Daarbij kan een hysteresis van tussen de 2 tot 4 jaar worden waargenomen. De belangrijkste conclusie in dit opzicht is dat de heel forse reductie van de toepassing van antibiotica wel degelijk correspondeert met een vergelijkbare vermindering van resistentie, hoewel dit minder dan 20 jaar geleden nog in twijfel werd getrokken. Het beleid van terugdringen van gebruik mag dus succesvol genoemd worden.

De meest gebruikte antibiotica voor vleesvarkens in 2018 zijn de eerste keus middelen tetracyclines (3,12 dagdoseringen per dierjaar [DD/DJ]), de combinatie trimetoprim/sulfanomide (1,59 DD/DJ) en het tweede keus middel colistine (0,9 DD/DJ). Dit komt niet 1 op 1 overeen met de gevonden resistenties omdat er ook resistentie is tegen middelen die in het jaar van de rapportage weinig zijn gebruikt. De hoge resistentie tegen ampicilline en chlooramfenicol zouden wellicht effecten kunnen zijn van gebruik in het verleden, maar kunnen ook andere oorzaken buiten de vleesketen hebben. Vergelijkbaar is er geen causaal verband tussen gebruik bij vleeskalveren, 10,61 DD/DJ tetracycline in 2018, 3,76 DD/DJ macroliden en 2,08 DD/DJ trimetoprim/sulfanomide in 2018 en de hoge resistenties tegen ampicilline en chloor-

amfenicol. In dit geval kan niet op grond van de beschikbare informatie worden bepaald wat precies de oorzaak is van de ampicilline en chlooramfenicol resistenties (Heederik, 2020; Veldman et al., 2020).

De EFSA rapportage (EFSA & ECDC, 2020) vergelijkt resistentie van indicator *E. coli* bij slachtvarkens, vleeskalveren, slachtkuikens en kalkoenen. Lage niveaus van resistentie werden aangetroffen voor colistine, gentamicine, cefotaxime, ceftazidime, meropenem, tigecycline en azitromycine. Resistentie tegen ampicilline als vertegenwoordiger voor de beta-lactams en de (fluoro)quinolonen ciprofloxacin en nalidixic acid was EU-breed aanmerkelijk lager bij kalveren en varkens dan bij isolaten uit pluimvee. De vergelijking van geheel gevoelige en multidrug resistentie bevestigt dat resistentie niveaus bij varkens en kalveren lager zijn dan bij slachtkuikens en kalkoenen. Het EFSA rapport stelt dat dit niet alleen aan een kwantitatief verschil in de toediening van antibiotica kan worden geweten, maar dat ook de manier van toedienen hierbij een rol speelt. Waar bij pluimvee vrijwel uitsluitend koppelbehandelingen worden toegepast, worden varkens en kalveren vaak individueel behandeld.

14.5.2 Salmonella

Het RIVM onderzoekt, mede vanwege de functie als EU referentie laboratorium voor Salmonella, jaarlijks een groot aantal Salmonella stammen op resistentie en andere eigenschappen (Veldman et al., 2020). Veruit de meeste stammen zijn humaan isolaten, ongeveer 1200 in 2017 en 2018. Daarentegen zijn in 2017 40 isolaten uit runderen en 50 uit varkens getest op resistentie en in 2018 respectievelijk 55 en 83. Bij runderen en varkens werd voornamelijk *S. Typhimurium* aangetroffen, die ook veel voorkomt bij de mens en daarnaast *S. Dublin* bij runderen en *S. Derby* bij varkens, die relatief minder vaak voorkomen bij de mens. Van *S. Typhimurium* zijn van 230 humane isolaten, 24 runder- en 28 varkens isolaten de resistenties bepaald. De voornaamste aangetoonde resistenties zijn tegen ampicilline (47%, 54% en 64%, humaan, runder en varken, respectievelijk), tetracycline (33%, 58% en 50%, resp.), sulfamethoxazole (32%, 58% en 50%, resp.) chlooramfenicol (18%, 25% en 21%, resp.) en trimetoprim (14%, 8% en 36%, resp.). Minder resistentie is er tegen de (fluoro)quinolonen: 8% bij runderen en 4% bij varkens. Er is geen resistentie aangetoond in isolaten van rund of varken tegen azitromycine, de cefalosporinen cefotaxime en ceftazidime en de carbapenem meropenem en ook geen andere ESBL resistentiepatronen (Veldman et al., 2020).

De verschillen in resistentie tussen de verscheidene *Salmonella* serotypes zijn groot. Alle isolaten van een aantal serotypes dat uitsluitend van de mens afkomstig was, waren volledig gevoelig voor alle geteste antibiotica, te weten Kedougou en Yoriba, of bijna volledig gevoelig, Newport, Brandenburg en Dublin. Opvallend is dat van *S. Paratyphi B* var Java alleen 8% van de humane isolaten resistent waren tegen trimetoprim en sulfamethoxazole en 100% gevoelig voor alle andere antibiotica, maar dat de isolaten van kippen hoge percentages resistentie vertoonden tegen een aantal antibiotica, waaronder 100% resistentie tegen trimetoprim. In het algemeen kan worden gesteld dat de serotypes die zowel bij de mens als bij landbouwhuisdieren worden aangetroffen hogere percentages resistentie tegen meer antibiotica hebben dan serotypes die uitsluitend uit menselijke bron zijn geïsoleerd (Veldman et al., 2020).

De trends over de jaren 1999 tot 2018 voor *Salmonella* isolaten uit menselijke bronnen, varkens en runderen verschillen duidelijk. De humane isolaten volgen min of meer de trends van indicator *E. coli* uit landbouwhuisdieren, met een duidelijke afname van resistentie na 2011. De variatie van jaar tot jaar is aanmerkelijk groter voor *Salmonella* van runderen en varkens en een duidelijke afname in de meer recente jaren is niet waarneembaar. Het vrij lage aantal geteste isolaten kan mede de oorzaak zijn van de variaties over de jaren heen. De trends voor *Salmonella* uit kippenvlees laten geen evidente toe- of afname zien over de jaren heen. Op basis van deze gegevens lijkt het er op dat de resistentie van humane *Salmonella* meer correleert met indicator *E. coli* uit de veehouderij dan met de *Salmonella* uit de verscheidene dierlijke bronnen (Veldman et al., 2020).

De EFSA rapportage over resistentie in de gehele EU laat voor *Salmonella* op de karkassen van slachtvarkens en vleeskalveren een tot op zekere hoogte vergelijkbaar, maar zeker niet identiek, beeld zien (EFSA & ECDC, 2020). Niet alle lidstaten rapporteren *Salmonella* voor karkassen van iedere diersoort in voldoende aantallen, meestal omdat niet voldoende isolaten verkregen konden worden door lagere prevalenties. Nederland heeft bijvoorbeeld niet gerapporteerd voor varkens en kalveren in 2018.

De algemene indicator van volledige gevoeligheid staat op 29% voor varkens en 62% voor kalveren. In dat laatste geval waren slechts 82 isolaten uit maar 7 lidstaten onderzocht. De resistentie van isolaten uit varkenskarkassen was gemiddeld 53% voor ampicilline, 60% voor sulfamethoxazole en 57% voor tetracycline. Bij kalverkarkas isolaten waren de percentages 24%, 31% en 28% respectievelijk. Bij zowel kalveren als varkens was de resistentie, voor zover bepaald, tegen antibiotica die essentieel zijn voor de behandeling van de mens zoals ciprofloxacin en derde generatie cefalosporines, laag. Vanwege het geringe aantal onderzochte monsters zijn de percentages niet met precisie te bepalen (EFSA & ECDC, 2020).

Salmonella isolaten uit de mest van kalveren en varkens waren nog vaak resistent tegen het in de laatste jaren weinig gebruikte middel chlooramfenicol (23% en 15%, resp.). De overige resistenties volgden het gebruikelijke patroon met hoge percentages voor ampicilline, sulfamethoxazole en tetracycline, rondom de 30% voor runderen en meer dan 50% bij kalveren. Resistentie tegen de fluoroquinolone ciprofloxacin was veel lager, beneden de 10%. Van de bijna duizend van varkens afkomstige *Salmonella* waren er 2 ESBL verdacht en 3 vertoonden een AmpC resistentiepatroon. Colistine resistentie werd sporadisch in veterinaire isolaten aangetroffen. Bij varkens waren 27% van de isolaten volledig gevoelig en 51% multi-resistent tegen 56% en 30% bij runderen, vergelijkbaar met de percentages van isolaten van karkassen. De verschillen tussen landen zijn echter groot, bijvoorbeeld algehele gevoeligheid varieert bij runderisolaten van 8% in Italië tot 86% in Kroatië (EFSA & ECDC, 2020).

14.5.3 **Campylobacter**

Veruit de meeste gegevens over *Campylobacter* van andere dan humane oorsprong betreft isolaten van pluimvee. In de EFSA en JIACRA rapportages (ECDC et al., 2017; EFSA & ECDC, 2020) zijn weinig data van *Campylobacter* afkomstig van varkens of kalveren. In de gehele veterinaire sector is de resistentie *C. jejuni* en *C. coli* tegen tetracycline hoog, bij varkens isolaten meer dan 50%. Resistentie tegen streptomycine van *C. jejuni* van kalveren was 16%, maar 64% bij varkens, maar resistentie tegen gentamicine was altijd laag (EFSA & ECDC, 2020). Resistentie tegen de (fluoro)quinolonen ciprofloxacin en nalidixic acid was ongeveer 50% in isolaten van varkens en kalveren. Alleen varkens isolaten van *C. jejuni* hadden een noemenswaardig percentage erythromycine resistentie, 16%, in kalveren is dit een zeldzaamheid. De gecombineerde resistentie tegen zowel erythromycine als ciprofloxacin in *C. coli* in varkens kende een uitschieter van 61% in Spanje, tegen 8% in Duitsland en minder dan 5% in de 5 overige rapporterende landen. Het niveau van multidrug resistentie was alleen berekend voor *C. coli* in varkens, 17% tegen 33% volledig gevoelig.

Er is een statistisch significante correlatie tussen resistentie van *Campylobacter jejuni* en *C. coli* tegen (fluoro)quinolonen in isolaten uit pluimvee en humane isolaten (EFSA & ECDC, 2020), maar er waren te weinig gegevens om een zelfde conclusie voor varkens isolaten te kunnen trekken. Wel bleek dat veterinair gebruik van (fluoro)quinolonen, varkens en pluimvee gecombineerd, beter correleert met resistentie bij de mens dan humaan gebruik. In Nederland worden fluoroquinolonen vrijwel niet toegepast bij varkens (Heederik et al., 2019; Veldman et al., 2019), dus is de selectiedruk vanuit de varkenshouderijen zeer beperkt. Voor macroliden gold hetzelfde: Geen correlatie tussen humaan gebruik en resistentie bij *Campylobacter*, maar wel tussen veterinair gebruik en resistentie bij de mens (ECDC et al., 2017). Er waren ook in dit geval niet genoeg gegevens beschikbaar om de correlatie met gebruik voor varkens vast te stellen. Over de jaren 2013 en 2014, maar niet voor 2015, werd een correlatie gevonden tussen gebruik van tetracycline voor pluimvee en tetracycline resistentie bij humane *Campylobacter* isolaten. Een vergelijkbare correlatie kon niet worden aangetoond voor *Campylobacter* van varkens, vanwege gebrek aan voldoende gegevens.

In Nederland worden sinds 2014 voornamelijk monsters van *Campylobacter* van vleeskuikens en kippenvlees onderzocht op resistentie. In 2018 zijn geen isolaten van andere bronnen onderzocht. Sinds 2014 zijn alleen nog de resistenties tegen ciprofloxacin, nalidixic acid, gentamicine, streptomycine, erythromycine en tetracycline bepaald (pers. Comm, intern NVWA.). Voor de roodvleesketen zijn de gegevens niet relevant, omdat de antibiotica die worden toegepast op pluimvee en op dieren uit de roodvleesketen sterk verschillen.

14.5.4 Bijzondere risico's: ESBL, CPE, MRSA, colistine en panresistentie

Een apart onderdeel van de staat van de resistentie, en dus van de blootstellingschatting, zijn de bijzondere vormen van resistentie die in veehouderijen voorkomen en die voor speciale problemen zorgen in de humane gezondheidszorg. Pathogenen met dergelijke vormen van resistentie worden soms aangeduid als “superbugs” of “ziekenhuisbacteriën”. Een besmetting met dergelijke microben gevolgd door verspreiding van de stam veroorzaakt vaak hoge kosten voor het getroffen ziekenhuis. De selectie van de meeste resistenties vindt plaats in ziekenhuizen als gevolg van noodzakelijke behandelingen van infecties (Chokshi et al., 2019). In het geval van een paar specifieke resistenties zoals ESBL, CPE (carbapenemase producerende enterobacteriaceae), MRSA (methicilline resistente *Staphylococcus aureus*) en zogeheten panresistente bacteriën, wordt een bijdrage vanuit de veterinaire sector vermoed. Deze worden hieronder besproken.

14.5.4.1 ESBL

Een vorm van antibiotica resistentie die veel wordt genoemd in het kader van het One-health principe van eenheid van humane en veterinaire volksgezondheid zijn de ESBL (extended spectrum beta-lactamase) bacteriën (Pana & Zaoutis, 2018). De als ESBL aangeduide bacteriën zijn in staat veel antibiotica van de beta-lactam groep, waartoe onder andere de penicillines behoren, onwerkzaam te maken. Ook de voor humane infectiebestrijding belangrijke monobactam antibiotica en cefalosporines worden door ESBL's afgebroken. De genen die voor de ESBL eiwitten coderen liggen vaak op plasmiden die snel overdraagbaar zijn (Handel et al., 2015), in tegenstelling tot de plasmiden met tetracycline resistentiegenen die aanmerkelijk langzamer worden overgedragen (Schuurmans et al., 2014). Mede daardoor is er een gestage overdracht van ESBL-plasmiden, en dus resistentie, van veehouderijen naar de humane gezondheidszorg (Mughini-Gras et al., 2019). Binnen een aanzienlijke marge van onzekerheid is ongeveer 25% van de ESBL resistentie in de humane gezondheidszorg van origine geselecteerd in de veterinaire sector. Van nog meer belang is de modelberekening van deze auteurs dat zonder de aanhoudende bijdrage vanuit de agrarische sector de ESBL prevalentie van humaan pathogenen zichzelf niet staande zal houden op de lange termijn. De implicatie van deze conclusie is dat tegengaan van overdracht van ESBL's van veehouderijen naar humaan een groter effect zal hebben dan het genoemde percentage van 25% veterinaire oorsprong doet vermoeden.

Op dit moment bevindt de ESBL selectiedruk in de Nederlandse landbouw zich voornamelijk in de vleeskuikensector (Dierikx et al., 2013; Veldman et al., 2020). De ESBL genen uit de varkens- en kalverhouderijen zijn meer verwant aan de bij humaan pathogenen aangetroffen vergelijkbare genen (Mughini-Gras et al., 2019). Daarom blijft verdere vermindering van de selectiedruk waar mogelijk gewenst. Hierboven is al geconstateerd dat minder dan 1% van de monsters uit de kalver- en varkenshouderijen ESBL positief is. Omdat ESBL bacteriën overal in het milieu aanwezig zijn zullen landbouwhuisdieren voortdurend worden besmet met deze micro-organismen. Daarom moeten eventuele verdere maatregelen eerder gericht zijn op behoud van de huidige situatie dan op verdere eliminatie van ESBL. Zo is ruiming niet nodig wanneer een ESBL-dragende bacterie op een veehouderij wordt aangetroffen. Winst voor de volksgezondheid kan dan worden behaald door de uitwisseling tussen veterinaire en humane reservoirs tegen te gaan. Mest vervult een belangrijke rol bij de overdracht van resistentie van de landbouw naar de humane sector (Durso & Cook, 2014). Het is denkbaar dat onder andere via mestverwerking en beheersing van waterstromen vanaf veehouderijen naar omgevingswateren een verdere reductie van de overdracht van ESBL kan worden bewerkstelligd. Een RIVM onderzoek in opdracht van BuRO toonde aan dat het uitrijden van mest met ESBL bacteriën net voor een regenbui verhoogde concentraties van ESBL's in de omgevingswateren veroorzaakte (Blaak et al., 2019).

Alle toepassingen van beta-lactam antibiotica selecteren voor reeds aanwezige ESBL resistentie. Het gebruik van antibiotica voor melkkoeien is zeer beperkt (SDa, 2019). De beta-lactams die voor vleeskalveren worden gebruikt zijn vaak tweede keus penicillines en deze vormen ongeveer 9% van het totaal gebruik bij deze dieren. Bij varkens is het gebruik van tweede keus penicillines hoger dan het gebruik van eerste keus penicillines, tezamen ongeveer een zesde van het gehele gebruik voor varkens (Heederik, 2020). Als er minder beta-lactams worden toegepast, dan moeten er waarschijnlijk andere middelen worden voorgeschreven, met vergelijkbare nadelen. Winst bij het voorkomen van resistentie zal dus eerder gevonden moeten worden in betere methoden van toedienen, waarbij wel het thera-

peutische doel wordt bereikt, maar minder resistentievorming optreedt. Dat kan door hoge doses te gebruiken voor de kortste tijd die de infectie klaart (Ter Kuile et al., 2016) en door te voorkomen dat antibiotica gemorst worden of weglekken en het goed afhandelen van met antibiotica verontreinigde mest. Rechtstreekse injectie in plaats van toediening via het voer lijkt hiervoor een adequate oplossing.

14.5.4.2 CPE

Carbapenemase producerende enterobacteriaceae zijn nog niet bij landbouwhuisdieren in Nederland aangetroffen, wel in twee honden en in twee monsters van de 94 onderzochte van geïmporteerde garnalen uit Vietnam (Veldman et al., 2019). De reden dat CPE toch zoveel aandacht krijgt is dat carbapenem antibiotica, die behoren tot de beta-lactam groep, vaak het laatste redmiddel zijn voor de behandeling van infecties met pathogenen die resistent zijn tegen vrijwel alle andere antibiotica (Somboro et al., 2018). Carbapenems mogen volgens wetgeving (Verordening 2019/6) niet worden gebruikt en worden ook niet gebruikt voor de behandeling van landbouwhuisdieren en er treedt dus geen rechtstreekse selectie voor resistentie op. Wat wel kan gebeuren is dat carbapenem resistente bacteriën van buitenaf bij landbouwhuisdieren worden geïntroduceerd. Deze zijn vrijwel altijd ook resistent tegen andere antibiotica en selectie kan dus indirect in de vorm van co-selectie plaatsvinden, doordat een van de andere antibiotica waar de bacterie resistent tegen is, wordt toegepast. In het buitenland, waaronder Duitsland, zijn CPE's aangetroffen bij varkens die nooit met carbapenems zijn behandeld (Pulss et al., 2017; Irrgang et al., 2019). Overdracht van carbapenem resistente *E. coli* van wilde vogels en insecten naar kippen is aangetoond in China (Wang et al., 2017). Wanneer CPE's zich blijvend op veehouderijen kunnen vestigen vanwege voortdurende selectiedruk door toepassing van andere antibiotica, dan vormen ze een reservoir van waaruit de mens kan worden besmet. Gezien de ernst van de gevolgen van verspreiding van CPE binnen de humane gezondheidszorg, moet dit risico binnen de grenzen van het redelijke zoveel mogelijk worden voorkomen.

Bij het afwegen van mogelijke tegenmaatregelen bij het aantreffen van CPE in veehouderijen in Nederland moeten een aantal overwegingen in ogenschouw worden genomen. CPE's zijn commensalen, vaak gewone darmbacteriën, waar de mens niet ziek van wordt (Logan & Weinstein, 2017). Pas als die resistentie wordt overgedragen op een pathogeen micro-organisme, bijvoorbeeld een *Salmonella*, ontstaat er een carbapenem resistente ziekteverwekker. Mede daarom is de aanwezigheid van een CPE op een product geen reden om het toegang tot de markt te weigeren. Zo kon de import van de garnalen waarop CPE's werden aangetroffen niet worden geweigerd. De bron van carbapenemase resistentie infecties bij mensen bleek vrijwel altijd mens-op-mens overdracht, vaak in het buitenland te zijn (Van den Bunt et al., 2019). Toch blijft het een klein maar niet-verwaarloosbaar risico wanneer er een reservoir van CPE bacteriën in de landbouw ontstaat, waarvandaan een kleine maar permanente stroom richting de humane gezondheidszorg gaat. Hierbij moet worden opgemerkt dat elders in Europa, met name in het Zuiden, vaker CPE op landbouwhuisdieren wordt aangetroffen. Als deze besmetting zich verspreidt, dan kan CPE zich ook op landbouwbedrijven in Nederland vestigen. Daarnaast zijn er ook andere manieren denkbaar waarop CPE in Nederlandse veehouderijen geïntroduceerd kan worden, zoals besmet veevoer of import van dieren die drager zijn van CPE.

Hoewel het duidelijk is dat carbapenemase producerende bacteriën voorkomen op landbouwhuisdieren, gezelschapsdieren en bij de mens, is de prevalentie niet goed bekend (Guerra et al., 2014). Doordat de voor carbapenemases coderende genen op plasmiden en andere mobiele genetische elementen liggen, kunnen zij zich snel verspreiden en is verspreiding niet alleen binnen, maar ook tussen soorten mogelijk (Madec et al., 2017). Overdracht van CPE van dier op mens is gerapporteerd in China en in Egypte (Kock et al., 2018). Dat overdracht van dier naar mens plaats kan vinden en waarschijnlijk ook van mens naar dier is geheel in de lijn der verwachting, maar met de op dit moment beschikbare gegevens kan niet worden berekend hoeveel de zoönotische bronnen bijdragen aan de verspreiding van CPE bij de mens. Vogels in het wild zijn een reservoir voor CPE, wat in het bijzonder in geval van trekvogels een risico oplevert en dus ook voor buiten gehouden dieren (Kock et al., 2018). In feite zijn er verschillende groepen van carbapenemase producerende pathogenen, die ieder een eigen verspreidingspatroon hebben (Van Duin & Doi, 2017). In hun review van de verspreiding van CPE bespreken deze auteurs het voorkomen van CPE's bij dieren niet, maar Koch en collegae vermelden dat alle belangrijke CPE groepen ook in dierlijke reservoirs worden aangetroffen. Hoewel de invloed op humane gezondheid niet kan worden gekwanti-

ficeerd is het duidelijk dat wilde dieren op verscheidene wijzen met CPE besmet raken en vervolgens deze CPE weer op de mens kunnen overdragen (Kock et al., 2018).

Het bovenstaande roept de vraag op of, en zo ja welke, tegenmaatregelen genomen moeten worden wanneer CPE in veehouderijen wordt aangetroffen. Kosten-baten analyses en proportionaliteit zijn belangrijke overwegingen bij de beslissing over maatregelen. Een andere overweging is dat wanneer mensen besmet zijn met CPE, maar niet in het ziekenhuis hoeven te worden opgenomen, er geen beschermende maatregelen voor de omgeving worden genomen, hoewel mens-op-mens overdracht mogelijk is. De aanwezigheid van CPE op levensmiddelen is wettelijk gezien geen reden deze van de markt te weren, hoewel er een weliswaar kleine maar niet verwaarloosbare kans is dat het uiteindelijk tot een infectie met een carbapenem resistente ziekteverwekker zal leiden. Alles bijeen genomen is er weinig reden om zware en dure maatregelen te treffen bij constatering van CPE op een veehouderij. Wel zou verspreiding van mest die CPE bevat moeten worden voorkomen, om de kans op overdracht naar de humane sector te verminderen. Epidemiologisch onderzoek met als doel bronopsporing lijkt eveneens gewenst om op maat gemaakte maatregelen te kunnen nemen. Een meldplicht voor het geval CPE op veehouderijen wordt aangetroffen is dan wel vereist. Protocollen voor maatregelen gericht op mensen die in contact geweest zijn met de dieren of langdurig op het bedrijf zijn geweest moeten eveneens worden opgesteld.

14.5.4.3 MRSA

In 2004 werd in Nederland voor het eerst bij een patiënt een MRSA (meticilline resistente *Staphylococcus aureus*) stam aangetroffen die afkomstig bleek van landbouwhuisdieren, in dit geval varkens (Voss et al., 2005). De specifieke stam die zowel in veehouderijen als bij de eigenaren, werknemers en erfbetreiders werden geïsoleerd wordt CC 398 of LA-398 genoemd, waarbij CC staat voor clonal complex en LA voor livestock-associated. Precies twee-derde van de mensen die op MRSA positieve kippenboerderijen werkten waren zelf ook positief, tegen 1,8% van de werknemers van negatieve bedrijven (Geenen et al., 2013). Deze landbouw MRSA variant is een bron van zorg omdat in Nederland de humane prevalentie van MRSA bijzonder laag is in vergelijking met omliggende landen. Besmetting vanaf veehouderijen is zeer ongewenst. Na een paar jaar verminderde activiteit op dit terrein hebben de NVWA en partners WBVR en RIVM het onderzoek naar MRSA in de agrarische sector weer opgepakt. De resultaten van Nederland zoals gerapporteerd aan EFSA zijn weergegeven in Tabel 14.1.

Tabel 14.1 MRSA in vers vlees en levende dieren (EFSA & ECDC, 2020; EFSA, 2022).

	2018		2019		2020	
	%	n	%	n	%	n
Kalfsvlees					3,8%	52
Rundvlees	2,1%	140				
Varkensvlees	5,9%	135	8,4%	296	3,5%	57
Varkens*			74,2%	89		

* bedrijfsprevalentie

Ondanks de aanwezigheid van MRSA CC 398 en een vergelijkbare veehouderij-gebonden variant, *mecC* MRSA, bij landbouwhuisdieren in het Verenigd Koninkrijk, behoorden slechts 4 van de 1242 onderzochte menselijke isolaten tot die categorieën (Paterson, 2020). Dat suggereert dat de landbouwhuisdieren gebonden varianten de mens met matig succes infecteren. Echter, juist in landen waar de gebruikelijke humane MRSA stammen weinig concurrentie bieden, zoals Denemarken en Nederland, dragen de landbouw-geassocieerde stammen voor ongeveer de helft van het aantal infecties bij aan de humane prevalentie (Sieber et al., 2018). De prevalentie van MRSA bij de mens in Nederland blijft in vergelijking met de buurlanden zeer laag (1,2%). Daarbinnen is de bijdrage van de landbouw stam MCo398 (LA-MRSA) veruit het grootst (De Greeff et al., 2019). Daaruit kan worden geconcludeerd dat ook in de afwezigheid van andere MRSA varianten de landbouwstammen zich niet in een hoog tempo onder de mens verspreiden. De combinatie van grootschalige aanwezigheid op veehouderijen en beperkte verspreiding naar de humane gezondheidszorg maakt dat het weinig zinvol is om uitgebreide maat-

regelen te nemen om MRSA op veehouderijen te bestrijden. De algemeen geldende wet- en regelgeving in combinatie met de gebruikelijke handhaving daarvan is afdoende. Bijzondere maatregelen specifiek gericht op de bestrijding van LA-MRSA op veehouderijen zijn naar alle waarschijnlijkheid niet kosten-effectief, zeker in vergelijking met het huidige “search and destroy” beleid dat in de humane gezondheidszorg wordt toegepast.

14.5.4.4 Colistine

Een van de laatste redmiddelen wanneer een pathogeen resistent is tegen de gebruikelijke antibiotica is colistine, ook wel polymyxine E geheten (De Greeff et al., 2019). Om die reden wordt er onderzoek gedaan naar colistine resistentie in EU verband door het European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net). Sinds 2014 is er een EU verplichting om colistine resistentie in vlees-producerende dieren te monitoren (ECDC et al., 2017). Een onderzoek dat achteraf zocht naar het *mrc-1* gen dat codeert voor colistine resistentie in de periode 2010-2015 vond een lage prevalentie in *E. coli* isolaten van vee (1%), vlees (2%) en in *Salmonella* van kippenvlees (1%) (Veldman et al., 2019). Het gen werd niet aangetroffen in isolaten uit de jaren 2014, 2015 en 2017, hetgeen wijst op een neerwaartse trend. In vervolgonderzoek in 2018 waarbij een verrijkingsstap werd ingevoerd werd in 1,2% van de 1206 monsters een van de 5 *mrc* genen waarvoor werd getest aangetroffen. Door de verrijkingsstap is een vergelijking met de voorgaande jaren niet goed mogelijk. Ter vergelijking: bijna een kwart (24,4%) van de monsters uit de blindedarm van slachtkuikens uit Duitsland die in Nederland waren geslacht waren positief voor *mrc-1* tegen 0,3% van de Nederlandse. In Duitsland wordt colistine ongeveer 30 keer meer gebruikt voor de behandeling van vleeskuikens per productie-eenheid (Veldman et al., 2019). In de gehele EU komen lage niveaus, altijd minder dan 5%, van colistine resistentie voor in *Salmonella* en in indicator *E. coli* (ECDC et al., 2017).

Colistine maakt deel uit van de polymyxines, een groep op de WHO lijst van highest priority critically important antimicrobials. Toepassing van zulke middelen voor veterinaire doeleinden is daarom alleen toegestaan bij hoge uitzondering en wanneer een gevoeligheidsbepaling aantoont dat het antibioticum als enige effectief is. Gezien de geringe hoeveelheid colistine resistentie is het aannemelijk dat in Nederland colistine alleen sporadisch wordt toegepast. Het gebruik in Nederland is het hoogst in pluimvee en varkens. Inmiddels is een daling in het gebruik ingezet. Vanuit EU perspectief is het gebruik in Nederland laag. In het buitenland wordt colistine vaker toegepast voor behandeling van landbouw-huisdieren (Gharaibeh & Shatnawi, 2019). EU-breed gezien wordt veel meer colistine gebruikt voor veterinaire doeleinden dan voor behandeling van infecties bij de mens (ECDC et al., 2017). Door gebrek aan data is het niet mogelijk te bepalen of de resistentie tegen colistine bij isolaten van humaan pathogenen oorspronkelijk geselecteerd is in de agrarische sector. Hoewel colistine resistentie duidelijk een risico veroorzaakt en het voorkomen en elimineren ervan raadzaam, wegen de baten voor de volksgezondheid waarschijnlijk niet voldoende op tegen de kosten voor de veehouderij om drastische maatregelen te nemen. Hierbij gelden dezelfde overwegingen als bij CPE. Carbapenem resistentie is voor de humane gezondheidszorg een groter probleem dan colistine resistentie (Bonten, UMCU ; pers. comm.). Tenzij nieuwe ontwikkelingen daartoe aanleiding geven lijkt het op dit moment niet noodzakelijk specifieke maatregelen rondom colistine resistentie in te stellen. Continuering van de monitoring op minimaal het huidige niveau is een belangrijke maatregel om de risico's te beperken.

14.5.4.5 Panresistentie

Resistentie tegen alle klassen van antibiotica tegelijk komt voor in humaan pathogenen, maar blijft een zeldzaamheid (Sieswerda et al., 2020). Toch werd zelfs in het hier beschreven specifieke geval een redmiddel gevonden. De verspreiding van genen die coderen voor colistine resistentie in *E. coli* via plasmiden veroorzaakt soms panresistentie die gepaard gaat met toenemende virulentie (Falgenhauer et al., 2017). Dergelijke stammen die resistent zijn tegen alle klassen van antibiotica lijken echter voornamelijk te ontstaan in ziekenhuizen (Pecora et al., 2015). De bijdrage van selectie in de agrarische sector blijkt beperkt. Net als bij de andere vormen van bijzondere resistentie is het daarom niet noodzakelijk al van tevoren vergaande maatregelen in te stellen voor het moment dat een panresistente stam op een veehouderij wordt aangetroffen.

14.5.5 Microbiologische criteria

Er is geen aparte wet- en regelgeving voor de aanwezigheid van resistente bacteriën op levensmiddelen. Bestrijding van bovenstaande gevallen van risicovolle vormen van resistentie valt op dit moment vaak buiten een juridisch kader, omdat kwalijke resistentie geen grond is om niet-pathogene microben van de markt te verwijderen. In het geval van levensmiddelen zou dit probleem kunnen worden opgelost door microbiologische criteria op te stellen voor bacteriën met deze resistentie eigenschappen. Dan heeft het bevoegd gezag de instrumenten om te handhaven op de aanwezigheid van resistentie.

Naar verwachting gaat in de nabije toekomst whole genome sequencing (WGS) gebruikt worden als de voornaamste typeringsmethode voor micro-organismen die op levensmiddelen worden aangetroffen. De gegevens van WGS kunnen ook gebruikt worden om resistentie genen aan te tonen (Frazao et al., 2020). Wanneer de correlatie tussen de aanwezigheid van bepaalde genen en resistentie tegen specifieke antibiotica is vastgesteld, dan kan WGS ook als methode worden gebruikt om resistentie snel op te sporen en vervolgens maatregelen te nemen.

14.5.6 Verband veterinair - humaan

Er zijn veel aanwijzingen dat de resistentie die in de veehouderij wordt geselecteerd vervolgens in de humane gezondheidszorg terecht kan komen. Uit een grootschalige studie van de EFSA en ECDC blijkt dat gebruik van antimicrobiële middelen bij landbouwhuisdieren in sommige gevallen meer correleert met resistentie van humane isolaten dan gebruik van dat middel bij de mens (ECDC et al., 2017). Een interessante observatie uit het JIACRA II rapport is dat er geen correlatie is tussen tetracycline resistentie in humane *Salmonella* isolaten en humaan tetracycline gebruik, maar wel tussen resistentie in landbouwhuisdier isolaten en humane isolaten. Resistentie bij landbouwhuisdieren correleert met veterinair gebruik van tetracycline, waardoor gebruik in de landbouw correleert met humane resistentie. Een mogelijke verklaring voor deze waarneming is dat humaan gebruik van tetracycline een fractie is van het veterinair gebruik, zodat vrijwel de gehele selectiedruk voor tetracycline resistentie uit de veterinaire sector afkomstig is. Daardoor is er geen correlatie tussen tetracycline gebruik bij de mens en resistentie bij humane isolaten van indicator *E. coli*, maar wel tussen gebruik en resistentie bij dieren en resistentie bij de mens. Een onderzoek dat resistenties in verschillende landen vergeleek toonde aan dat isolaten uit menselijke feces de meeste resistentie hebben tegen antibiotica die in het land van herkomst van de donor van het feces monster zijn toegelaten voor veterinair gebruik (Forslund et al., 2013). Deze waarneming suggereert ook een verband tussen veterinair gebruik en humane resistentie.

Bovenstaande observaties vormen enkele van de vele aanwijzingen dat toepassing van antibiotica voor landbouwhuisdieren selecteert voor resistentie die uiteindelijk zijn weg vindt naar humaan pathogenen. Lang heeft het ontbroken aan een kwantitatieve schatting van de bijdrage van de veterinaire sector aan de totale resistentie die in de humane gezondheidszorg wordt aangetroffen. Pas recentelijk kon een dergelijke schatting worden gemaakt en dan alleen nog voor de combinatie *E. coli* en ESBL (extended spectrum beta-lactamase) resistentie. Rekening houdend met de tamelijk grote marges van onzekerheid lijkt het een redelijke schatting dat ongeveer een kwart van de in humane *E. coli* isolaten aangetroffen ESBL resistentie van oorsprong door gebruik voor landbouwhuisdieren is geselecteerd (Mughini-Gras et al., 2019). Een correlatie tussen veterinair gebruik en resistentie bij humane isolaten werd aangetoond voor tetracycline, maar niet voor beta-lactam gebruik bij landbouwhuisdieren en ESBL resistentie bij de mens (ECDC et al., 2017). Een verklaring daarvoor kan zijn dat een veel groter deel van de humane tetracycline resistentie afkomstig is uit de landbouw dan het kwart in het geval van de ESBL resistentie.

Het bewijs in ogenschouw nemende kan worden geconcludeerd dat een deel van de resistentie die in de landbouw wordt geselecteerd langs een of andere weg belandt in humaan pathogenen (Ter Kuile et al., 2016; ECDC et al., 2017; Mughini-Gras et al., 2019). Van alle antibiotica die over de gehele wereld worden gebruikt gaat tussen de 50 en de 80% naar landbouwhuisdieren (Cully, 2014). Het is niet mogelijk om het percentage uit te rekenen voor Nederland, omdat het humane antibiotica gebruik uitgedrukt wordt in dagelijkse doses per inwonerdag voor de ambulante zorg of per patiëntdag in ziekenhuizen en het agrarisch gebruik in tonnen per jaar (De Greeff et al., 2019; SDa, 2019). Gezien de aantallen varkens, vleeskalveren en slachtkuikens en de frequentie waarmee die voor infecties worden behandeld, zal een zelfde schatting van tussen de 50 en 80% voor de veterinaire sector vermoedelijk redelijk met de

werkelijkheid in overeenstemming zijn. Het deel van de resistentie dat bij humane isolaten wordt aangetroffen, maar van origine afkomstig is uit de landbouw, is daarentegen naar alle waarschijnlijkheid verhoudingsgewijs kleiner, maar hangt ook af van de verhouding tussen humaan en veterinair gebruik.

14.5.6.1 Vervoeding van melk met antibiotica aan kalveren

Er worden weinig antibiotica gebruikt voor infectiebestrijding bij melkvee (SDa, 2019). Wanneer ze wel worden toegepast is dat meestal voor één van de volgende twee redenen: het voorkomen of bestrijden van infecties bij het droogzetten, het tijdelijk niet melken van een koe zodat zij weer een kalf kan krijgen, of het genezen van uierinfecties. Droogzetten met behulp van antibiotica is gebruikelijk in de gehele EU. De antibiotica die daarbij gebruikt worden zijn voornamelijk penicillines, soms in combinatie met aminoglycosiden, eerste en tweede generatie cefalosporines en in sommige lidstaten zelfs derde en vierde generatie daarvan. Melk waar restanten antibiotica van de droogzet periode in zitten en melk van koeien waarvan de wachttijd na een behandeling nog niet is afgelopen mag niet worden verhandeld.

Voor de wet, Verordening EU 2009/1069 artikel 9 (c) zijn melk en biest van koeien in de wachtperiode categorie 2 materiaal. Diezelfde verordening sluit in artikel 2 (2)(e) melk en biest geproduceerd op het bedrijf waar ze worden gebruikt uit van de provisies van de verordening. De EFSA heeft in 2017 op verzoek van een EU Commissie een opinie opgesteld over het vervoederen en verwijderen van melk en biest met residuen van antibiotica. In die opinie concludeert EFSA dat het vervoederen van biest en melk met residuen van antibiotica niet is geharmoniseerd en daarom onderwerp is van nationale wetgeving. Nederland was op het moment dat de opinie werd uitgebracht de enige lidstaat die vervoederen van melk en biest van koeien in de wachtperiode verbodt. Dat is ook nu nog het geval en die situatie zou ter discussie kunnen komen te staan. Daarom wordt hieronder kort ingegaan op de EFSA opinie.

De EFSA opinie beoordeelt de risico's verbonden aan het voederen van kalveren met colostrum of melk die antibiotica bevatten, omdat de koe waarvan de melk afkomstig is daarmee werd behandeld (EFSA, 2017). Wanneer de koe kalft na de behandeling maar voordat de wachttijd voorbij is, dan kan er nog steeds een kleine hoeveelheid antibioticum in het colostrum zitten. Wanneer melk aan kalveren gevoerd wordt afkomstig van koeien die tijdens het melken worden behandeld, dan is de kans op verhoogde resistentie in de bacteriën van de mest van het kalf aanwezig, maar niet precies kwantificeerbaar. Dit risico wordt aan de mestkalversector toegeschreven en wordt daarom in de vleesketenanalyse behandeld en niet bij de zuivelketen.

Berekeningen op basis van de tijd tussen droogzet behandeling en kalveren tonen aan dat de concentraties van antibiotica in biest waarschijnlijk laag zijn (EFSA, 2017). Weinig monsters uit een onderzoek naar residuen van antibiotica in biest bevatten aantoonbare hoeveelheden of hoeveelheden boven de maximale residu limiet (EFSA, 2017). Het vervoederen van biest van koeien die zijn behandeld met aminoglycosiden of penicillines aan het begin van de droge periode veroorzaakt geen verhoging van de hoeveelheid resistente *E. coli* in de feces van het kalf (Duse et al., 2015). Het geven van melk van koeien die behandeld worden, of uit de periode direct daarna, doet dat wel (Brunton et al., 2014), maar ook de mest van de behandelde koe zal resistente bacteriën bevatten. De aanwezigheid van resistente bacteriën in de vervoederde melk of biest had geen effect op de prevalentie daarvan in de feces van de kalveren (EFSA, 2017). Het effect van het geven van biest wanneer de koe al in de wachttijd kalvde kon niet gekwantificeerd worden. Op grond hiervan kan worden geconcludeerd dat ook voor Nederland de kans op resistentieontwikkeling via het geven van biest en melk met residuen van antibiotica verwaarloosbaar is en het daarom verantwoord is toe te staan biest en melk met residuen antibiotica op het eigen bedrijf te vervoederen aan kalveren.

Tegenmaatregelen om de risico's nog verder in te dammen zijn beperkt mogelijk. Wanneer koeien om wat voor reden dan ook behandeld moeten worden met antibiotica die op de WHO lijst staan als critically important for human medicine, of op de EMA lijst van antibiotica gereserveerd voor humane toepassing, dan moet de melk daarvan niet aan kalveren worden vervoederd.² In het geval van beta-lactam

² Inmiddels is ingeregeld via Verordening 2022/1255 dat de middelen op de lijst in deze verordening niet meer veterinair mogen worden toegepast.

antibiotica is het mogelijk beta-lactamase enzymen toe te voegen aan de melk en na een inwerktijd de melk aan de kalveren te geven. Als er eenmaal resistente bacteriën in de melk zelf zitten, dan kunnen die het best met een hittebehandeling worden afgedood (EFSA, 2017).

14.6 Preventie van resistentie

De algemene doelstelling van alle bij de vleesproductie betrokken partijen is de negatieve effecten voor de humane gezondheidszorg van antibiotica gebruik bij landbouwhuisdieren te minimaliseren. Lang was de beantwoording van de vraag hoe dit doel te bereiken lastig omdat wetenschappelijk informatie ontbrak over de dosis-respons relatie, oftewel hoeveel blootstelling en welke manieren van blootstelling leidt tot hoeveel resistentie? Daarom werden principes in acht genomen, richtlijnen voor verstandig gebruik, die het gebruik van antibiotica zoveel mogelijk beperkten, in het bijzonder van antibiotica die voor de humane geneeskunde van veel belang zijn. In de afgelopen jaren is informatie over de dosis-respons relatie beschikbaar gekomen (Christaki et al., 2020) en die wordt hieronder gebruikt om adviezen te formuleren over optimale toepassing van antibiotica bij vleesproducerende dieren. Er is dus sprake van een twee sporen beleid: 1) de totale hoeveelheid van voor veterinaire doeleinden toegepaste antibiotica zo laag mogelijk houden en 2) door optimale methoden van toepassing het ontstaan en de verspreiding van resistentie voorkomen.

Om kosten-efficiënte maatregelen te kunnen voorstellen met als doel resistentie te voorkomen moeten twee factoren minimaal bij benadering bekend zijn: 1) de drijvende krachten voor ontstaan en selectie van resistentie en 2) de mate waarin de resistentie die geselecteerd is als gevolg van veterinair gebruik van antibiotica wordt overgedragen naar de humane gezondheidszorg. Wanneer patiënten geïnfecteerd zijn met een resistente bacterie is genezing lastiger en zijn er dus hogere kosten voor een behandeling. Vervolgens kunnen per mogelijke maatregel de kosten die door veehouderijen gemaakt moeten worden vergeleken worden met de te verwachten opbrengsten voor de humane geneeskunde. Op basis van nut en noodzaak kan dan de afweging gemaakt de maatregel al dan niet in te voeren. De financiële consequenties van de resistentie van humaan pathogenen is geschat bij evenredige verdeling van de EU kosten (EU, 2017, Cassini et al., 2019, Freitas et al., 2020) op bij benadering €50 miljoen per jaar voor Nederland. Als een kwart daarvan aan veterinair gebruik van antibiotica wordt toegeschreven komt dat neer op ongeveer €12,5 miljoen op jaarbasis. Veel kosten kunnen er dus niet worden bespaard. Een veel belangrijker reden is dat hierdoor in de toekomst te maken kosten door uit de hand gelopen resistentie worden vermeden, omdat maatregelen nu voorkomen dat het probleem groter wordt.

14.6.1 Preventie van antibioticagebruik

De beste manier om het ontstaan en de verspreiding van resistentie tegen te gaan is uiteraard het gebruik van antibiotica onnodig te maken. Volledig onnodig is een illusie, maar een belangrijke reductie zal kunnen worden behaald door maatregelen op de veehouderijen ter voorkoming van infecties. Dit kan door verbetering van de hygiëne, de microbiologische kwaliteit van het voer en de bedrijfsvoering in het algemeen, en ook vaccineren van dieren. Uitwisseling van bacteriën en blootstelling aan resistente pathogenen veroorzaakt verspreiding van resistentie (Collignon & McEwen, 2019). Schone stallen bevorderen diergezondheid en dierenwelzijn (Van der Meer, 2017), want vuil in de stallen leidt tot infecties, die op hun beurt de groei verminderen (Strauch, 1991). Bij melkkoeien is slechte stalhygiëne een oorzaak van mastitis (Visser et al., 2015). Een belangrijk aspect van goede stalhygiëne is daarom de afwezigheid van pathogene micro-organismen. Die kunnen niet alleen in mest, maar ook in ander diergerelateerd vuil aanwezig zijn (Doyle, 2015). Er moet een afweging worden gemaakt tussen de extra kosten door resistentieontwikkeling bij humaan pathogenen en de kosten voor veehouderijen om die te voorkomen. De kosten verbonden aan de voortdurende verwijdering van mest en ander organisch afval zijn aanzienlijk. Bij het ontwerp van nieuwe stallen zullen hygiëne en schoonmaak als belangrijke overwegingen moeten gelden. Bijvoorbeeld: afwasbare verticale oppervlakten en het vermijden van richels en niet-weggewerkte balken kunnen voorkomen dat stof zich gaat ophopen, waardoor de stal gemakkelijker schoon kan worden gehouden. Soms zal een compromis gevonden moeten worden bijvoorbeeld tussen goed schoon te maken en ruwheid om uitglijden te voorkomen. Nader onderzoek zal noodzakelijk zijn om goed onderbouwd te kunnen berekenen welke maatregelen en investeringen

voldoende winst voor de volksgezondheid opleveren om redelijkerwijze vereist te worden. Voor veehouderijen is eveneens een positief effect te verwachten van maatregelen die de gezondheid van dieren bevorderen, doordat de opbrengsten omhoog zullen gaan en de kosten voor veterinaire zorg voor de dieren omlaag.

Bij in stallen gehouden dieren worden een groot deel van de antibiotica gebruikt voor het bestrijden van luchtweginfecties. De kans op luchtweginfecties wordt vergroot door blootstelling van de longen aan pathogene microben, op zijn beurt veroorzaakt door vuile lucht en slechte ventilatie (Roland et al., 2016). Veel stallen zijn voorzien van automatische ventileersystemen. Deze systemen functioneren niet altijd zoals de eigen meetapparatuur aangeeft en goede controle op de werking is gewenst om te garanderen dat de lucht in de stallen schoon is en van goede kwaliteit (Roland et al., 2016). Op die manier worden vermijdbare luchtweginfecties voorkomen. Onderzoek dat het verband tussen luchtkwaliteit en diergezondheid kwantitatief beschrijft zal nodig zijn om criteria op te kunnen stellen voor de microbiologische kwaliteit van stallucht, zodat daarop eenduidig kan worden gehandhaafd.

De microbiologische kwaliteit van het voer heeft rechtstreeks verband met de diergezondheid (Davies et al., 2004). De verschillende *Salmonella* varianten worden vaak via het voer op een veehouderij geïntroduceerd, waarna de dieren via de mest worden herbesmet (Wilhelm et al., 2012). Op het moment van schrijven zijn er geen microbiologische criteria voor *Salmonella* in diervoeder of ander wet- en regelgeving op dit terrein. In het diervoederketen advies van BuRO van 2019 (BuRO, 2019b) is een aanbeveling opgenomen om de aanwezigheid van pathogene micro-organismen in diervoeder gericht te monitoren. Op grond van de uitkomsten van een dergelijke monitoring kan worden bepaald of microbiologische criteria naar verwachting de blootstelling aan *Salmonella* kunnen reduceren. Die reductie zal vervolgens de noodzaak tot behandelen met antibiotica en daarmee de ontwikkeling en verspreiding van resistentie verminderen. In tegenstelling tot *Salmonella* correleert de aanwezigheid van *Campylobacter* eerder met slechte hygiëne dan met besmet veevoer (Nather et al., 2009).

14.6.2 Preventie van transmissie van resistentie

De uitwisseling van resistentie genen tussen veehouderijen en de humane gezondheidszorg loopt meer via plasmiden dan via intacte bacteriën. Op welke manier en langs welke wegen de resistentie genen worden overgedragen is alleen op hoofdlijnen bekend (Mughini-Gras et al., 2019). Een aantal manieren van verspreiding zijn in kaart gebracht, zoals voedsel van dierlijke oorsprong, rechtstreeks mens-dier contact, uitrijden en verwerken van mest, door water, bodem en lucht (Huijbers et al., 2015). De rol van oppervlaktewater is door het RIVM onderzocht op verzoek van de NVWA, maar bleek van minder belang dan eerder vermoed (Pallares-Vega et al., 2019). Bodembacteriën staan bekend om hoge percentages resistentie (Walsh & Duffy, 2013) en daarom zou een uitwisselingsroute via de bodem in de lijn der verwachtingen liggen. Pogingen om de uitwisseling te verminderen stuiten op twee problemen: 1) de hierboven geschetste onduidelijkheid over de routes en manieren van overdracht en 2) het ontbreken van op overdracht gerichte wet- en regelgeving.

Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of en zo ja hoe, overdracht van resistentie van de agrarische sector naar humane ziekteverwekkers kan worden verminderd. Er zijn in theorie maatregelen denkbaar (Ter Kuile et al., 2016), maar de effectiviteit daarvan is zonder gericht onderzoek niet te voorspellen. Alles bijeengenomen is het waarschijnlijk effectiever om maatregelen te nemen op de boerderij met als doel selectie voor resistentie te voorkomen dan achteraf overdracht naar de humane gezondheidszorg te voorkomen. Wellicht dat uit nog uit te voeren onderzoek zal blijken dat zeer gerichte maatregelen wel degelijk kosten-effectief transmissie van resistentie kunnen reduceren. Met de op dit moment beschikbare kennis is het niet mogelijk een schatting te maken van de kosten en baten van denkbare maatregelen met dit doel.

Zoals eerder besproken komen in de veterinaire sector enkele ongebruikelijke en ongewenste vormen van antibiotica resistentie voor die in het bijzonder een risico voor de humane sector vormen. Voorbeelden daarvan zijn de livestock associated MRSA die tevens tetracycline resistent was en daarom bij varkens veel voorkwam, ESBL varianten die juist in veehouderijen vaak voorkomen, colistine resistentie en carbapenemase producerende micro-organismen. Veterinaire toepassing van deze

middelen is op zich niet noodzakelijk voor selectie in de landbouw, maar vindt ook plaats wanneer de genen die de resistentie veroorzaken zich op plasmiden bevinden die resistentie veroorzaken tegen voor landbouwhuisdieren toegelaten middelen en daarnaast door co-selectie ook tegen middelen die voor menselijk gebruik zijn gereserveerd. Er zijn geen bepalingen opgenomen in de huidige wet- en regelgeving die het mogelijk maken dergelijke vormen van resistentie te bestrijden met dezelfde wettelijke instrumenten als pathogene micro-organismen, zoals de STEC's en *Salmonella* en *Campylobacter* soorten. Incidenten en crises met risicovolle resistente bacteriën moeten nu iedere keer met een op ad-hoc basis geformuleerde aanpak worden bestreden.

14.6.3 Methoden voor toediening

In Nederland wordt in de kalverhouderijen verhoudingsgewijs veel antibiotica gebruikt en bij de melkkoeien juist erg weinig (Veldman et al., 2020). Eén van de redenen daarvoor is dat vleeskalveren op erg jonge leeftijd, vaak uit verschillende landen, bij elkaar worden gebracht in grote stallen, waar zij bacteriën uit de oorspronkelijk omgeving aan elkaar doorgeven (Marcato et al., 2018). Jonge kalveren hebben ook nog eens een nog niet volledig ontwikkeld immuunsysteem en zijn daarom gevoeliger voor besmettingen dan oudere dieren (Siddiqui et al., 2012). Wanneer de immunologisch gezien nog niet gerijpte kalveren bijeen worden gebracht vanaf een veelheid aan locaties lijkt een hoog antibiotica gebruik het onvermijdelijke gevolg. Doorgaans houden integraties, de bedrijven die de kalverketen organiseren, bij het voorzien van kalverhouderijen met nieuwe kalveren het all-in, all-out systeem aan. Nadat een lichter voor de slacht is afgevoerd, worden de stallen gereinigd en in een paar dagen tijd van een nieuwe groep kalveren voorzien. Op die manier worden de nieuwe kalveren niet blootgesteld aan de pathogenen van de vorige. Desondanks is kort na aankomst vaak een behandeling met antibiotica noodzakelijk omdat de dieren geregeld al een infectie hebben en vervolgens elkaar infecteren. Vermoedelijk zullen antibiotica nodig blijven zolang als het systeem van het over grote afstanden transporteren en bijeen brengen van jonge kalveren gehandhaafd blijft.

Vleesvarkens worden net als vleeskalveren ook relatief vaak behandeld met antibiotica. Jonge biggen worden vaak behandeld. Deze behandelingen zijn vrijwel altijd koppelbehandelingen waarbij alle dieren van een eenheid tegelijkertijd antibiotica toegediend krijgen. In het verleden gebeurde dat via het voer of via het drinkwater. Beide hebben aanzienlijke nadelen. Omdat in Nederland de diervoeder fabrikanten geen gemedicineerd voer met antibiotica meer maken is bij toediening via het voer topdressing de enige manier van toedienen. Topdressing heeft het grote nadeel dat de antibiotica inhomogeen in het voer terecht komen, waardoor de dosering eveneens ongelijk is verdeeld over de dieren (Alleweldt, 2010). Toediening via drinkwater kent 2 nadelen: 1) antibiotica slaan neer in de pijplijn tijdens de toediening en lossen na afloop weer op. Daardoor worden de dieren na afloop van de behandeling blootgesteld aan lage concentraties antibiotica, hetgeen een risico vormt voor resistentievorming. 2) Zieke dieren drinken minder dan gezonde dieren, waardoor de dieren die de antibiotica het minst nodig hebben de hoogste doses binnen krijgen en de ziekste dieren wellicht niet genoeg.

Zowel voor vleeskalveren als voor slachtvarkens is de beste manier van toedienen de injectie. Bij injectie krijgen alle dieren exact de juiste dosis en wordt er niet gemorst, lekken de antibiotica niet weg en blijven er geen restanten in voer of water over. Wanneer antibiotica worden geïnjecteerd in plaats van toegediend via water of voer, wordt de microbiota van de darm minder blootgesteld. Daardoor zal minder selectie van resistentie bij niet-doel bacteriën optreden en dus wordt het risico van het ontstaan en verspreiden van resistentie verminderd. Bij koppelbehandelingen van biggen kan een repeteerspuit gebruikt worden om de toediening efficiënt te laten verlopen. Deze manier van toediening wordt al toegepast en kan derhalve worden geëist voor alle varkens- en kalverhouderijen.

14.6.4 Wet- en regelgeving

De toepassing van antibiotica in de landbouw sector is gereguleerd en onderworpen aan verschillende vormen van wet- en regelgeving. Allereerst zijn er de principes van "prudent use", verstandig gebruik (Sillley & Stephan, 2017). Commission notice (2015/C 299/04) "Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine" beschrijft de richtlijnen voor verstandig gebruik. Deze hebben niet uit zichzelf de kracht van wet, maar moeten op lidstaat niveau worden geïmplementeerd. In Nederland mogen antibiotica uitsluitend door de dierenarts worden voorgeschreven. Dat voorschrijven gebeurt met

behulp van de formularia opgesteld door een werkgroep van de KNMvD. In de dagelijkse praktijk is een belangrijke rol weggelegd voor de bedrijfsgezondheidsplannen en de bedrijfsbehandelplannen. In die plannen beschrijven de veehouderij en de dierenarts de veelvoorkomende ziektes en de behandeling daarvoor. Hoewel de dierenarts zelf de diagnose moet stellen, kan de veehouder alvast de behandeling starten als het om een ziekte gaat die is beschreven in het bedrijfsbehandelplan. Veehouders mogen daarom ook antibiotica die in het behandelplan staan op voorraad hebben. De dierenarts moet vervolgens wel de antibiotica apart voorschrijven voor iedere behandeling. Dit geldt ook voor andere voorschriftplichtige diergeneesmiddelen.

Begin 2022 zijn nieuwe EU verordeningen van kracht geworden die de NVWA nieuwe en betere mogelijkheden bieden tot handhaving van de juiste toepassing van antibiotica. Verordening 2019/4 gaat over gemedicineerd diervoer en is daarmee matig relevant voor de dagelijkse praktijk in Nederland van dit moment, maar het kan niet worden uitgesloten dat in de toekomst de sector weer gemedicineerd voer zou willen gebruiken. Uiterst relevant is 2019/6 EU waarin het produceren, verhandelen en toepassen van diergeneesmiddelen wordt geregeld. In die verordeningen nemen de bepalingen over antimicrobiële middelen, de overkoepelende term voor onder andere antibiotica, een belangrijke plaats in. Over de implementatie van deze verordeningen is door BuRO een apart advies uitgebracht (BuRO, 2021). Kort gezegd leggen deze verordeningen veel van de principes van verstandig gebruik vast in de vorm van wetgeving.

Uit de overwegingen van de wetgever bij beide verordeningen blijkt duidelijk dat bescherming van de volksgezondheid tegen de gevolgen van gebruik van antibiotica voor landbouwhuisdieren een belangrijke doelstelling is. Daarbij wordt rekening gehouden met de belangen van de veehouderijen. Omdat de situatie met betrekking tot veterinair antibiotica gebruik sterk verschilt tussen de lidstaten laat de wetgever veel ruimte voor een nationale beleidsmatige invulling. Het gevolg is dat de verordeningen open normen bevatten, die door aanvullende (nationale) regelgeving of door het ontstaan van jurisprudentie moeten worden ingevuld.

De Verordeningen EU 2019/4 en 2019/6 bieden duidelijker mogelijkheden tot handhaving op preventie van antibiotica resistentie voor de NVWA dan welke tot dan toe beschikbaar waren. Een van de overwegingen is: *“Behandelingen met geneesmiddelen, in het bijzonder met antimicrobiële stoffen, mogen nooit de plaats innemen van goede praktijken op het gebied van veehouderij, bioveiligheid en beheer”*. Dat is verwoord in de bepalingen als volgt: *“Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet routinematig toegepast, noch gebruikt om slechte hygiëne, ondermaatse veehouderijpraktijken, gebrekkige verzorging of wanbeheer van landbouwbedrijven te compenseren”*. Op grond van deze bepaling kan de NVWA in principe goede hygiëne en adequate bedrijfsvoering afdwingen. Het probleem daarbij is dat termen als “slechte hygiëne” en “ondermaatse veehouderijpraktijken” niet eenduidig zijn gedefinieerd en het derhalve aan de NVWA en het Ministerie van LNV is om duidelijke handhaafbare normen op te stellen.

Bij het opstellen van implementeerbare normen staat de vraag centraal wat redelijkerwijze gevraagd kan worden aan investeringen en maatregelen op het terrein van hygiëne en bedrijfsvoering. Voor het inwerking treden van de verordeningen moesten maatregelen in de bedrijfsgezondheidsplannen worden opgenomen om handhaafbaar te zijn. Dierenartsen kunnen maatregelen opnemen in deze plannen om het gebruik van antibiotica te reduceren. De verantwoordelijkheden van de dierenartsen en de veehouders in het kader van de nieuwe wettelijke situatie moeten goed worden gedefinieerd om verwarring te voorkomen. De precieze invulling van de bedrijfsgezondheidsplannen en de bedrijfsbehandelplannen hangen af van de toestand van het specifieke bedrijf. Verwacht mag worden dat zogeheten veelgebruikers, die over een periode van meerdere jaren een beduidend grotere hoeveelheden antibiotica gebruiken dan vergelijkbare bedrijven, tot verbetering kunnen worden gedwongen. Wanneer mindere hygiëne, slechte ventilatie of mindere kwaliteit voer of een combinatie van deze en andere factoren de oorzaak zijn van verhoogd antibiotica gebruik, dan kunnen in het bedrijfsgezondheidsplan correcties worden afgedwongen. De noodzaak voor de toepassing van antibiotica vermindert wanneer veehouderijen deze parameters verbeteren. Dierenartsen die stelselmatig meer antibiotica voorschrijven dan hun vakgenoten kunnen via de tuchtcommissie tot de orde worden geroepen.

De Raad voor Dierenaangelegenheden (RdA) benadert de veterinaire toepassing van antibiotica vanuit het perspectief van het dier (Stegeman & Schakenraad, 2016). De RdA stelt dat een verdere algehele vermindering van het totale gebruik van antibiotica voor het bestrijden van infecties bij landbouw- huisdieren na de sterke reductie sinds 2007 niet langer mogelijk is zonder risico's voor diergezondheid en dierenwelzijn. Door toepassing van specifieke maatregelen kan dat in hun visie nog wel: 1) Verbeterde hygiëne op de veehouderijen waardoor infecties worden voorkomen, 2) preventie van infecties door vaccinatie en 3) optimale protocollen voor de toepassing waarbij de infectie wordt geklaard met minimaal risico voor de ontwikkeling en verspreiding van resistentie. In alle gevallen is het doel blootstelling van bacteriën aan niet-dodelijke concentraties van antibiotica te voorkomen.

Een aantal antibiotica wordt door de EMA en de Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) gereserveerd voor uitsluitend gebruik in de humane gezondheidszorg (EMA, 2019). Deze middelen mogen alleen worden toegepast bij dieren als een gevoeligheidsbepaling heeft aangetoond dat het de enige nog werkzame antibiotica zijn om de infectie te bestrijden.³ De EMA lijst is afgeleid van de WHO lijst van "highest priority critically important antimicrobials" voor de humane geneeskunde (Collignon et al., 2016). In Nederland is het gebruik van middelen van de EMA lijst voor diersoorten van de roodvleesketen minder dan 0,5% van het totale gebruik. De huidige EMA lijst beperkt het gebruik van quinolonen, derde generatie en hoger cefalosporinen, macroliden, ketoliden, glycopeptiden en polymyxines als diergeneesmiddel. Sommige middelen van deze klassen zijn echter expliciet voorbehouden voor veterinair gebruik.

Formularia worden door de werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB) van de KNMvD opgesteld op basis van de geldende wetenschappelijke inzichten. Het doel van formularia is een goede zorg voor het dier te waarborgen bij minimale ontwikkeling van resistentie. In de formularia worden antibiotica in eerste, tweede en derde keus middelen ingedeeld. In het bedrijfsbehandelplan worden in principe eerste keus middelen opgenomen omdat die goed werken en slechts een beperkt risico voor de opbouw van resistentie vormen. Tweede keus middelen kunnen alleen worden toegepast wanneer sprake is van onderbouwde noodzaak. Bij uitzondering kunnen deze worden opgenomen in een bedrijfsbehandelplan. Middelen die van cruciaal belang zijn voor de humane gezondheidszorg zijn automatisch derde keus. Alleen wanneer een microbiologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling aantoont dat er geen alternatieven zijn, kunnen ze voor individuele dieren worden gebruikt. Naleving van de formularia is op een indirecte manier in de wetgeving opgenomen en wordt door de NVWA gehandhaafd. De dierenarts blijft verantwoordelijk voor de juiste opvolging van wet- en regelgeving en het is niet toegestaan af te wijken, ook niet als de dierenarts op grond van zijn vakkennis een andere behandeling zou willen voorschrijven. Er is op dit moment geen mogelijkheid van de wet- en regelgeving af te wijken, zelfs niet met een gedegen onderbouwing.

Verordening 2019/6 EU stimuleert harmonisatie van de toelating van diergeneesmiddelen en dus ook de specificaties, dosering en duur van de therapie. Wellicht dat in dit kader de behandelingsprotocollen kunnen worden bijgesteld met als beginsel kort behandelen met een hoge dosis zodat ontwikkeling en verspreiding van resistentie zoveel mogelijk worden beperkt (Ter Kuile et al., 2016; Llewelyn et al., 2017). Een probleem daarbij is dat bij grotere koppels de verspreiding van infecties uitgesmeerd kan zijn in de tijd (Stacey et al., 2007). De dierenarts zal van geval tot geval moeten bezien wat de best mogelijke behandeling is en daarbij diergezondheid en preventie van resistentie beide als overwegingen meewegen (BuRO, 2019a) en een eventueel gebrek aan werkzaamheid als gevolg van sub-dosering in een bestaand behandelingschema melden. Lage niveaus van resistentie zijn ook in het belang van de veehouderij, omdat infecties met resistente pathogenen lastiger te behandelen zijn dan die met de gevoelige varianten daarvan. Vrijheid voor de dierenarts om op goed onderbouwde wijze de behandeling aan te passen lijkt daarom niet alleen wetenschappelijk wenselijk maar ook om deze redenen risicobeperkend, mits dit niet wordt misbruikt om de wachttijd te omzeilen.

Artikel 105 lid 6 van EU 2019/6 bepaalt: *De voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddelen wordt beperkt tot de hoeveelheid die voor de betrokken behandeling of therapie noodzakelijk is.* Een in de praktijk veel voorkomend

³ Inmiddels is ingeregeld via Verordening 2022/1255 dat de middelen op de lijst in deze verordening niet meer veterinair mogen worden toegepast

probleem is dat antibiotica in grote verpakkingen worden afgeleverd. De geleverde hoeveelheid is dan niet in overeenstemming met de benodigde doses en er blijft een restant over. Afvoer van dergelijke restanten op een verantwoorde en geborgde manier is praktisch gezien vrijwel onhaalbaar. De inzameling en verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen om de risico's voor gezondheid van mensen, dieren en het milieu te beheersen worden in de overwegingen van Verordening EU 2019/6 expliciet vermeld. In werkelijkheid is het moeilijk uitvoerbaar de restanten terug te nemen vanwege het gevaar dat via geopende verpakkingen pathogene micro-organismen een volgend bedrijf besmetten. Vernietiging op een verantwoorde manier is net zo goed ingewikkeld omdat de controle daarop vrijwel onuitvoerbaar is en er op die manier antibiotica buiten het toezicht kunnen geraken. Wanneer de ongebruikte antibiotica op het bedrijf achter blijven zou de dierenarts een administratie moeten bijhouden van hoeveel antibiotica zich op welk bedrijf bevinden. Bij een volgende infectie moet dan min of meer automatisch hetzelfde middel worden voorgeschreven. De wetgever lijkt te hulp te komen met de bepaling dat *“De voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddelen wordt beperkt tot de hoeveelheid die voor de betrokken behandeling of therapie noodzakelijk is.”* Dat kan worden geïnterpreteerd als een gebod de juiste hoeveelheid af te leveren. Wellicht is het mogelijk met de producenten van veterinaire antibiotica overeen te komen dat zij ook in kleinere verpakkingen gaan leveren. Dan kan exact de juiste hoeveelheid worden afgeleverd en ontstaat het probleem van de restanten niet.

14.7 Referenties

- Alleweldt F, 2010. Evaluation of the EU Legislative Framework in the Field of Medicated Feed. Brussels, 188 pp.
- Aminov RI, 2009. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol*, 11 (12), 2970-2988. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x>
- Andersson DI & Hughes D, 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*, 12 (7), 465-478. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>
- Berdy J, 2012. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J Antibiot (Tokyo)*, 65 (8), 441. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1038/ja.2012.54>
- Blaak H, Kemper MA, Mannoensingh R, de Rijk SE, Schijven JF, Schmitt H & de Roda Husman AM, 2019. De invloed van landbouwactiviteiten op bijzonder resistente bacteriën in oppervlaktewater: ESBL en AmpC-producerende *E. coli*. RIVM, Bilthoven, 60 pp. Beschikbaar online: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0152.pdf>
- Brunton LA, Reeves HE, Snow LC & Jones JR, 2014. A longitudinal field trial assessing the impact of feeding waste milk containing antibiotic residues on the prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* in calves. *Prev Vet Med*, 117 (2), 403-412. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.08.005>
- BuRO, 2019a. Advies van BuRO over de risico's van verkort toedienen antibiotica aan slachtkuikens Utrecht, 7 pp. Beschikbaar online: <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/pluimvee/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-de-risico%E2%80%99s-van-verkort-toedienen-antibiotica-aan-slachtkuikens>
- BuRO, 2019b. Advies van BuRO over de risico's van de voedergewassen- en diervoederketen Utrecht, 21 pp. Beschikbaar online: <https://www.nvwa.nl/documenten/dier/diervoeder/diervoeder/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-de-risico%E2%80%99s-van-de-voedergewassen--en-diervoederketen>
- BuRO, 2021. Advies van BuRO over invoeren van EU-wetgeving die gebruik van antibiotica in veehouderij moet reguleren. Utrecht, 25 pp. Beschikbaar online: <https://www.nvwa.nl/documenten/dier/diergeneesmiddel/antibiotica/veehouderij/advies-van-buro-over-invoeren-van-eu-wetgeving-die-gebruik-van-antibiotica-in-veehouderij-moet-reguleren>
- Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL & Burden of AMRCG, 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*, 19 (1), 56-66. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

- Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd SE, Atun R, Barlow J, Holmes AH, Johnson A & Robotham JV, 2018. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 18 (12), e368-e378. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2)
- Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D & Horng H, 2019. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *J Glob Infect Dis*, 11 (1), 36-42. Beschikbaar online: https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_110_18
- Christaki E, Marcou M & Tofarides A, 2020. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*, 88 (1), 26-40. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
- Collignon PJ, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A, World Health Organization Advisory Group BMoISoAR, Agerso Y, Andremont A, Collignon P, Conly J, Dang Ninh T, Donado-Godoy P, Fedorka-Cray P, Fernandez H, Galas M, Irwin R, Karp B, Matar G, McDermott P, McEwen S, Mitema E, Reid-Smith R, Scott HM, Singh R, DeWaal CS, Stelling J, Toleman M, Watanabe H & Woo GJ, 2016. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production. *Clin Infect Dis*, 63 (8), 1087-1093. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>
- Collignon PJ & McEwen SA, 2019. One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. *Trop Med Infect Dis*, 4 (1). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022>
- Cully M, 2014. Public health: The politics of antibiotics. *Nature*, 509 (7498), S16-17. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1038/509S16a>
- Darphorn TS, Bel K, Koenders-van Sint Anneland BB, Brul S & Ter Kuile BH, 2021. Antibiotic resistance plasmid composition and architecture in *Escherichia coli* isolates from meat. *Sci Rep*, 11 (1), 2136. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81683-w>
- Davies J & Davies D, 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 74 (3), 417-433. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Davies PR, Scott Hurd H, Funk JA, Fedorka-Cray PJ & Jones FT, 2004. The role of contaminated feed in the epidemiology and control of *Salmonella enterica* in pork production. *Foodborne Pathog Dis*, 1 (4), 202-215. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1089/fpd.2004.1.202>
- De Greeff SC, Mouton JW, Schoffelen AF & Verduin CM, 2019. NethMap 2019: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. 166 pp. Beschikbaar online: <https://www.rivm.nl/documenten/nethmap-2019>
- Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, van Essen-Zandbergen A, Smith H & Mevius D, 2013. Extended-spectrum-beta-lactamase- and AmpC-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *J Antimicrob Chemother*, 68 (1), 60-67. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/jac/dks349>
- Doyle ME, 2015. Multidrug-resistant pathogens in the food supply. *Foodborne Pathog Dis*, 12 (4), 261-279. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1865>
- Dunachie SJ, Day NP & Dolecek C, 2020. The challenges of estimating the human global burden of disease of antimicrobial resistant bacteria. *Curr Opin Microbiol*, 57, 95-101. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.09.013>
- Durso LM & Cook KL, 2014. Impacts of antibiotic use in agriculture: what are the benefits and risks? *Curr Opin Microbiol*, 19, 37-44. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.019>
- Duse A, Waller KP, Emanuelson U, Unnerstad HE, Persson Y & Bengtsson B, 2015. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* in feces from preweaned dairy calves and postpartum dairy cows. *J Dairy Sci*, 98 (9), 6387-6398. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9453>
- ECDC, EFSA & EMA, 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal*, 15 (7), 135. Beschikbaar online: <https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2017.4872>
- EFSA, 2017. Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. *EFSA Journal*, 15 (1), 101. Beschikbaar online: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4665>

- EFSA, 2022. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020. *EFSA Journal*, 20 (3). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>
- EFSA & ECDC, 2020. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. *EFSA Journal*, 18 (3), 166. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6007>
- EMA, 2019. Categorisation of antibiotics in the European Union Amsterdam 73 pp. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
- EU, 2017. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) [Webpagina]. Beschikbaar online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf
- Falgenhauer L, Ghosh H, Doijad S, Yao Y, Bunk B, Sproer C, Kaase M, Hilker R, Overmann J, Imirzalioglu C & Chakraborty T, 2017. Genome Analysis of the Carbapenem- and Colistin-Resistant *Escherichia coli* Isolate NRZ14408 Reveals Horizontal Gene Transfer Pathways towards Panresistance and Enhanced Virulence. *Antimicrob Agents Chemother*, 61 (4). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/AAC.02359-16>
- Feng Y, Hodiament CJ, van Hest RM, Brul S, Schultsz C & Ter Kuile BH, 2016. Development of Antibiotic Resistance during Simulated Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in Chemostats. *PLoS One*, 11 (2), e0149310. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149310>
- Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A & Bork P, 2013. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res*, 23 (7), 1163–1169. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1101/gr.155465.113>
- Frazao MR, Cao G, Medeiros MIC, Duque SDS, Allard MW & Falcao JP, 2020. Antimicrobial Resistance Profiles and Phylogenetic Analysis of *Campylobacter jejuni* Strains Isolated in Brazil by Whole Genome Sequencing. *Microb Drug Resist*. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0184>
- Freitas AR, Karpinski TM & Li B, 2020. Editorial: Antimicrobials and Anticancers of Bacterial Origins. *Front Microbiol*, 11, 842. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00842>
- Geenen PL, Graat EA, Haenen A, Hengeveld PD, Van Hoek AH, Huijsdens XW, Kappert CC, Lammers GA, Van Duijkeren E & Van De Giessen AW, 2013. Prevalence of livestock-associated MRSA on Dutch broiler farms and in people living and/or working on these farms. *Epidemiol Infect*, 141 (5), 1099–1108. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1017/S0950268812001616>
- Gharaibeh MH & Shatnawi SQ, 2019. An overview of colistin resistance, mobilized colistin resistance genes dissemination, global responses, and the alternatives to colistin: A review. *Vet World*, 12 (11), 1735–1746. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1735-1746>
- Guerra B, Fischer J & Helmuth R, 2014. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol*, 171 (3-4), 290–297. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.02.001>
- Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D & Andersson DI, 2011. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*, 7 (7), e1002158. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002158>
- Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, Lester CH, Skovgaard Skytte TS, Hansen F, Olsen SS, Mordhorst H, Skov RL, Aarestrup FM & Agerso Y, 2014. Characterization of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*, 69 (10), 2650–2657. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/jac/dku180>
- Handel N, Otte S, Jonker M, Brul S & ter Kuile BH, 2015. Factors that affect transfer of the IncI1 beta-lactam resistance plasmid pESBL-283 between *E. coli* strains. *PLoS One*, 10 (4), e0123039. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123039>
- Handel N, Schuurmans JM, Brul S & Ter Kuile BH, 2013. Compensation of the Metabolic Costs of Antibiotic Resistance by Physiological Adaptation in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 57 (8), 3752–3762. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/AAC.02096-12>
- Handel N, Schuurmans JM, Feng Y, Brul S & Ter Kuile BH, 2014. Interaction between Mutations and Regulation of Gene Expression during Development of De Novo Antibiotic Resistance.

- Antimicrob Agents Chemother, 58 (8), 4371-4379. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/AAC.02892-14>
- Heederik DJJ, 2020. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2019. Autoriteit Diergeneesmiddelen Utrecht 36 pp. Beschikbaar online: [https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeneesmiddelen/userfiles/sda%20jaarrapporten%20ab-gebruik/ab-rapport-2019/sda-rapport-het-gebruik-van-antibiotica-bij-lhd-in-2019-\(1\).pdf](https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeneesmiddelen/userfiles/sda%20jaarrapporten%20ab-gebruik/ab-rapport-2019/sda-rapport-het-gebruik-van-antibiotica-bij-lhd-in-2019-(1).pdf)
- Heederik DJJ, van Geijlswijk IM, Mouton JW & Wagenaar JA, 2019. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2018. Stichting Autoriteit Diergeneesmiddelen, Utrecht, 97 pp.
- Hoeksema M, Jonker MJ, Bel K, Brul S & Ter Kuile BH, 2018. Genome rearrangements in *Escherichia coli* during de novo acquisition of resistance to a single antibiotic or two antibiotics successively. BMC Genomics, 19 (1), 973. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-5353-y>
- Hoeksema M, Jonker MJ, Brul S & Ter Kuile BH, 2019. Effects of a previously selected antibiotic resistance on mutations acquired during development of a second resistance in *Escherichia coli*. BMC Genomics, 20 (1), 284. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5648-7>
- Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ & Piddock LJ, 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet, 387 (10014), 176-187. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
- Huebner C, Flessa S & Huebner NO, 2019. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. J Hosp Infect, 102 (4), 369-376. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.002>
- Hughes D, 2014. Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs. IUBMB Life, 66 (8), 521-529. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1002/iub.1278>
- Huijbers PM, Blaak H, de Jong MC, Graat EA, Vandenbroucke-Grauls CM & de Roda Husman AM, 2015. Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. Environ Sci Technol, 49 (20), 11993-12004. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02566>
- Irrgang A, Tenhagen BA, Pauly N, Schmogger S, Kaesbohrer A & Hammerl JA, 2019. Characterization of VIM-1-Producing *E. coli* Isolated From a German Fattening Pig Farm by an Improved Isolation Procedure. Front Microbiol, 10, 2256. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02256>
- Kock R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, Schwarz S & Jurke A, 2018. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. Clin Microbiol Infect, 24 (12), 1241-1250. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.004>
- Lhermie G, Tauer LW & Grohn YT, 2018a. An assessment of the economic costs to the U.S. dairy market of antimicrobial use restrictions. Prev Vet Med, 160, 63-67. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.09.028>
- Lhermie G, Tauer LW & Grohn YT, 2018b. The farm cost of decreasing antimicrobial use in dairy production. PLoS One, 13 (3), e0194832. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194832>
- Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin C, Gorton C, Paul J, Peto TEA, Yardley L, Hopkins S & Walker AS, 2017. The antibiotic course has had its day. BMJ, 358, j3418. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1136/bmj.j3418>
- Logan LK & Weinstein RA, 2017. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis, 215 (suppl_1), S28-S36. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>
- Madec JY, Haenni M, Nordmann P & Poirel L, 2017. Extended-spectrum beta-lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? Clin Microbiol Infect, 23 (11), 826-833. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.013>
- Marcato F, van den Brand H, Kemp B & van Reenen K, 2018. Evaluating Potential Biomarkers of Health and Performance in Veal Calves. Front Vet Sci, 5, 133. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00133>
- Mughini-Gras L, Dorado-Garcia A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, Bootsma MCJ, Schmitt H, Hald T, Evers EG, de Koeijer A, van Pelt W, Franz E, Mevius DJ, Heederik DJJ & Consortium EA, 2019. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing beta-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling

- study. *Lancet Planet Health*, 3 (8), e357-e369. Beschikbaar online: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30130-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30130-5)
- Nather G, Alter T, Martin A & Ellerbroek L, 2009. Analysis of risk factors for *Campylobacter* species infection in broiler flocks. *Poult Sci*, 88 (6), 1299-1305. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3382/ps.2008-00389>
- Pallares-Vega R, Blaak H, van der Plaats R, de Roda Husman AM, Hernandez Leal L, van Loosdrecht MCM, Weissbrodt DG & Schmitt H, 2019. Determinants of presence and removal of antibiotic resistance genes during WWTP treatment: A cross-sectional study. *Water Res*, 161, 319-328. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.05.100>
- Pana ZD & Zaoutis T, 2018. Treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLs) infections: what have we learned until now? *F1000Res*, 7. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.12688/f1000research.14822.1>
- Partridge SR, Kwong SM, Firth N & Jensen SO, 2018. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*, 31 (4). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- Paterson GK, 2020. Low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 and *mecC* MRSA among human isolates in North-West England. *J Appl Microbiol*, 128 (6), 1785-1792. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/jam.14578>
- Pecora ND, Li N, Allard M, Li C, Albano E, Delaney M, Dubois A, Onderdonk AB & Bry L, 2015. Genomically Informed Surveillance for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in a Health Care System. *mBio*, 6 (4), e01030. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/mBio.01030-15>
- Pormohammad A, Nasiri MJ & Azimi T, 2019. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist*, 12, 1181-1197. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2147/IDR.S201324>
- Pulss S, Semmler T, Prenger-Berninghoff E, Bauerfeind R & Ewers C, 2017. First report of an *Escherichia coli* strain from swine carrying an OXA-181 carbapenemase and the colistin resistance determinant MCR-1. *Int J Antimicrob Agents*, 50 (2), 232-236. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.014>
- Queenan K, Hasler B & Rushton J, 2016. A One Health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? *Int J Antimicrob Agents*, 48 (4), 422-427. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014>
- Roland L, Drillich M, Klein-Jobstl D & Iwersen M, 2016. Invited review: Influence of climatic conditions on the development, performance, and health of calves. *J Dairy Sci*, 99 (4), 2438-2452. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9901>
- Schuermans JM, Nuri Hayali AS, Koenders BB & ter Kuile BH, 2009. Variations in MIC value caused by differences in experimental protocol. *J Microbiol Methods*, 79 (1), 44-47. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2009.07.017>
- Schuermans JM, van Hijum SA, Piet JR, Handel N, Smelt J, Brul S & ter Kuile BH, 2014. Effect of growth rate and selection pressure on rates of transfer of an antibiotic resistance plasmid between *E. coli* strains. *Plasmid*, 72, 1-8. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2014.01.002>
- SDa, 2019. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2018.
- Siddiqui N, Price S & Hope J, 2012. BCG vaccination of neonatal calves: potential roles for innate immune cells in the induction of protective immunity. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 35 (3), 219-226. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.11.003>
- Sieber RN, Skov RL, Nielsen J, Schulz J, Price LB, Aarestrup FM, Larsen AR, Stegger M & Larsen J, 2018. Drivers and Dynamics of Methicillin-Resistant Livestock-Associated *Staphylococcus aureus* CC398 in Pigs and Humans in Denmark. *mBio*, 9 (6). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/mBio.02142-18>
- Sieswerda E, van den Brand M, van den Berg RB, Strater J, Schouls L, van Dijk K & Budding AE, 2020. Successful rescue treatment of sepsis due to a pandrug-resistant, NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* using aztreonam powder for nebulizer solution as intravenous therapy in combination with ceftazidime/avibactam. *J Antimicrob Chemother*, 75 (3), 773-775. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz495>
- Silley P & Stephan B, 2017. Prudent use and regulatory guidelines for veterinary antibiotics-politics or science? *J Appl Microbiol*, 123 (6), 1373-1380. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1111/jam.13553>

- Somboro AM, Osei Sekyere J, Amoako DG, Essack SY & Bester LA, 2018. Diversity and Proliferation of Metallo-beta-Lactamases: a Clarion Call for Clinically Effective Metallo-beta-Lactamase Inhibitors. *Appl Environ Microbiol*, 84 (18). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1128/AEM.00698-18>
- Stacey KF, Parsons DJ, Christiansen KH & Burton CH, 2007. Assessing the effect of interventions on the risk of cattle and sheep carrying *Escherichia coli* O157:H7 to the abattoir using a stochastic model. *Prev Vet Med*, 79 (1), 32-45. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.11.007>
- Stegeman JA & Schakenraad MHW, 2016. Antibioticabeleid in de Dierhouderij 59 pp. Beschikbaar online: <https://edepot.wur.nl/375805>
- Stepanenko AA & Heng HH, 2017. Transient and stable vector transfection: Pitfalls, off-target effects, artifacts. *Mutat Res*, 773, 91-103. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.05.002>
- Strauch D, 1991. Survival of pathogenic micro-organisms and parasites in excreta, manure and sewage sludge. *Rev Sci Tech*, 10 (3), 813-846. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.20506/rst.10.3.565>
- Ter Kuile BH, Kraupner N & Brul S, 2016. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. *FEMS Microbiol Lett*, 363 (19). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw210>
- Van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, Scharringa J, de Greeff SC, Schurch AC, Mughini-Gras L, Bonten MJM & Fluit AC, 2019. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Euro Surveill*, 24 (41). Beschikbaar online: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1800594>
- Van der Horst MA, Schuurmans JM, Smid MC, Koenders BB & Ter Kuile BH, 2011. De Novo Acquisition of Resistance to Three Antibiotics by *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist*, 17 (2), 141-147. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0101>
- Van der Meer Y, 2017. Nutrition of pigs kept under low and high sanitary conditions : effects on amino acid and energy metabolism and damaging behaviour. WUR Wageningen 182 pp. Beschikbaar online: <https://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/523667>
- Van Duin D & Doi Y, 2017. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*, 8 (4), 460-469. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>
- Veldman KT, Mevius DJ, Wit B, Van Pelt W, Franz E & Heederik D, 2019. MARAN 2019 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2018. Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, 82 pp.
- Veldman KT, Wit B, Franz E & Heederik D, 2021. MARAN 2021 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2020. Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, 74 pp.
- Veldman KT, Wit B, Franz E, Wullings B, Heederik D & Mevius DJ, 2020. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2019. *Bioveterinary Research (WBVR)* Lelystad 80 pp. Beschikbaar online: https://www.wur.nl/upload_mm/6/5/b/8dof6f3f-860a-44d3-ac05-115b2b1e64e8_Nethmap-Maran%202020.pdf
- Visser K, Rommers J, Ipema B, Verkaik J, Gerritzen M & Van Reenen K, 2015. Risicoanalyse dierenwelzijn zuivelketen 78 pp. Beschikbaar online: <https://doi.org/https://edepot.wur.nl/430035>
- Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C & Wulf M, 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*, 11 (12), 1965-1966. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428>
- Walsh F & Duffy B, 2013. The culturable soil antibiotic resistome: a community of multi-drug resistant bacteria. *PLoS One*, 8 (6), e65567. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065567>
- Wang Y, Zhang R, Li J, Wu Z, Yin W, Schwarz S, Tyrrell JM, Zheng Y, Wang S, Shen Z, Liu Z, Liu J, Lei L, Li M, Zhang Q, Wu C, Zhang Q, Wu Y, Walsh TR & Shen J, 2017. Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nat Microbiol*, 2, 16260. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.260>
- Wilhelm B, Rajic A, Parker S, Waddell L, Sanchez J, Fazil A, Wilkins W & McEwen SA, 2012. Assessment of the efficacy and quality of evidence for five on-farm interventions for *Salmonella* reduction in grow-finish swine: a systematic review and meta-analysis. *Prev Vet Med*, 107 (1-2), 1-20. Beschikbaar online: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.07.011>