

Gezondheidsraad

Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
Aan de staatssecretaris van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie

Onderwerp : Aanbieding advies *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*

Uw kenmerk : PG/CI-3009915

Ons kenmerk : I-509/10/KG/db/868-B

Bijlagen : 1

Datum : 31 augustus 2011

Geachte minister en staatssecretaris,

Graag bied ik u hierbij het advies *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen* aan, gehoord de Beraadsgroep Infectie en immuniteit. Het is opgesteld naar aanleiding van een adviesaanvraag van de toenmalige ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, door een speciaal ingestelde commissie onder mijn voorzitterschap.

De commissie heeft het probleem van de antibioticaresistentie toegespitst op een 'top drie' van bacteriën, die op dit moment de grootste problemen geven voor de volksgezondheid en waaraan het gebruik van antibiotica in de dierhouderij (mede) debet lijkt te zijn. Op basis daarvan heeft de commissie beoordeeld waar de al getroffen maatregelen voldoen en waar aanvullend beleid nodig is. Bij dat laatste maakt de commissie onderscheid tussen aanbevelingen tot maatregelen om de al opgetreden problemen een halt toe te roepen en aanbevelingen tot maatregelen uit voorzorg, om tegen te gaan dat er in de toekomst nieuwe problemen bij de behandeling van mensen ontstaan. Een deel van de maatregelen die de commissie voorstelt kunnen op korte termijn worden genomen en zullen relatief snel tot resultaat leiden, terwijl bij andere dat (uiteindelijke) resultaat langer op zich zal laten wachten. De commissie adviseert wel om ook met deze maatregelen op zo kort mogelijke termijn te starten.

Nederland kent internationaal gezien een uitstekende reputatie wat betreft het antibioticagebruik bij mensen. Het streven moet naar mijn mening zijn dat een dergelijke reputatie ook gaat gelden voor de dierhouderij. Omdat er in de maatschappij – en niet in het minst in de sector zelf (veehouders en dierenartsen) – het besef ontstaat dat het antibioticumgebruik in

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 88
E-mail: k.groeneveld@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding advies *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*

Ons kenmerk : I-509/10/KG/db/868-B

Pagina : 2

Datum : 31 augustus 2011

de dierhouderij moet worden verminderd, lijkt het mij een goed moment om de door de commissie voorgestelde stappen te zetten. Dat kan naar de mening van de commissie het beste als sector én overheid gezamenlijk de verantwoordelijkheid voor die vermindering nemen.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers
voorzitter

Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de staatssecretaris van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie

Nr. 2011/16, Den Haag, 31 augustus 2011

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/16.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Antibiotics in food animal production and resistant bacteria in humans. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/16.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-851-2

Inhoud

Samenvatting 11

Executive summary 15

- 1 Inleiding 19
- 1.1 Een korte terugblik 19
- 1.2 Adviesaanvraag en commissie 20
- 1.3 Reikwijdte van het advies 21
- 1.4 Werkwijze van de commissie en opzet van het advies 21
-

- 2 Antibioticaresistentie 23
- 2.1 Het verschijnsel resistentie 23
- 2.2 Verspreiding 24
- 2.3 Antibioticagebruik in de dierhouderij en ontwikkeling van resistentie 24
-

- 3 Een top drie van resistente bacteriën 27
- 3.1 Resistente enterococci 27
- 3.2 Methicillineresistente *Staphylococcus aureus* 28
- 3.3 Extended Spectrum Bèta-Lactamase producerende bacteriën 29
- 3.4 Conclusie 31
-

4	Aanbevelingen	33
4.1	Maatregelen gericht op de ‘top drie’	34
4.2	Algemene maatregelen ter vermindering en restrictie van het antibioticagebruik	36
4.3	Maatregelen ter vermeerdering van kennis en inzicht	37
4.4	Kanttekeningen	39

5	De adviesaanvraag beantwoord	41
5.1	Risico’s	41
5.2	Transmissie	42
5.3	Veterinaire bron	42
5.4	Tot slot	43

Literatuur 45

	Bijlagen	51
A	De adviesaanvraag	53
B	De commissie	55

Samenvatting

Bij bacteriën neemt de resistentie tegen antibiotica toe. Het aantal bruikbare middelen neemt daardoor af, terwijl er tegelijkertijd op korte termijn geen nieuwe middelen te verwachten zijn. De behandeling van bepaalde infecties bij mensen wordt hierdoor bemoeilijkt. De omvang van het probleem is dermate groot dat de Wereldgezondheidsorganisatie in 2011 de antibioticaresistentie tot thema van de jaarlijkse *World Health Day* maakte.

In de discussie over de ontwikkeling van resistentie speelt het omvangrijke gebruik van antibiotica in de dierhouderij – de sector die de voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong produceert – een belangrijke rol. Omdat resistente bacteriën kunnen worden overgedragen van dier naar mens draagt het gebruik van antibiotica bij de behandeling van dieren bij aan het probleem. In 2010 hebben de toenmalige ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) de Gezondheidsraad gevraagd wat er bekend is over de bijdrage van veeteeltgerelateerd antibioticagebruik aan de aanwezigheid van resistente bacteriën bij mensen en welke maatregelen die bijdrage kunnen terugdringen. Om deze adviesvragen te beantwoorden heeft de raad een commissie ingesteld.

Top drie van resistente bacteriën

Volgens de commissie zijn er drie groepen resistente bacteriën die het grootste probleem vormen voor de volksgezondheid én waarbij zorg bestaat over een

mogelijk oorzakelijk verband met het antibioticagebruik in de dierhouderij. Dat zijn de vancomycineresistente enterococci (VRE), de methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en de Extended Spectrum Bèta-Lactamase (ESBL) producerende bacteriën. De problemen met VRE en MRSA spelen vooral binnen ziekenhuizen en worden onder controle gehouden met een programma van intensieve infectieziektebestrijding, bij MRSA betiteld als *search and destroy*-beleid (opsporing van dragers, isolatie van de patiënt en uitroeiing van het dragerschap). Het verband tussen antibioticagebruik in de veehouderij en het optreden van VRE in ziekenhuizen is niet zo duidelijk als jaren geleden werd gedacht. De veegerelateerde MRSA is in ziekenhuizen nog goed te controleren, maar lijkt nu ook in de algemene bevolking voor te komen. Het grootste probleem zijn de ESBL-producerende bacteriën. Deze bacteriën rukken snel op en beperken zich niet alleen tot de ziekenhuizen maar komen ook daarbuiten voor, vooral als veroorzaker van slecht behandelbare urineweginfecties. Hoewel niet exact is vast te stellen hoe groot de bijdrage is die de dierhouderij levert aan de verspreiding van resistentie door ESBL, vormen de ESBL-producerende bacteriën volgens de commissie op dit moment en in de nabije toekomst vanuit de dierhouderij het grootste microbiële risico voor de volksgezondheid.

Aanbevelingen

De overheid en de sector hebben afspraken gemaakt om het antibioticagebruik in de dierhouderij te verminderen en zo de risico's van resistentieontwikkeling te beteugelen. De commissie juicht deze ontwikkeling toe. Er zijn naar haar mening echter aanvullende maatregelen nodig, soms om de al opgetreden problemen een halt toe te roepen (zoals bij de ESBL-producerende bacteriën), soms uit voorzorg, om tegen te gaan dat er in de toekomst nieuwe problemen bij de behandeling van mensen ontstaan. De commissie maakt daarbij onderscheid tussen maatregelen die op korte termijn genomen kunnen worden en relatief snel tot resultaat kunnen leiden en maatregelen waarbij dat (uiteindelijke) resultaat langer op zich zal laten wachten.

Aanvullende maatregelen tegen ESBL

De commissie beveelt aan om de antibiotica die nu als laatste middel ingezet worden om infecties door ESBL-producerende bacteriën bij mensen te bestrijden (de zogeheten *last resort*-middelen) voor die behandeling te reserveren. Op korte termijn stelt de commissie daarom voor tigecycline niet toe te laten op de veterinaire markt en het gebruik van antibiotica uit de groep van de carbapenems voor

diergeneeskundige toepassing te ontmoedigen, door het aanscherpen van de zogeheten cascaderегeling. Op langere termijn moet een alternatief gevonden worden voor gebruik van colistine in de diergeneeskunde. Een verbod op korte termijn is niet haalbaar, omdat colistine het middel van eerste keus is bij de behandeling van bepaalde dierziekten.

De tweede aanbeveling ten aanzien van de ESBL-producerende bacteriën betreft het op korte termijn verbieden van het gebruik van cefalosporinen van de derde en vierde generatie bij de groepsgewijze behandeling van dieren (de zogeheten koppelbehandeling). Er zijn namelijk aanwijzingen dat de inzet van deze middelen bij koppelbehandeling het ontstaan van ESBL-producerende bacteriën heeft bevorderd. Daarnaast beveelt de commissie aan om het gebruik van derde en vierde generatie cefalosporinen te verbieden bij het zogeheten droogzetten van koeien (het stoppen van de melkafgifte). Om de resistentie daadwerkelijk terug te dringen zouden op langere termijn alle β -lactam-antibiotica voor preventief en systematisch gebruik in de dierhouderij moeten worden uitgesloten. Therapeutisch gebruik voor individuele dieren op basis van goede diagnostiek zal in uitzonderingsgevallen mogelijk moeten blijven. Wel zal dan strikt de hand moeten worden gehouden aan de richtlijnen die de professie hiervoor ontwikkelt. Gebeurt dat niet, dan komt naar het oordeel van de commissie een algemeen verbod in aanmerking.

Beperken van het gebruik van antibiotica in dierhouderij

De kans op antibioticaresistentie groeit naarmate er meer en vaker antibiotica worden gebruikt in de dierhouderij. Vanwege het risico voor de volksgezondheid en uit voorzorg beveelt de commissie daarom aan om op korte termijn alle nieuwe antibiotica, evenals bestaande antibiotica die nog niet of niet meer in de diergeneeskunde worden toegepast, in eerste instantie voor gebruik bij mensen te reserveren. De commissie rekent daartoe naast het al in het kader van de ESBL-producerende bacteriën genoemde tigecycline verschillende glycopeptiden (onder meer vancomycine), daptomycine, oxazolidinonen (linezolid) en mupirocine.

Ten tweede adviseert de commissie maatregelen te nemen om in de dierhouderij op de langere termijn te stoppen met het gebruik van fluoroquinolonen en aminoglycosiden (naast de bij de ESBL-producerende bacteriën al genoemde colistine en β -lactam-antibiotica), behalve voor therapeutische toepassing bij individuele dieren op basis van goede diagnostiek en volgens professionele richtlijnen. Zij verwacht dat een dergelijk verbod zal helpen deze middelen te behouden voor gebruik bij mensen. De langere termijn is volgens de commissie

noodzakelijk om de behandeling van infecties bij dieren niet in gevaar te laten komen. Wel adviseert zij om zo snel mogelijk met deze aanpassingen te starten. Ook hier voegt de commissie er nadrukkelijk aan toe dat naar haar opvatting een algemeen verbod in aanmerking komt, als men zich in de praktijk onvoldoende aan de professionele richtlijnen houdt.

Bij het beperken van het gebruik van antibiotica in de dierhouderij is handhaving van de afspraken in de ogen van de commissie cruciaal: duidelijk moet zijn welke instantie de naleving controleert en bevoegd is overtredingen te bestraffen. Goede en transparante registratie van het antibioticumgebruik in de dierhouderij is daarbij onmisbaar.

Onderzoek naar resistentie

Onderzoek is nodig om meer kennis en inzicht te verwerven in ontwikkeling, werkingsmechanisme en verspreiding van resistentie. De resistentieontwikkeling verloopt dynamisch en op dit moment is niet precies duidelijk welke bronnen en overdrachtsroutes welke rol spelen bij het ontstaan en de verspreiding van resistentie.

Tot slot

Dit advies is opgesteld vanuit het perspectief van de volksgezondheid en in het kader van het in gang gezette beleid om het antibioticagebruik in de dierhouderij terug te dringen. De commissie doet aanbevelingen die moeten leiden tot een verminderd gebruik van antibiotica in het algemeen, en van sommige groepen antibiotica in het bijzonder. Antibioticaresistentie is een internationaal probleem; sommige van de aanbevelingen van de commissie hebben dan ook meer effect als zij in een internationale context worden overgenomen. De commissie is echter van mening dat ook maatregelen alleen in Nederland wel degelijk tot verkleining van dat probleem zouden kunnen leiden. Zij realiseert zich eveneens dat, als haar aanbevelingen worden overgenomen, de uitvoering op den duur niet zonder een, soms waarschijnlijk ingrijpende, herstructurering van de bedrijfsvoering kan. De verantwoordelijkheid voor het bewerkstelligen van een dergelijke herstructurering reikt naar mening van de commissie verder dan alleen de producenten van voedsel, en betreft evenzogoed de handel en de consument. Dat thema valt echter buiten het bestek van dit advies.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Antibiotics in food animal production and resistant bacteria in humans. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/16

Bacteria are becoming increasingly more resistant to antibiotics. As a result, the number of usable drugs is decreasing, while no new drugs are expected in the short term. This complicates the treatment of certain infections in humans. The scope of the problem is so great that the World Health Organisation made 'antimicrobial resistance' the theme of its annual *World Health Day* in 2011.

The extensive use of antibiotics in food animal production, the sector that produces food of animal origin, plays an important role in the discussion around the development of resistance. Since resistant bacteria can be passed on from animals to humans, the use of antibiotics in the treatment of animals contributes to the problem. In 2010, the ministers of Health, Welfare and Sport and of Agriculture, Nature and Food Quality of that day asked the Health Council of the Netherlands to examine what is known regarding the contribution of antibiotic use in food animal production to the presence of resistant bacteria in humans and what measures can be taken to reduce this contribution. The Health Council put together a Committee to answer this request for advice.

Top three resistant bacteria

According to this Committee, there are three groups of resistant bacteria that pose the largest threat to public health and for which there are concerns about a possible causal relationship with the use of antibiotics in food animal production. These three groups are the vancomycin-resistant enterococci (VRE), the

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and the bacteria that produce extended spectrum beta-lactamase (ESBL). VRE and MRSA are primarily an issue within hospitals and are kept in check by an intensive infectious disease fighting programme, which in the case of MRSA is referred to as a 'search and destroy' policy (which involves detecting carriers, isolating them and eliminating the bacteria from their system). The relationship between the use of antibiotics in food animal production and the occurrence of VRE in hospitals is not as clear as once thought years ago. The livestock-associated MRSA can be well contained in hospitals, but it now also seems to occur in the general population. The biggest problem is posed by the ESBL-producing bacteria. These bacteria spread quickly and are not confined to hospitals but also occur outside of them, particularly as the cause of poorly treatable urinary tract infections. Though it is not possible to determine precisely the extent to which food animal production contributes to the spread of resistance due to ESBL, the Committee finds that the greatest microbial risk to public health arising from food animal production at the present and in the near future is posed by ESBL-producing bacteria.

Recommendations

The government and food animal production sector have made agreements to reduce the use of antibiotics in food animal production and in this way to rein in the risks of resistance development. The Committee applauds this development, but finds that additional measures are needed – in some cases to stop problems that have already arisen, such as the ESBL-producing bacteria, and in some cases as a precaution, to prevent new problems from impacting the treatment of people in the future. The Committee makes a distinction here between measures which can be taken in the short term and lead to relatively fast results and measures which will take longer to produce eventual results.

Additional measures against ESBL

The Committee recommends that the antibiotics now used as a last resort to treat infections caused by ESBL-producing bacteria be reserved for this treatment. For this reason, the Committee proposes barring tigecycline from the veterinary market and discouraging the veterinary use of carbapenem class antibiotics by tightening up the so-called 'cascade system'. In the long term, an alternative must be found for the use of colistin in veterinary medicine. A ban is not feasible

in the short term because colistin is the drug of first choice in the treatment of certain animal diseases.

The second recommendation with respect to the ESBL-producing bacteria pertains to prohibiting third and fourth generation cephalosporins in the group treatment of animals, also in the short term. The fact is, there are indications that the use of these antibiotics in group treatment has promoted the occurrence of ESBL-producing bacteria. In addition, the Committee recommends that third and fourth generation cephalosporins are banned for use in drying off dairy cows (i.e. stopping lactation). To ensure that resistance is actually reduced, the preventive and systematic use of all beta-lactam antibiotics in food animal production should be banned in the longer term. Therapeutic use for individual animals based on good diagnostics will need to remain available in exceptional cases. The regulations the profession is developing should then, however, be followed to the letter, as the Committee is of the opinion that a general ban is appropriate if this is not the case.

Limiting antibiotic use in food animal production

The risk of antibiotic resistance grows in proportion to the amount and frequency of antibiotic use in food animal production. Due to the public health risk and by way of precaution, the Committee therefore recommends in the short term to reserve all new antibiotics – as well as existing antibiotics not yet used or no longer used in veterinary medicine – for use on humans in the first place. In addition to tigecycline, which was already mentioned in connection with the ESBL-producing bacteria, these antibiotics include various glycopeptides (e.g. vancomycin), daptomycin, oxazolidinones (e.g. linezolid) and mupirocin.

Secondly, the Committee advises taking measures to ensure the discontinuation of fluoroquinolones and aminoglycosides (in addition to colistin and beta-lactam antibiotics already mentioned in connection with the ESBL-producing bacteria) in the long term, apart from therapeutic use in individual animals based on good diagnostics and according to professional guidelines. The Committee expects that banning these antibiotics will enable them to continue to be used on humans. The Committee finds a longer period of outphasing necessary so as not to endanger the treatment of animal infections. It does, however, recommend that these measures are implemented as soon as possible. The Committee expressly states that it feels a general ban is applicable if the professional guidelines are not closely followed in daily practice.

In limiting the use of antibiotics in food animal production, the Committee sees the enforcement of the agreements as crucial: it must be clear which agency

will monitor compliance and is authorised to punish violations. Good and transparent registration of antibiotic use in food animal production is essential in this regard.

Research on resistance

Research is necessary for gaining more knowledge and insight into the development, mechanism of action and spread of antibiotic resistance. Resistance develops dynamically and it is currently unclear as to which sources and routes of transmission play what role in its occurrence and spread.

In conclusion

This advisory report has been drawn up from the perspective of public health and in line with the implemented policy to reduce the use of antibiotics in food animal production. The Committee makes recommendations that are intended to result in a reduction in the use of antibiotics in general and some classes of antibiotics in particular. Antibiotic resistance is an international problem; some of the Committee's recommendations would therefore have more effect if they were to be adopted in an international context. However, the Committee is of the opinion that measures only taken in the Netherlands could certainly also lead to a reduction of the problem. The Committee also realises that, if its recommendations are adopted, they will ultimately not be able to be carried out without restructuring that is sometimes drastic. The responsibility for bringing about this kind of restructuring goes further than just the food producers and pertains just as much to the market and the consumers. That issue, however, falls outside the scope of this advisory report.

Inleiding

In 2011 wijdde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) haar jaarlijkse *World Health Day* geheel aan het probleem van antibioticaresistentie.¹ De WHO luidde de noodklok omdat het steeds groter wordende probleem van de antibioticaresistentie een telkens verminderde beschikbaarheid van effectieve antibiotica tot gevolg heeft. Onder het motto ‘geen actie vandaag, geen genezing morgen’ sprak de WHO verschillende groepen in de samenleving aan om verantwoordelijkheid te nemen en te zorgen dat er in de toekomst voldoende middelen beschikbaar blijven om mensen met bacteriële infectieziekten te behandelen. Het schrikbeeld van het pre-antibiotische tijdperk, waarin mensen stierven aan relatief banale infecties, doemt op als er nu geen actie ondernomen wordt. Ook de dierhouderij – de sector die de voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong produceert – is door de WHO nadrukkelijk aangesproken.

1.1 Een korte terugblik

Het gebruik van antibiotica is van meet af aan gepaard gegaan met resistentieontwikkeling. Zo volgden na de introductie van penicilline in de jaren veertig van de vorige eeuw vrijwel meteen artikelen in de wetenschappelijke literatuur met gegevens over resistentie tegen dit antibioticum.² Later uitte men ook bezorgdheid over het antibioticagebruik in de dierhouderij.^{3,4} Dat gebruik zou het ontstaan van resistente bacteriën bij dieren induceren en overdracht van zulke bacteriën van dier naar mens bevorderen.⁵⁻⁸ Zeker in ons land, met zijn inten-

sieve dierhouderij en het daaraan gekoppelde veelvuldige antibioticagebruik, laait de discussie over deze risico's regelmatig op. In tonnen product overtreft het veterinaire antibioticagebruik het humane gebruik namelijk ruimschoots.

De Gezondheidsraad heeft zich al eens over het gebruik van antibiotica in de dierhouderij gebogen. In 1998 adviseerde de raad om de toevoeging van antimicrobiële groeibevorderaars aan het veevoer te beëindigen.⁹ Op basis van dat advies en Europese regelgeving werd in Nederland per 1 januari 2006 dit gebruik van antibiotica in de dierhouderij een halt toegeroepen. Toch leidde dat niet tot een vermindering van het antibioticagebruik in de sector. Integendeel, tot 2009 is het jaarlijkse gebruik nauwelijks afgenomen, doordat de daling vanwege het verbod op antimicrobiële groeibevorderaars gepaard ging met een verhoogd gebruik van voor therapeutische doeleinden geregistreerde middelen.¹⁰ Bovendien blijkt uit de jaarlijkse monitoring van het gebruik van antibiotica in Nederland dat resistentie en ook multiresistentie (resistentie tegen meerdere groepen antibiotica tegelijk) toenemen.¹¹ Toenemende resistentie tegen antibiotica brengt het risico met zich mee dat infecties bij mens en dier minder goed te behandelen zijn.

1.2 Adviesaanvraag en commissie

De wereldwijde epidemie van de zogeheten ESBL-producerende bacteriën geeft aanleiding tot zorg. ESBL (Extended Spectrum Bèta-Lactamases) zijn enzymen die de meeste antibiotica met een β -lactam structuur kunnen afbreken waardoor het antibioticum wordt geïnactiveerd. De bacterie is daardoor resistent tegen deze groep antibiotica, waartoe bijvoorbeeld de penicillines en de cefalosporinen behoren. De dreiging die uitgaat van deze vorm van resistentie is groot, niet alleen omdat veel antibiotica ongeschikt zijn voor het behandelen van infecties met ESBL-producerende bacteriën, maar ook omdat de resistentie van deze bacteriën overgebracht kan worden op bacteriën van een andere soort. Zo komt het genetisch materiaal voor ESBL ook voor bij bacteriën die in het maag-darmkanaal van mens en dier aanwezig zijn en, normaal gesproken, geen ziekte veroorzaken.

Vooraf de zojuist geschetste ontwikkelingen met betrekking tot de ESBL-producerende bacteriën waren de reden voor de toenmalige ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) om de Gezondheidsraad te vragen wat momenteel bekend is over de bijdrage van veeteeltgerelateerde antibioticaresistentie aan de humane resistentieproblematiek en welke maatregelen genomen kunnen worden om die bijdrage terug te dringen. De volledige tekst van de adviesaanvraag staat in bijlage A. Ter

beantwoording van deze adviesaanvraag is een commissie van deskundigen ingesteld, waarvan de samenstelling vermeld is in bijlage B.

1.3 Reikwijdte van het advies

De commissie benadert in dit advies de vraag naar de risico's van antibioticagebruik in de dierhouderij vanuit het perspectief van de volksgezondheid, in overeenstemming met de vraag van de ministers van VWS en LNV. Zij sluit met haar aanbevelingen over maatregelen om die risico's te verminderen aan bij het door de overheid in gang gezette beleid van verminderd gebruik van antibiotica in de dierhouderij.¹²

De commissie merkt op dat antibioticaresistentie een wereldwijd probleem is, dat niet met Nederlandse maatregelen alleen is op te lossen. Eerder noemde de commissie in dit kader al de aandacht van de WHO. Op Europees niveau is zeer recent een rapport verschenen van de *European Food Safety Authority* (EFSA), waarin deze organisatie aanbevelingen doet over de strategie om resistentieproblemen vanuit de dierhouderij samen met de verschillende lidstaten aan te pakken.¹³ De internationale aandacht laat echter volgens de commissie onverlet dat ook maatregelen in Nederland wel degelijk tot verkleining van die problemen zouden kunnen leiden.

Het probleem van de resistentie speelt niet alleen bij antibiotica: eerder heeft de Gezondheidsraad al gewaarschuwd dat ook het toenemende gebruik van desinfectantia tot resistentie leidt, niet alleen tegen die desinfectantia zelf, maar misschien ook wel tegen antibiotica.¹⁴ De commissie laat het gebruik van desinfectantia in dit advies echter buiten beschouwing.

Tot slot realiseert de commissie zich dat als haar aanbevelingen voor maatregelen op met name de langere termijn worden overgenomen, de uitvoering een grote inspanning vergt van de betrokken beroepsgroepen. Daarbij zullen ook anderen, zoals de (detail)handel en de consument, moeten worden betrokken. Een verdere uitwerking hiervan valt echter buiten de taak van de Gezondheidsraad.

1.4 Werkwijze van de commissie en opzet van het advies

Na een beknopte schets van het fenomeen resistentie en van de relatie tussen het voorkomen van resistente bacteriën bij mens en dier (hoofdstuk 2) bespreekt de commissie in hoofdstuk 3 de bacteriën die naar haar mening op dit moment de grootste problemen veroorzaken voor de volksgezondheid. Zij gaat daarbij in op de vraag in hoeverre het antibioticagebruik in de dierhouderij hieraan debet is. In

hoofdstuk 4 doet de commissie aanbevelingen voor maatregelen. Zij maakt daarbij onderscheid tussen maatregelen die op korte termijn genomen kunnen worden en relatief snel tot resultaat kunnen leiden en maatregelen waarbij dat (uiteindelijke) resultaat langer op zich zal laten wachten. In het slothoofdstuk verbindt de commissie haar aanbevelingen met de vragen uit de adviesaanvraag.

Antibioticaresistentie

In het advies van de Gezondheidsraad over het gebruik van antibiotica als groei-bevorderaar gaf de toenmalige commissie een uitgebreide beschrijving van resistentie van bacteriën tegen antibiotica en van de ontwikkeling van die resistentie.⁹ Hier volstaat de – huidige – commissie met een korte beschrijving, waarbij zij zich beperkt tot de kennis die voor dit advies van belang is. Zij sluit dit hoofdstuk af met een paragraaf over de rol die het antibioticagebruik in de dierhouderij speelt bij het ontstaan van resistentie.

2.1 Het verschijnsel resistentie

Bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica komen voor bij mensen, dieren en in het milieu. Resistentie treedt op bij bacteriën die ziekte veroorzaken (de zogeheten pathogene bacteriën), maar ook bij bijvoorbeeld huid- en darmbacteriën die, normaal gesproken, bij mens en dier voorkomen zonder ziekte te veroorzaken (de commensale bacteriën). Resistente bacteriën kunnen overgaan van dier naar mens (en andersom), maar resistentie kan ook overgedragen worden binnen bacteriesoorten en van de ene bacteriesoort naar de andere.

Resistentie ontstaat door een verandering in het chromosomale genetische materiaal van een bacterie of door overdracht van genetisch materiaal tussen bacteriën. Die overdracht treedt het makkelijkst op wanneer de informatie voor resistentie op extrachromosomaal genetisch materiaal ligt. Dat is bijvoorbeeld het geval bij de eerder genoemde ESBL-producerende bacteriën: de genetische

informatie daarvoor kan zich bevinden op plasmiden, ringvormige structuren van extrachromosaal genetisch materiaal.

Een belangrijke factor bij ontwikkeling van resistentie is de selectiedruk die de aanwezigheid van het antibioticum veroorzaakt. Bacteriepopulaties met resistentie tegen een antibioticum zijn in staat zich te vermenigvuldigen in aanwezigheid van dat antibioticum, terwijl de wel gevoelige bacteriepopulaties dat niet kunnen: zij worden geremd in hun groei of gaan dood. Zo blijft een ongevoelige populatie bacteriën over die verder kan uitgroeien.

2.2 Verspreiding

Van de epidemiologie van resistentie is nog veel onbegrepen. Wel is duidelijk dat de plasmide-gemedieerde resistentie (zoals bij de ESBL-producerende bacteriën) in het afgelopen decennium een toenemend probleem is geworden, niet alleen in ziekenhuizen, maar ook in de open populatie.¹⁵⁻²⁰

De overdracht van resistente bacteriën van mens naar mens kan zowel direct optreden, in bijvoorbeeld ziekenhuizen of verpleeghuizen, als indirect, via bijvoorbeeld besmette voedingsmiddelen of verontreinigd oppervlaktewater. Vanuit het buitenland nemen reizigers ook resistente bacteriën mee^{21,22}, en dit is de reden waarom ziekenhuispatiënten vanuit het buitenland altijd in Nederlandse ziekenhuizen in quarantaine worden opgevangen. Op de veel grotere populatie niet-zieke reizigers – inclusief de mensen die zich in buitenlandse ziekenhuizen hebben laten behandelen – is echter geen enkel zicht, terwijl ook zij zulke bacteriën kunnen meenemen.

2.3 Antibioticagebruik in de dierhouderij en ontwikkeling van resistentie

In de dierhouderij in Nederland worden veel antibiotica gebruikt. In ons land wordt er per kilo geproduceerd vlees meer antibioticum gebruikt dan in veel andere Europese landen.²³ Hoewel alle categorieën dieren tegen ziekte en soms ook preventief met antibiotica behandeld worden, zijn er duidelijke verschillen in de hoeveelheden antibiotica die per diersoort of per productiecategorie gebruikt worden. Soms kunnen dieren individueel behandeld worden, bijvoorbeeld koeien, maar andere keren ontkomt men bij ziekte in een groep dieren niet aan behandeling van de hele groep (de zogeheten koppelbehandeling). Dat is dan niet alleen noodzakelijk omdat de andere (nog niet zieke) dieren zeer waarschijnlijk al wel besmet zijn, maar ook omdat individuele behandeling onmogelijk is, bijvoorbeeld bij vleeskuikens. Het antibioticum wordt dan via voer of drinkwater

toegediend. Veelal vindt behandeling plaats zonder dat men het oorzakelijk agens of de antimicrobiële gevoeligheid daarvan kent.

Deze verschillen in behandeling gaan gepaard met verschillen in het optreden van resistentie. Daar waar koppelbehandeling wordt toegepast is, door de herhaalde aanwezigheid van een antibioticum bij grote aantallen dieren, de kans dat resistentie ontstaat groot. Er wordt immers steeds selectiedruk uitgeoefend op alle bij de dieren aanwezige populaties (commensale) bacteriën. Daarom zijn in die sectoren waar regelmatig koppelbehandelingen worden ingezet de resistentieproblemen groter dan waar dieren individueel worden behandeld. Antibiotica worden relatief veel toegediend aan pluimvee (vleeskuikens), varkens (jonge biggen en vleesvarkens) en vleeskalveren.¹¹

Er zijn meerdere voorbeelden van resistente bacteriën die bij mensen voor problemen zorgen en hun oorsprong (gedeeltelijk) hebben in de dierhouderij. Zo leidde begin jaren tachtig van de vorige eeuw de introductie van het gebruik van fluoroquinolonen in de pluimveehouderij tot het ontstaan van fluoroquinolon-resistente bacteriën (van het geslacht *Campylobacter*) bij de kip. Zeer snel daarna werden deze resistente *Campylobacter* aangetoond bij mensen met infecties van het maag-darmkanaal.²⁴ Twee voorbeelden van recenter datum zijn de veegerelateerde methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* en de ESBL-producerende (β -lactam-resistente) bacteriën. Hierop komt de commissie in het volgende hoofdstuk terug.

Een top drie van resistente bacteriën

De commissie heeft, mede op basis van recent verschenen rapporten^{25,26}, die resistente bacteriën geselecteerd die naar haar oordeel de grootste problemen vormen bij de behandeling van patiënten in het ziekenhuis én waarbij zorg bestaat over een mogelijk oorzakelijk verband met het antibioticagebruik in de dierhouderij.* Dat zijn er op dit moment drie: de resistente enterococci, de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en de ESBL-producerende (β -lactam-resistente) bacteriën. De commissie gaat in dit hoofdstuk voor elk van deze drie bacteriegroepen na wat bij de huidige stand van kennis geconcludeerd kan worden over de plausibiliteit of sterkte van dat verband.

3.1 Resistente enterococci

3.1.1 Beschrijving

Infecties door enterococci, zoals *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), en *E. faecium*, behoren tot de belangrijke ziekenhuisinfecties. Resistentie van enterococci tegen vancomycine komt wereldwijd voor en is een groot probleem, omdat dit middel wordt beschouwd als een *last resort*-antibioticum. De prevalentie van vancomycineresistente enterococci (VRE) binnen Europa is wisselend,

* De WHO publiceert ook periodiek een lijst met *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. De WHO kiest daarbij voor een andere invalshoek dan de commissie in dit advies heeft gedaan.

variërend van minder dan één tot meer dan veertig procent.²⁸ In Nederland is voornamelijk de prevalentie van VRE ondanks enkele uitbraken erg laag – minder dan één procent – dankzij een programma van intensieve infectieziektebestrijding, analoog aan het voor MRSA gedefinieerde *search and destroy*-beleid. Dit beleid omvat vroege opsporing van dragers van de bacterie, isolatie van de patiënt en uitroeiing van het dragerschap.²⁹ Er is echter wel een verontrustende ontwikkeling, namelijk de toename van ampicillineresistente *Enterococcus faecium* (AREfm) in de Nederlandse ziekenhuizen.^{30,31} Het verleden heeft geleerd dat dit een voorbode kan zijn voor de snelle opkomst van VRE.²⁸

3.1.2 Relatie met het antibioticagebruik in de dierhouderij

Avoparcine is in vele landen jarenlang gebruikt als antimicrobiële groeibevorderaar in het veevoer. Kruisresistentie treedt op tussen avoparcine en vancomycine doordat beide middelen tot dezelfde chemische groep behoren. Het optreden van VRE in ziekenhuizen en het vermoeden van resistentieoverdracht met enterococci vanuit de dierhouderij naar de mens, hebben er toe geleid dat avoparcine eind jaren negentig van de vorige eeuw, conform het advies van de Gezondheidsraad, als veevoederadditief werd verboden.

Uit onderzoek dat nadien werd verricht, is gebleken dat vancomycineresistentie bij humane bacteriën een complexe dynamiek vertoont en dat de relatie met avoparcinegebruik in de dierhouderij niet zo sterk is als destijds gedacht werd.³²⁻³⁶ Zo heeft het verbod op gebruik van avoparcine in veevoeder soms wel, maar soms ook niet geleid tot het verdwijnen van VRE uit de ziekenhuizen.

3.2 Methicillineresistente *Staphylococcus aureus*

3.2.1 Beschrijving

Methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is een bacterie die resistent is geworden tegen methicilline en daarmee ook tegen een aantal andere veelgebruikte antibiotica. Gezonde mensen kunnen MRSA bij zich dragen, maar worden slechts zelden ziek. In ziekenhuizen is *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) een belangrijke ziekteverwekker. Een MRSA-bacterie kan net als de niet-resistente *S. aureus* bij mensen die geopereerd worden, of bij het gebruik van infusen en katheters, infecties veroorzaken. Nederland heeft een strikt beleid om verspreiding van de bacterie tegen te gaan met de bedoeling de prevalentie van MRSA laag te houden. Hoogrisicogroepen worden gescreend en patiënten worden in isolatie verpleegd.

3.2.2 Relatie met het antibioticagebruik in de dierhouderij

Het verschijnen van een tot dan toe onbekende MRSA-stam (destijds betiteld als 'niet typeerbare MRSA') heeft enkele jaren geleden voor grote opschudding gezorgd. De reguliere quarantaine- en hygiënemaatregelen voor MRSA en het *search and destroy* beleid zijn snel aangepast. De stam bleek uit de veehouderij afkomstig te zijn en wordt nu veegerelateerde-MRSA (v-MRSA) of sequence type 398 (ST398) genoemd (in de Engelstalige literatuur ook beschreven als LA-MRSA: *livestock associated-MRSA*). Nederlands onderzoek laat een verband zien tussen de behandeling van kalveren met antibiotica en het dragerschap van MRSA ST398: dragerschap bij kalveren, maar ook bij de betrokken veehouders.³⁷ Het vinden van deze v-MRSA had tot gevolg dat vanaf dat moment ook alle personen met intensief contact met varkens of vleeskalveren tot de risicopopulatie voor MRSA-dragerschap werden gerekend en als zodanig werden behandeld. Eerder waren dat alleen patiënten die in het buitenland in het ziekenhuis hadden gelegen. Deze maatregelen zorgen in de gebieden met intensieve dierhouderij voor grotere druk op de ziekenhuisorganisatie in de vorm van hoge kosten en extra inspanningen van het personeel.

Inmiddels is er meer bekend over de epidemiologie en het klinische beeld van v-MRSA, al dan niet in vergelijking met HA-MRSA (*hospital acquired-MRSA*). Het blijkt dat v-MRSA zich binnen het ziekenhuis niet gemakkelijk verspreidt naar andere patiënten.³⁸⁻⁴¹ Het totale aantal patiënten in Nederland met een sepsis door een v-MRSA is klein, waarschijnlijk ongeveer 5 per jaar, op een totaal van 30 gevallen van sepsis door MRSA per jaar. De laatste jaren worden echter patiënten met v-MRSA-infecties gevonden die niet aan contact met de dierhouderij zijn te relateren.⁴²

3.3 Extended Spectrum Bèta-Lactamase producerende bacteriën

3.3.1 Beschrijving

Wereldwijd lijkt er een epidemie van plasmidegedieerde resistentie tegen β -lactam antibiotica gaande te zijn. In de afgelopen vijf à tien jaar is het aantal patiënten in ziekenhuizen met (β -lactamresistente) ESBL-producerende bacteriën tien tot twintig keer zo groot geworden.^{15-20,43} De problemen blijven echter niet beperkt tot de ziekenhuizen: ook in de gewone bevolking worden infecties met ESBL-producerende bacteriën – met name aan de urinewegen – in ver-

hoogde mate gevonden. ESBL-producerende stammen worden door reizigers uit India en het Verre Oosten veelvuldig meegenomen.^{22,44}

ESBL-producerende bacteriën vormen op dit moment een toenemende bedreiging voor de volksgezondheid. Dit geldt voor ziekenhuispatiënten, maar in onbekende mate ook voor verpleeghuispatiënten en zelfs voor de algemene bevolking. Het probleem wordt nog versterkt door het gebrek aan methodes voor snelle diagnostiek en genetische typering van ESBL-producerende bacteriën.¹³ Bij nog verdere stijging van het voorkomen van deze bacterie zal een patiënt met sepsis in eerste instantie empirisch behandeld moeten gaan worden met een antibioticum van de groep van de carbapenems. Die middelen zijn in het algemeen als een van de weinige nog wel werkzaam tegen ESBL-producerende bacteriën. Zij worden daarom beschouwd als geneesmiddelen die een laatste redmiddel zijn: *last resort*-antibiotica.⁴⁵ Voor de clinicus is dit een terechte keuze, maar door veelvuldig empirisch gebruik van carbapenems kan ook tegen deze middelen op grote schaal resistentie ontstaan. In Europa (waaronder Nederland) zijn de eerste carbapenemresistente bacteriestammen al gesignaleerd.^{21,46}

3.3.2 Relatie met het antibioticagebruik in de dierhouderij

Waar komt de resistentie door ESBL-producerende bacteriën vandaan en in welke mate draagt resistentieoverdracht vanuit de dierhouderij bij aan de totale circulatie van deze bacteriën? Vooral nog is op deze vraag geen volledig antwoord te geven. Bekend is dat ESBL-producerende bacteriën wereldwijd voorkomen, bij mens, dier en in het milieu.^{19,47-49} Onbekend zijn de oorzaken van de plotselinge toename van de prevalentie. Ook over de epidemiologie van de voor ESBL coderende plasmiden is nog veel onduidelijk. Van de ongeveer 700 beschreven verschillende genen die coderen voor enzymatische resistentie tegen β -lactam antibiotica komen sommige wereldwijd voor, terwijl andere meer regiogebonden zijn.

Verschuillende onderzoeken hebben het zeer aannemelijk gemaakt dat er overdracht van ESBL vanuit de dierhouderij naar de mens plaatsvindt.⁵⁰⁻⁵⁴ Zo blijkt de genetische overeenkomst tussen ESBL-producerende *E.coli*-bacteriën bij patiënten en bij pluimvee in een deel van de gevallen zeer groot te zijn: in 11% van de gevallen was zowel de *E.coli*-bacterie, het ESBL-dragende plasmide, als het ESBL-gen identiek.⁵³ Een verband tussen antibioticagebruik bij pluimvee en het ontstaan van ESBL is ook gesuggereerd in een Canadees onderzoek.⁵⁵ De auteurs concluderen dat het gebruik van ceftiofur geleid heeft tot resistentie bij kip en mens en dat na het terugdringen van dat gebruik de resistentie weer verminderde. Ook ander onderzoek maakt aannemelijk dat uitwisseling van plasmi-

den met genen voor ESBL plaatsvindt tussen verschillende micro-organismen en verschillende ecosystemen, en dat ook uitwisseling van dier naar mens (en van mens naar dier) waarschijnlijk is.⁵⁰

Hoewel het zoeken naar de bron van ESBL-producerende bacteriën bij de intensieve dierhouderij gezien het hoge antibioticumgebruik in die sector op zich logisch is, merkt de commissie op dat deze bacteriën ook aangetroffen worden bij gezelschapsdieren (waaronder paarden) en bij wilde dieren.^{56,57} Het totale antibioticumgebruik bij gezelschapsdieren valt weliswaar in het niet bij het gebruik in de veehouderij, maar het contact van de mens met gezelschapsdieren is veel inniger. Het aantonen van ESBL-producerende bacteriën in gezelschapsdieren is daarom wel degelijk verontrustend.^{51,57} De ESBL-producerende bacteriën bij wilde dieren tenslotte zijn waarschijnlijk een indicator voor de mate waarin deze bacteriën voorkomen in het milieu.

3.4 Conclusie

De commissie concludeert ten aanzien van de drie door haar geselecteerde micro-organismen dat VRE en MRSA typische intramurale zorgproblemen zijn, die een verhoogde morbiditeit en mortaliteit in ziekenhuizen en verpleeghuizen veroorzaken. Om VRE en MRSA te weren wordt een programma van intensieve infectieziektebestrijding (*search and destroy*) gevoerd. Op dit moment zijn de problemen in Nederland met VRE niet erg groot, alhoewel de toename van AREfm verontrustend is. Veegerelateerde-MRSA, per definitie gerelateerd aan de dierhouderij, is vooral een risico voor mensen die werkzaam zijn binnen de dierhouderij. Wat betreft morbiditeit en mortaliteit zijn er vooralsnog beduidend minder problemen dan met de 'humane' MRSA-varianten. Van de top drie van probleemveroorzakers geven de ESBL-producerende bacteriën op dit moment de grootste zorgen. Uit de wetenschappelijke literatuur over deze bacteriën blijkt bovendien dat het probleem zich niet beperkt tot de intramurale gezondheidszorg, maar dat de resistentiegenen ook circuleren in de open populatie en daar voor problemen zorgen, vooral door het veroorzaken van slecht behandelbare urineweginfecties. De mate waarin ESBL-producerende bacteriën nu voorkomen noopt volgens de commissie, in aanvulling op een programma van intensieve infectieziektebestrijding, tot andere inperkende maatregelen.

Aanbevelingen

In 2010 kondigde de minister van LNV aan dat het antibioticagebruik in de dierhouderij de komende jaren sterk moet dalen.¹² Ook de sector zelf (de veehouders en dierenartsen) is doordrongen van de risico's van dat antibioticagebruik en werkt aan oplossingen. De commissie juicht dit toe. Zij is echter van mening dat, bekeken vanuit de volksgezondheid, aanvullende maatregelen mogelijk en nodig zijn om het probleem van de resistente bacteriën verder terug te dringen. Zij geeft daarvan in dit hoofdstuk een overzicht. De commissie maakt bij haar aanbevelingen onderscheid tussen specifieke maatregelen gericht op de 'top drie', algemene maatregelen gericht op vermindering en restrictie van het antibioticagebruik en maatregelen gericht op vermeerdering van kennis en inzicht. Per onderdeel beschrijft zij kort het reeds in gang gezette beleid en daarna wat er naar haar mening aanvullend nodig is.

De commissie doet aanbevelingen die op korte termijn effect kunnen sorteren, maar ook aanbevelingen voor maatregelen met een langere termijn. Sommige maatregelen zijn namelijk zo ingrijpend dat zij meer tijd vergen. Ook bij de maatregelen die naar verwachting pas op termijn effect zullen sorteren moet echter naar de mening van de commissie de uitvoering wel zo snel mogelijk starten.

Een deel van de aanbevelingen van de commissie betreft maatregelen uit voorzorg, om tegen te gaan dat het huidige antibioticagebruik in de dierhouderij in de toekomst tot nieuwe problemen met resistente bacteriën zal leiden.

4.1 Maatregelen gericht op de ‘top drie’

4.1.1 Huidig beleid en afgesproken aanpassingen daarvan

Het *search and destroy*-beleid heeft ervoor gezorgd dat op dit moment de VRE en de v-MRSA in de Nederlandse ziekenhuizen onder controle gehouden kunnen worden. Continue monitoring blijft echter in de ogen van de commissie noodzakelijk.

De recent verkregen gegevens die laten zien dat v-MRSA, in vergelijking met HA-MRSA, mogelijk minder leidt tot ziekte en zich minder snel verspreidt in het ziekenhuis, zijn van belang. Het is echter nog te vroeg om daaraan consequenties voor het *search and destroy*-beleid te verbinden; daarvoor is volgens de commissie meer informatie nodig. Zij adviseert dan ook de aanbevelingen in het Gezondheidsraadadvies ‘MRSA-beleid in Nederland’ te handhaven.⁵⁸

Van de geselecteerde ‘top drie’ is de commissie het meest verontrust over de ESBL-producerende bacteriën. De aanwezigheid van deze bacteriën op kippenvlees heeft geleid tot extra controles op het gebruik van antibiotica in de dierhouderij; als gevolg daarvan is bijvoorbeeld het (ongeoorloofde) gebruik van ceftiofur in de pluimveehouderij aan banden gelegd. Op dit moment zijn er echter nog geen specifieke maatregelen genomen om het probleem dat deze bacteriën vormen tegen te gaan.

4.1.2 Aanvullende maatregelen met effect op korte termijn

De commissie concludeert dat het huidige beleid met betrekking tot VRE en v-MRSA geen aanvulling behoeft. Een zorgvuldige monitoring van de ontwikkelingen volstaat. Bij de ESBL-producerende bacteriën ligt dat anders: in de gezondheidszorg vormen deze immers het grootste probleem. Bovendien blijkt uit (Nederlands) onderzoek dat ten minste een deel van de ESBL die in ons land bij mensen voor ziekte zorgt identiek is aan de ESBL uit de dierhouderij.^{53,59} Dit suggereert overdracht van dier naar mens. De commissie beveelt daarom aan op korte termijn een aantal maatregelen te nemen.

Patiënten die zijn geïnfecteerd met ESBL-producerende bacteriën kunnen alleen nog worden behandeld met bepaalde antibiotica, de zogeheten *last resort*-middelen. In het geval van ESBL-producerende bacteriën zijn dat carbapenems, en in bepaalde gevallen colistine en tigecycline. Sommige van deze middelen worden in het kader van de zogeheten cascaderегeling ook veterinair gebruikt. Deze regeling houdt in dat, indien diergeneeskundig gezien noodzakelijk, bij

behandeling mag worden uitgeweken naar middelen die in principe niet voor dieren zijn geregistreerd. De commissie adviseert door aanscherping van deze cascaderегeling het gebruik van carbapenems op zo kort mogelijke termijn te ontmoedigen. Zij beveelt tevens aan tigecycline niet voor de veterinaire markt toe te staan. De commissie zou ook het gebruik van colistine in de diergeneeskunde op korte termijn willen stoppen, maar realiseert zich dat dit tot grote problemen bij de behandeling van dieren zou kunnen leiden: het is in een aantal gevallen middel van eerste keus. De commissie ziet daarom voor dit antibioticum meer in een beperkende maatregel voor de langere termijn (zie paragraaf 4.1.3).

Er zijn aanwijzingen dat de koppelbehandeling van pluimvee met cefalosporinen van de derde en vierde generatie het ontstaan van ESBL-producerende bacteriën heeft bevorderd.⁵⁵ De commissie beveelt daarom aan deze middelen voor alle koppelbehandelingen te verbieden. Daarnaast beveelt zij aan om het gebruik van derde en vierde generatie cefalosporinen te verbieden bij het zogeheten droogzetten van koeien (het stoppen van de melkafgifte). Ook de EFSA schetst het stoppen van het gebruik van derde en vierde generatie cefalosporinen als een mogelijkheid om de risico's van ESBL-producerende bacteriën in te dammen.¹³

4.1.3 *Aanvullende maatregelen met effect op lange termijn*

Ook bij de maatregelen die op langere termijn effect hebben, beperkt de commissie zich wat de top drie betreft tot de ESBL-producerende bacteriën.

De commissie adviseert haar aanbeveling tot verbieden van de cefalosporinen van de derde en vierde generatie bij koppelbehandeling op termijn te verbreden naar een algemeen verbod van alle β -lactam antibiotica voor preventief en systematisch gebruik in de dierhouderij. Reden hiervoor is dat ook andere klassen β -lactam antibiotica het ontstaan van ESBL-gemedieerde resistentie in populaties bacteriën bevorderen. Therapeutisch gebruik voor individuele dieren op basis van goede diagnostiek zal in uitzonderingsgevallen mogelijk moeten blijven. Wel zal dan strikt de hand moeten worden gehouden aan de richtlijnen die de professie hiervoor ontwikkelt. Mocht blijken dat die richtlijnen onvoldoende worden geïmplementeerd, dan komt in de visie van de commissie een algemeen verbod in aanmerking.

De commissie stelde eerder dat colistine inmiddels tot de *last resort*-middelen bij de behandeling van infecties door ESBL-producerende bacteriën bij mensen hoort. Tegelijkertijd is het echter in een aantal situaties in de diergeneeskunde middel van eerste keus. Daarom kan met het gebruik van dit middel niet onmiddellijk worden gestopt. Resistentie tegen colistine komt niet veel voor, maar is

zowel bij mensen als in de dierhouderij al wel – in geringe mate – geconstateerd.^{7,60} Uit voorzorg beveelt de commissie aan te zoeken naar alternatieven voor colistine in de dierhouderij, zodat het gebruik daar op termijn wel kan stoppen.

4.2 Algemene maatregelen ter vermindering en restrictie van het antibioticagebruik

4.2.1 Huidig beleid

Tot voor kort werden afspraken over vermindering van het antibioticagebruik in de dierhouderij gemaakt in overleg tussen de agrarische sector, de veterinaire professie en de politiek. Een voorbeeld hiervan is het in 2008 afgesloten convenant ‘antibioticaresistentie dierhouderij’.⁶¹ De laatste jaren oefent het ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie (EL&I, voorheen het ministerie van LNV) grotere druk op de sector uit om het antibioticagebruik terug te dringen. Zo heeft de minister in 2010 aangekondigd dat in 2011 het antibioticagebruik (gemeten in zogeheten dierdagdoseringen) ten opzichte van 2009 met twintig procent gedaald moet zijn en in 2013 zelfs met vijftig procent.¹² De nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit gaat verscherpt toezien op de naleving van wet- en regelgeving.⁶²

4.2.2 Aanvullende maatregelen met effect op korte termijn

Om ervoor te zorgen dat er voldoende mogelijkheden resterend om infecties bij mensen te blijven behandelen, adviseert de commissie alle nieuw op de markt te brengen antibiotica met een nieuw werkingsmechanisme of uitbreiding van het microbiële spectrum in eerste instantie te reserveren voor gebruik bij mensen, evenals bestaande antibiotica die nog niet of niet meer in de diergeneeskunde worden gebruikt. In feite is dit een verbreding van de aanbeveling de *last resort*-middelen bij behandeling van ESBL-producerende bacteriën, zoals tigecycline, te reserveren voor humaan gebruik. De verbreding zou volgens de commissie betrekking hebben op verschillende glycopeptiden (bijvoorbeeld vancomycine), daptomycine, oxazolidinonen (linezolid) en mupirocine.

Bij de maatregelen ter vermindering van het gebruik van antibiotica in de dierhouderij is handhaving van de afspraken cruciaal, te beginnen met naleving van de regels voor goed veterinair gebruik van antibiotica en juist gebruik van de formularia. Om de doelstellingen van genomen initiatieven daadwerkelijk te berei-

ken, is volgens de commissie behoefte aan een duidelijke eindverantwoordelijke en aan een instantie die de bevoegdheid heeft naleving van regels en maatregelen te controleren. Een goede en transparante registratie van alle antibioticumgebruik in de dierhouderij is daarbij onmisbaar.

4.2.3 *Aanvullende maatregelen met effect op lange termijn*

Een aantal (groepen) antibiotica is nu nog goed bruikbaar voor het behandelen van mensen en is daarbij van groot belang voor de volksgezondheid. Tegelijkertijd is het ontstaan van resistentie door het gebruik van die antibiotica in de dierhouderij en de transmissie van de resistentie naar mensen zeer aannemelijk. De commissie denkt daarbij bijvoorbeeld aan de al eerder genoemde cefalosporinen en fluoroquinolonen, maar ook aan aminoglycosiden.^{24,63} Het stoppen met deze middelen voor veterinair gebruik zal helpen om ze voor humaan gebruik te behouden.

De commissie realiseert zich echter dat het onmogelijk is om op korte termijn meerdere groepen antibiotica tegelijk van veterinair gebruik uit te sluiten. Zieke dieren moeten immers behandeld kunnen worden. Het gelijktijdig en op korte termijn stopzetten van alle genoemde antibiotica zou bovendien een averechts effect kunnen hebben, doordat dan in de dierhouderij uitgeweken wordt naar middelen van tweede of derde keus. Deze ontwikkeling zou het ontstaan van resistentie eerder kunnen versterken dan verminderen. Daarom stelt de commissie voor om, net als in het geval van β -lactam antibiotica (zie paragraaf 4.1.3), het gebruik van fluoroquinolonen en aminoglycosiden alleen toe te laten voor therapeutisch gebruik bij individuele dieren op basis van goede diagnostiek. Ook hier voegt zij er echter nadrukkelijk aan toe dat naar haar opvatting een algemeen verbod in aanmerking komt, als men zich in de praktijk onvoldoende aan de professionele richtlijnen houdt.

4.3 **Maatregelen ter vermeerdering van kennis en inzicht**

4.3.1 *Huidig beleid*

Inzicht in het gebruik van antibiotica, de ontwikkeling van resistentie daartegen en de relatie tussen die twee wordt in ons land op verschillende manieren verkregen. Al langer wordt de monitoring van antibioticumgebruik en resistentie bij mens en dier uitgevoerd door de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB, bij mensen) en de werkgroep Veterinary Antibiotic Usage and Resistance Surveillance (VANTURES, bij dieren).⁶⁴ Sinds 2002 is VANTURES ver-

antwoordelijk voor de zogeheten MARAN-rapportages (*Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in The Netherlands*) over antibioticagebruik bij landbouwhuisdieren en het optreden van resistentie.¹¹

Per 1 januari 2011 is de Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit (SDa) van start gegaan.⁶⁵ De SDa zal het gebruik van antibiotica analyseren en op basis daarvan voorstellen doen voor meer gedetailleerde maatregelen om het antibioticumgebruik te verminderen. De SDa zal daarbij gebruik maken van een centrale registratie van het antibioticagebruik. Het aanleveren van gegevens aan dit registratiesysteem gebeurt via veterinaire informatiesystemen waarin dierenartsenpraktijken hun gegevens invoeren. Een voorbeeld van een dergelijk systeem is het sinds 2010 in gebruik zijnde VetCIS.

De commissie onderschrijft het belang van (verplichte) registratie van het antibioticagebruik. Zij ziet deze als een belangrijke voorwaarde om de effecten van de al genomen en nog te nemen maatregelen te kunnen monitoren en als hulpmiddel bij handhaving.

4.3.2 *Aanvullende maatregelen met effect op korte termijn*

De centrale registratie van het gebruik van antibiotica kan bijdragen aan de vermeerdering van kennis en inzicht. De commissie adviseert daartoe de registratie zo in te richten dat analyse per diersector mogelijk is en dat bij die analyse de bacteriële verwekker waartegen de behandeling is uitgevoerd en het daarbij gebruikte antibioticum kunnen worden betrokken. Door deze registratie en analyse wordt het mogelijk een zorgvuldige monitoring op te zetten van de ontwikkeling en verspreiding van resistentie tegen antibiotica.

De commissie beveelt aan om de veterinaire monitoring van resistentie te combineren met de humane monitoring, zoals dat nu ook op Europees niveau gebeurt.⁶⁶

4.3.3 *Aanvullende maatregelen met effect op lange termijn*

Ter vermeerdering van kennis en inzicht beveelt de commissie onderzoek aan naar ontwikkeling, werkingsmechanisme en verspreiding van resistentie.

Naast de verspreiding van resistentie is inzicht in de precieze transmissieroutes noodzakelijk en daarmee kennis over de kritische en hoog risicodragende momenten van resistentietransmissie. Onderzoek zou ook moeten geschieden naar import van vlees en vee en de bijdrage van deze importen aan het totale reservoir aan resistentie, en de mogelijkheden om deze route van resistentietransmissie te reduceren.

Tevens beveelt de commissie surveillance en monitoring aan om de effecten van de genomen maatregelen te toetsen.

Daarnaast beveelt zij onderzoek aan naar alternatieven voor de huidige dierhouderijsystemen en naar drijfveren voor het gebruik van antibiotica in de dierhouderij, om te helpen een gezonde bedrijfsvoering te bereiken die minder of misschien wel niet afhankelijk is van dat gebruik.

4.4 Kanttekeningen

De commissie plaatst bij haar aanbevelingen de volgende kanttekeningen. Zoals uit hoofdstuk 3 ook blijkt, is de dierhouderij zeker niet alleen verantwoordelijk voor het probleem dat resistente bacteriën in ziekenhuizen veroorzaken. De commissie is echter van mening dat er voldoende aanwijzingen zijn dat resistente bacteriën vanuit de dierhouderij wel een deel van dat probleem vormen. Maatregelen die het ontstaan van resistente bacteriën in de dierhouderij kunnen helpen tegengaan zijn dan ook wel degelijk relevant.

Ten tweede wil de commissie hier al waarschuwen dat zelfs bij een op korte termijn uitvoeren van alle door haar voorgestelde maatregelen in de dierhouderij het probleem van de antibioticaresistentie wel kleiner wordt, maar niet direct zal zijn opgelost. Dat komt doordat resistente bacteriën niet alleen vanuit de dierhouderij afkomstig zijn en ook doordat het precieze effect van sommige maatregelen moeilijk inschatbaar is. De commissie is echter van mening dat maatregelen wel noodzakelijk zijn, niet alleen om de vergroting van de al bestaande problemen tegen te gaan, maar ook om toekomstige problemen te voorkomen.

De adviesaanvraag beantwoord

In dit slothoofdstuk beziet de commissie haar overwegingen, conclusies en aanbevelingen nog eens in samenhang. Tegelijk beantwoordt zij daarmee de vragen uit de adviesaanvraag (zie bijlage A). Tot besluit volgen nog enkele opmerkingen over de bredere context waarbinnen het vraagstuk van de veeteeltgerelateerde antibioticaresistentie zich voordoet en over denkbare of wenselijke oplossingsrichtingen.

5.1 Risico's

De ministers vragen om te beginnen welke nieuwe inzichten sinds het advies van de Gezondheidsraad uit 1998 beschikbaar zijn gekomen. Voor een goed begrip acht de commissie het zinvol de inzichten van destijds nog even op een rij te zetten. Een fundamentele conclusie was dat gebruik van antibiotica in de dierhouderij bijdraagt aan het resistentieprobleem bij de mens, omdat resistente bacteriën van dier naar mens kunnen worden overgedragen. Dat zou zowel uit laboratoriumonderzoek als uit epidemiologische studies zijn gebleken. Toen baarden vooral gegevens over de prevalentie van VRE zorgen. Zoals de commissie in paragraaf 3.2 uiteenzette, blijkt het verband tussen avoparcinegebruik in de dierhouderij en het optreden van VRE in ziekenhuizen nu minder duidelijk te zijn dan destijds werd gedacht. Anderzijds zijn daarvoor nieuwe zorgen in de plaats gekomen. Zo hebben we tegenwoordig te maken met een veegerelateerde MRSA, die weliswaar door strikte quarantaine- en hygiënemaatregelen in zie-

kenhuizen nog goed onder controle wordt gehouden, maar die ook in de algemene bevolking af en toe opduikt (zie paragraaf 3.3). En met ESBL-producerende bacteriën zijn nieuwe boosdoeners op het toneel verschenen (paragraaf 3.4). De prevalentie van infecties met deze bacteriën neemt zowel in ziekenhuizen als in de algemene bevolking de laatste jaren sterk toe. Inmiddels is het volgens de commissie zeer aannemelijk dat overdracht vanuit de dierhouderij hier mede debet aan is. Bij de huidige stand van kennis komt de commissie tot de slotsom dat deze ESBL-producerende bacteriën momenteel het grootste risico voor de volksgezondheid vanuit de dierhouderij vormen. Tegelijk voegt zij daaraan toe dat de ervaringen sinds 1998 hebben geleerd dat het hele resistentievraagstuk een grote dynamiek vertoont. Problemen kunnen op den duur blijken mee te vallen, maar we kunnen eveneens voor nieuwe en onaangename verrassingen komen te staan. De kans daarop neemt toe naarmate het veterinaire antibioticagebruik ruimer is. Nu iedereen van dat risico doordrongen is, is het moment gekomen om dat gebruik daadwerkelijk drastisch te verminderen.

5.2 Transmissie

De commissie wees al op het dynamische karakter van resistentieontwikkeling. In de hoofdstukken 2 en 3 is zij daarop nader ingegaan. Er zijn diverse bronnen en bijbehorende transmissieroutes in het spel: therapeutisch gebruik van antibiotica bij de behandeling van patiënten binnen en buiten het ziekenhuis, reizigers die resistente bacteriën vanuit het buitenland meenemen, bronnen in het leefmilieu, voedingsmiddelen, en de dierhouderij. De relatieve bijdrage van deze bronnen en transmissieroutes is met wat we nu weten niet goed te bepalen. Bovendien kunnen ook indirecte processen een rol spelen, zoals verspreiding van resistente bacteriën vanuit de dierhouderij naar het milieu. De commissie heeft in hoofdstuk 4 enkele punten voor nader onderzoek genoemd om de leemten in kennis op dit gebied te reduceren. Ook het lopende ZonMw-programma *Priority medicines antimicrobiële resistentie* kan daaraan een waardevolle bijdrage leveren.⁶⁷ Verder blijft het van belang te benadrukken dat vermindering van antibioticagebruik en adequate toepassing van hygiënemaatregelen de kans op transmissie zullen verkleinen.

5.3 Veterinaire bron

Naar het oordeel van de commissie zijn er aanwijzingen dat de kans op antibioticaresistentie groeit met een toenemende omvang en frequentie van antibioticagebruik. Vandaar dat koppelbehandelingen extra riskant zijn en met voorrang zou-

den moeten worden teruggedrongen. In verband hiermee heeft de commissie in paragraaf 4.1 aanbevolen om op korte termijn het gebruik van cefalosporinen van de derde en vierde generatie bij koppelbehandeling te verbieden. Bezien vanuit het risico voor de volksgezondheid en mede op basis van het voorzorgprincipe beveelt zij daarbovenop de volgende tweetrapsprocedure aan (zie hoofdstuk 4).

- De commissie adviseert om te beginnen en in eerste instantie alle nieuwe antibiotica, evenals bestaande antibiotica die nog niet of niet meer in de diergeneeskunde worden toegepast, te reserveren voor humaan gebruik. Daartoe behoren tigecycline, verschillende glycopeptiden (zoals vancomycine), daptomycine, oxazolidinonen (linezolid) en mupirocine. De commissie raadt tevens aan om op zo kort mogelijke termijn het gebruik van cefalosporinen van de derde en vierde generatie bij het droogzetten van koeien te verbieden en de cascaderегeling zo aan te scherpen dat het gebruik van carbapenems (*last resort*-middelen voor de mens) wordt ontmoedigd.
- Ten tweede doet de commissie een reeks aanbevelingen die de komende jaren effect moeten sorteren. Zij adviseert om zo snel mogelijk maatregelen te treffen om op langere termijn in de dierhouderij het gebruik te stoppen van colistine (*last resort*-middel voor de mens). Verder beveelt zij aan om alle β -lactam antibiotica voor preventief en systematisch gebruik in de dierhouderij te verbieden. Therapeutisch gebruik voor individuele dieren op basis van goede diagnostiek zal in uitzonderingsgevallen mogelijk moeten blijven. Analoog daaraan zouden in de visie van de commissie ook fluoroquinolonen en aminoglycosiden alleen nog maar voor therapeutisch gebruik bij individuele dieren mogen worden toegepast. In alle bedoelde gevallen van individuele behandeling zal strikt de hand moeten worden gehouden aan de richtlijnen die de professie hiervoor ontwikkelt. Mocht blijken dat men zich in de praktijk onvoldoende aan die richtlijnen houdt, dan komt volgens de commissie een algemeen verbod op het gebruik van de betreffende antibiotica in aanmerking.

5.4 Tot slot

De commissie begon haar advies met de opmerking dat zij het perspectief van de volksgezondheid centraal stelt. Haar aanbevelingen zijn dan ook primair vanuit dat perspectief onderbouwd of gemotiveerd. Tegelijk is het duidelijk dat ook overwegingen die met diergezondheid te maken hebben gewicht in de schaal leggen. Zoals de commissie in hoofdstuk 4 heeft uiteengezet, levert dat soms een spanningveld op. Mede daarom is het volgens haar raadzaam de aanbevolen maatregelen te faseren. Zij meent bovendien dat een gefaseerde invoering van

maatregelen een goede kans van slagen heeft, nu de sector er blijk van geeft de noodzaak van aanpassingen in te zien. Zoals gezegd zal een verdergaande vermindering van het antibioticagebruik in de dierhouderij op den duur niet zonder een, soms waarschijnlijk ingrijpende, herstructurering van de bedrijfsvoering kunnen. Bovendien reikt de verantwoordelijkheid voor het bewerkstelligen van een dergelijke herstructurering verder dan alleen de producenten van voedsel, en betreft deze evenzogoed de handel en de consument. Dat thema valt echter buiten het bestek van dit advies.

Literatuur

- 1 WHO. World Health Day. internet. <http://www.who.int/world-health-day/2011/en/>. Laatst bezocht op 15-08-2011.
 - 2 Shwartzman G. Studies on the nature of resistance of Gram-negative bacilli to penicillin: antagonistic and enhancing effects of amino acids. *J Exp Med* 1946; 83(1): 65-88.
 - 3 Manten A. The non-medical use of antibiotics and the risk of causing microbial drug-resistance. *Bull World Health Organ* 1963; 29: 387-400.
 - 4 Resistant bacteria in livestock and man. *Br Med J* 1968; 2(5607): 709-710.
 - 5 Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: epidemiology and control strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6(5): 733-750.
 - 6 Smith DL, Harris AD, Johnson JA, Silbergeld EK, Morris JG, Jr. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(9): 6434-6439.
 - 7 Jong A de, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U e.a. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(4): 733-744.
 - 8 Silbergeld EK, Graham J, Price LB. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 151-169.
 - 9 Gezondheidsraad. Antimicrobiële groeibevorderaars. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatiernr. 1998/15.
-

- 10 CBS PWU2. Gebruik van antibiotica in de veehouderij en resistentie, 1996 - 2010. CBS, PBL, Wageningen UR (2011). 2011. Internet: www.compendiumvoordeleefomgeving.nl. Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 11 Central Veterinary Institute (CVI). MARAN -2009 - Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2009. Lelystad: CVI; 2011.
- 12 Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Brief aan Stuurgroep Antibioticaresistentie Dierhouderij. 16-4-2010.
- 13 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals. *EFSA Journal* 9, 2322. 2011. Internet: www.efsa.europa.eu/efsajournal. Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 14 Gezondheidsraad. Desinfectantia in consumentenproducten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr. 2001/07.
- 15 Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 380-391.
- 16 Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(1): 106-109.
- 17 Hawkey PM. Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1: 159-165.
- 18 Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Canica MM e.a. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(2): 273-281.
- 19 Su LH, Chu C, Cloeckaert A, Chiu CH. An epidemic of plasmids? Dissemination of extended-spectrum cephalosporinases among *Salmonella* and other Enterobacteriaceae. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 52(2): 155-168.
- 20 Forssten SD, Kolho E, Lauhio A, Lehtola L, Mero S, Oksaharju A e.a. Emergence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates during the years 2000 and 2004 in Helsinki, Finland. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(8): 1158-1161.
- 21 Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R e.a. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(9): 597-602.
- 22 Tangden T, Cars O, Melhus A, Lowdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9): 3564-3568.
- 23 Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(9): 2037-2040.
- 24 Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B, Jansen WH, van der Reyden T, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(2): 199-208.
-

- 25 EFSA. Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. EFSA
Journal 2009; 7(11): 1372. Internet: www.efsa.europa.eu/efsajournal. Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 26 Geenen PL, Koene MGJ, Blaak H, Havelaar AH, van de Giessen A. Risk profile on antimicrobial
resistance transmissible from food animals to humans. Bilthoven: RIVM; 2010.
- 27 WHO. Critically important antimicrobials for human medicine. internet. [http://www.who.int/
foodsafety/foodborne_disease/CIA_2nd_rev_2009.pdf](http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/CIA_2nd_rev_2009.pdf). Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 28 Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A e.a. Emergence and
spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Euro Surveill 2008; 13(47)
- 29 Werkgroep infectieziektepreventie. MRSA algemeen. 2005. Internet: www.wip.nl. Laatst bezocht op
15-08-2011.
- 30 Top J, Willems R, Blok H, de Regt M, Jalink K, Troelstra A e.a. Ecological replacement of
Enterococcus faecalis by multiresistant clonal complex 17 Enterococcus faecium. Clin Microbiol
Infect 2007; 13(3): 316-319.
- 31 Top J, Willems R, Bonten M. Emergence of CC17 Enterococcus faecium: from commensal to
hospital-adapted pathogen. FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 52(3): 297-308.
- 32 Klare I, Badstubner D, Konstabel C, Bohme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type
vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in
the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microb Drug Resist
1999; 5(1): 45-52.
- 33 Lim SK, Kim TS, Lee HS, Nam HM, Joo YS, Koh HB. Persistence of vanA-type Enterococcus
faecium in Korean livestock after ban on avoparcin. Microb Drug Resist 2006; 12(2): 136-139.
- 34 Garcia-Migura L, Liebana E, Jensen LB, Barnes S, Pleydell E. A longitudinal study to assess the
persistence of vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VREF) on an intensive broiler farm in
the United Kingdom. FEMS Microbiol Lett 2007; 275(2): 319-325.
- 35 Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R e.a. Changing trends in
vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. J Antimicrob Chemother 2011;
66(4): 713-721.
- 36 Fallico L, Boldrin C, Grossato A, Franchin E, De Canale E, Tommasini T e.a. Molecular
epidemiology of Enterococcus faecium isolates from an Italian hospital. Infection 2011; 39(2): 127-
133.
- 37 Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, van Duijkeren E, Heederik D. Methicillin
resistant Staphylococcus aureus ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with
animal antimicrobial usage and farm hygiene. PLoS One 2010; 5(6): e10990.
- 38 Hallin M, De Mendonca R., Denis O, Lefort A, El Garch F, Butaye P e.a. Diversity of accessory
genome of human and livestock-associated ST398 methicillin resistant Staphylococcus aureus
strains. Infect Genet Evol 2011; 11(2): 290-299.
- 39 Cleef BA van, Monnet DL, Voss A, Krziwanek K, Allerberger F, Struelens M e.a. Livestock-
associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Humans, Europe. Emerg Infect Dis 2011;
17(3): 502-505.
-

- 40 Wassenberg MW, Bootsma MC, Troelstra A, Kluytmans JA, Bonten MJ. Transmissibility of
livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST398) in Dutch hospitals. *Clin*
Microbiol Infect 2011; 17(2): 316-319.
- 41 Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P, Bonten MJ. The nosocomial transmission rate of animal-
associated ST398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J R Soc Interface* 2011; 8(57): 578-584.
- 42 Kluytmans J. Mondelinge mededeling. 2011.
- 43 Kraker ME de, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J e.a. Burden of antimicrobial
resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with
bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J*
Antimicrob Chemother 2011; 66(2): 398-407.
- 44 Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-
producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42(4): 275-
280.
- 45 SWAB. Richtlijn sepsis 2010. 2011. Internet: www.swab.nl. Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 46 Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J e.a. Carbapenem-non-
susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro*
Surveill 2010; 15(46).
- 47 Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir
in the human microflora. *Science* 2009; 325(5944): 1128-1131.
- 48 Knapp CW, Dolfing J, Ehlert PA, Graham DW. Evidence of increasing antibiotic resistance gene
abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol* 2010; 44(2): 580-587.
- 49 Gagliotti C, Balode A, Baquero F, Degener J, Grundmann H, Gur D e.a. *Escherichia coli* and
Staphylococcus aureus: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance
Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill* 2011; 16(11)
- 50 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Cloeckaert A e.a. Comparative analysis of
extended-spectrum- β -lactamase-carrying plasmids from different members of
Enterobacteriaceae isolated from poultry, pigs and humans: evidence for a shared β -lactam
resistance gene pool? *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(6): 1286-1288.
- 51 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L e.a. Broad-spectrum beta-
lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on
public health. *FEMS Microbiol Rev* 2009; 34(3): 295-316.
- 52 Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Smith H, Mevius D. Increased detection of
extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from
poultry. *Vet Microbiol* 2010; 145(3-4): 273-278.
- 53 Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen SJ, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-
Zandbergen A e.a. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes,
plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(6): 873-880.
-

- 54 Overdevest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P e.a. Extended-Spectrum B-Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(7): 1216-1222.
- 55 Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P e.a. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(1): 48-54.
- 56 Bonnedahl J, Drobni P, Johansson A, Hernandez J, Melhus A, Stedt J e.a. Characterization, and comparison, of human clinical and black-headed gull (*Larus ridibundus*) extended-spectrum beta-lactamase-producing bacterial isolates from Kalmar, on the southeast coast of Sweden. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(9): 1939-1944.
- 57 Ewers C, Grobbel M, Bethe A, Wieler LH, Guenther S. Extended-spectrum beta-lactamases-producing gram-negative bacteria in companion animals: action is clearly warranted! *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2011; 124(3-4): 94-101.
- 58 Gezondheidsraad. MRSA-beleid in Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatienr. 2006/17.
- 59 Kluytmans J, Vandenbroucke-Grauls C, van der Meer JW. Antibiotica-resistentie: maatregelen hoognodig. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A2261.
- 60 Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(9): 2070-2074.
- 61 Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Convenant antibioticaresistentie dierhouderij. 3-12-2008. Den Haag.
- 62 Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Dierziektebeleid. 29 683 nr.65. 8-12-2010.
- 63 Ajiboye RM, Solberg OD, Lee BM, Raphael E, Debroy C, Riley LW. Global spread of mobile antimicrobial drug resistance determinants in human and animal *Escherichia coli* and *Salmonella* strains causing community-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2009; 49(3): 365-371.
- 64 SWAB. Nethmap 2011. 2011. Internet: www.swab.nl. Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 65 SDa. 2011. Internet: www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl. Laatst bezocht op 15-08-2011.
- 66 ECDC EFSA. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009. 2011.
- 67 ZonMw-programma. Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie. internet. <http://www.zonmw.nl/onderwerpen/alle-programma-s/priority-medicines/priority-medicines-antimicrobiele-resistentie/>. Laatst bezocht op 15-08-2011.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 14 juli 2010 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit om advies over veegerelateerde antibiotica-resistentie. De ministers schreven (brief PG/CI-3009915):

Het RIVM heeft op 31 maart jl. een deskundigenberaad belegd met betrekking tot de toename van 'Extended Spectrum Bèta-Lactamase' (ESBL)-producerende bacteriën in Nederland. Op 9 april jl. hebben wij de Tweede Kamer per brief ingelicht over de adviezen die hieruit voortvloeiden en ons standpunt hierop (zie bijlage). Eén van de adviezen die uit het deskundigenberaad naar voren kwam, is het instellen van een multisectorale Gezondheidsraadcommissie. Op basis van dit advies hebben wij deze adviesaanvraag uitgewerkt. Deze aanvraag is gericht op antibioticaresistentie afkomstig uit de veehouderij, een onderdeel van de totale resistentieproblematiek bij de mens.

Behandeling van infecties door resistente bacteriën is complex en vaak moet voor de behandeling worden uitgeweken naar alternatieve antibiotica die ernstige bijwerkingen kunnen hebben. Deze infecties leiden dan ook tot een hogere ziektelast voor de patiënt en soms ook tot onzekerheid met betrekking tot de uitkomst van de behandeling. Het voorkómen, behandelen en bestrijden van deze infecties kunnen hogere werkdruk en kosten binnen de gezondheidszorg tot gevolg hebben.

Wij vragen de Gezondheidsraad ons te adviseren over de risico's die antibioticagebruik in de veehouderij met zich meebrengt voor de volksgezondheid. Het Gezondheidsraadadvies uit 1998 over anti-

cröbiele groeibevorderaars is hiervoor een geschikt vertrekpunt. Wij vragen u er rekening mee te houden dat de antibioticaresistentieproblematiek zich niet tot Nederland beperkt.

Wij verzoeken u specifiek aandacht te besteden aan de volgende aspecten:

Risico's

- Welke nieuwe inzichten zijn er sinds 1998 beschikbaar gekomen over de bijdrage van veegerelateerde antibioticaresistentie aan de totale humane resistentieproblematiek?
- Is er een rangorde te maken van de risico's die de veegerelateerde antibioticaresistentie opleveren voor de volksgezondheid? Zo ja, wat zijn op basis van wetenschappelijke bewijslast de grootste risico's?

Transmissie

- Via welke routes komen resistente bacteriën afkomstig van dieren bij de mens terecht en wat zijn de relatieve bijdragen van de transmissieroutes?
- Hoe kunnen deze transmissieroutes worden doorbroken om resistente infecties bij de mens te voorkómen?

Veterinaire bron

- Welk type behandelingen of toedieningswijzen (bijvoorbeeld koppelbehandelingen) dragen het meest bij aan de ontwikkeling van antibioticaresistentie in de veehouderij en zijn hierdoor een risico voor de volksgezondheid?
- Welke antibiotica of groepen antibiotica leveren in dit verband het grootste risico op voor de volksgezondheid?
- Is het zinvol om bepaalde antibiotica te reserveren voor humaan gebruik?

Indien de beschikbare kennis niet toereikend is om de gestelde vragen te beantwoorden, vragen wij u aandacht te besteden aan het opstellen van onderzoeksprioriteiten om in die leemte te voorzien.

Wij ontvangen uw advies graag uiterlijk eind 2010.

Hoogachtend,

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

(w.g.)

dr. A. Klink

de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit

(w.g.)

G. Verburg

De commissie

-
- prof. dr. L.J. Gunning-Schepers, *voorzitter*
voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
 - drs. E.J. de Boer, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - prof. dr. M.J.M. Bonten
hoogleraar moleculaire epidemiologie van infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. J.E. Degener
hoogleraar medische microbiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. J.T. van Dissel
hoogleraar interne geneeskunde, in het bijzonder infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. J. Fink-Gremmels (*tot 7 juni 2011*)
hoogleraar veterinaire farmacologie en toxicologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
 - prof. dr. ir. L.O. Fresco
universiteitshoogleraar duurzame ontwikkeling in internationaal perspectief, Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. ir. R.B.M. Huirne
hoogleraar agrarische bedrijfseconomie, Wageningen Universiteit en Research Centre
-

- prof. dr. J.A.J.W. Kluytmans
hoogleraar medische microbiologie en infectieziektenbestrijding,
VU Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. F. van Knapen
hoogleraar veterinaire volksgezondheid, Faculteit Diergeneeskunde,
Universiteit Utrecht
- dr. W. van Pelt, *adviseur*
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- drs. E.L.J.M. Pierey, *waarnemer*
ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie, Den Haag
- prof. dr. J.M. Prins
hoogleraar inwendige geneeskunde, in het bijzonder de behandeling van
infectieziekten, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- prof. dr. J.A. Stegeman
hoogleraar gezondheidszorg landbouwhuisdieren, Faculteit
Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
- prof. dr. H. Vaarkamp
hoogleraar veterinaire apotheek, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit
Utrecht
- prof. dr. J.A. Wagenaar
hoogleraar klinische infectiologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit
Utrecht
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. M.F.M. Langelaar, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- drs. E.J. Schoten, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel

van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

