

Relaties tussen antibioticagebruik en voorkomen van resistente micro-organismen

Is benchmarken op basis van informatie over
resistentie mogelijk?

Februari 2016
(Revisie 22 maart 2016)



Voorwoord

Afgelopen jaren zijn successen geboekt met het reduceren van het antibioticagebruik in de dierhouderij. Het benchmarken van bedrijven en dierenartsen heeft hierin een belangrijke rol gespeeld. Het benchmarken is gebaseerd op een pragmatische benadering die erop is gericht om verschillen in gebruik en voorschrijfpatroon tussen respectievelijk bedrijven en dierenartsen zichtbaar te maken en een zorgvuldig gebruik van antibiotica te stimuleren. De benchmarkwaarden (afkappunten voor signalerings- en actieniveau) die door het expertpanel zijn vastgesteld, hebben geen relatie met het vóórkomen van de resistentie in een diersector of op een bedrijf. Dit rapport beschrijft recente analyses van het expertpanel van de Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa) waarin is onderzocht of benchmarkwaarden onderbouwd kunnen worden op basis van informatie over het voorkomen van resistentie.

Een speciaal woord van dank is op zijn plaats voor prof. dr. Dik Mevius, dr. Cindy Dierikx en dr. Kees Veldman voor het beschikbaar stellen en toegankelijk maken van de antibioticaresistentie-monitoringsgegevens van het 'Central Veterinary Institute' (CVI) van Wageningen UR voor de in deze rapportage gepresenteerde analyses en het commentaar op de resultaten van de analyses.

Verder is deze rapportage tot stand gekomen met belangrijke inbreng van dr. José Jacobs en Alejandro Dorado García, DVM, MSc VEE naast de gebruikelijke inspanningen van het expertpanel.

Als laatste is grote dank op zijn plaats voor de inspanningen van de nationale en internationale experts die in juni 2015 met het expertpanel bijeenkwamen. Het betreft, in alfabetische volgorde prof. dr. R. Coutinho, prof. dr. J. Dewulf, prof. dr. J. van Dissel, mw. prof. K. Grave, prof. dr. D. Mevius, prof. S. McEwen en prof. M. Scott. Het expertpanel is deze experts erkentelijk voor het zeer bruikbare en opbouwende commentaar op de eerste contouren van dit rapport.

Prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
Voorzitter SDA-expertpanel

Colofon:

Leden van het expertpanel:

Mw. dr. I.M van Geijlswijk, ziekenhuisapotheker
Prof. dr. ir. D.J.J. Heederik, epidemioloog
Prof. dr. J.W. Mouton, arts microbioloog
Prof. dr. J.A. Wagenaar, veterinaire microbioloog

Onderzoekmedewerkers:

Mw. dr. J.H. Jacobs, epidemioloog
Mw. drs. F.J. Taverne, apotheker

Inhoud

Voorwoord	3
Inhoud	5
Samenvatting.....	6
Inleiding	10
Ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie.....	12
Gebruikte gegevens en beschrijving van de analyses	13
Resultaten data analyses.....	15
Discussie	25
Conclusies.....	29
Aanbevelingen.....	30
Geraadpleegde literatuur	31
Bijlage 1 – Samenstelling deskundigenoverleg juni 2015	34

Samenvatting

Door het expertpanel is de relatie onderzocht tussen antibioticagebruik in de dierhouderij en het vóórkomen van resistente micro-organismen in dieren. Dit is gedaan aan de hand van enerzijds Nederlandse gebruikscijfers, zoals die afgelopen jaren zijn gepubliceerd door het Landbouw Economisch Instituut (LEI) van Wageningen UR voor steekproeven van bedrijven (2004-2011), en de gehele Nederlandse veehouderij zoals vastgesteld door de SDa (2011-2015). Anderzijds is de relatie onderzocht aan de hand van resistentiegegevens vanuit het nationale antibioticaresistentie monitoring programma uitgevoerd door het 'Central Veterinary Institute' van Wageningen UR op basis van bemonsteringen door de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA). Er is gebruik gemaakt van de gegevens voor de periode 2009 – 2014. Omdat er sprake is van een daling in het gebruik van antibiotica bij de Nederlandse landbouwhuisdieren geven deze gegevens de mogelijkheid om het effect van deze daling op de circulerende resistente bacteriën te onderzoeken. De uitkomsten zijn in de bredere context van de wetenschappelijke literatuur over antibioticaresistentie bediscussieerd.

Het doel van deze analyse was te onderzoeken of benchmarkwaarden onderbouwd zouden kunnen worden met informatie over de relatie tussen antibioticagebruik en het voorkomen van antibioticaresistentie. Omdat niet duidelijk was of benchmarkwaarden direct één op één op resistentie-informatie kunnen worden gebaseerd, wordt in deze rapportage voornamelijk als voorzichtige terminologie "naar resistentie geïnformeerde benchmarkwaarden" gehanteerd. Het expertpanel heeft de volgende specifieke vraagstellingen onderzocht, die als volgt worden beantwoord:

In welke mate is de daling in antibioticagebruik over afgelopen jaren geassocieerd met een daling in het vóórkomen van antibioticaresistente bacteriën? De daling in antibioticagebruik is gepaard gegaan met een daling in het voorkomen van antibioticaresistente *E. coli* bacteriën uit fecesmonsters van kalveren, varkens en vleeskuikens. De mate van daling varieert sterk en is afhankelijk van de specifieke vorm van resistentie. In de kalversector is over de gekozen observatieperiode in dit onderzoek sprake van 37,4% daling in het totale antibioticagebruik die gepaard gaat met een 26% daling in resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen. De werkelijke daling in deze sector over afgelopen periode is groter omdat de daling in antibioticagebruik al in 2007 is ingezet. Overigens, is de daling in de kalversector enigszins vertekend door verandering in de monsternamesystematiek in de loop der jaren. In de varkenssector is het antibioticagebruik totaal gedaald met 54%, de resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen is gedaald met een wat geringer percentage van 22%. De daling in antibioticaresistentie onder vleeskuikens tegen één of meerdere antibioticaklassen is beperkter (8%), terwijl het totale antibioticagebruik in deze sector is gedaald met 57%. Mogelijke verklaringen worden in dit rapport besproken. Het expertpanel vindt nader onderzoek noodzakelijk om in de toekomst tot effectieve maatregelen te komen die tot vermindering van de resistentieproblematiek kunnen leiden.

In welke mate bestaan er verschillen in het vóórkomen van antibioticaresistente bacteriën in de verschillende diersectoren? Veel *E. coli* bacteriën zijn resistent tegen drie of meer klassen antibiotica (multi-resistent). Bij melkvee waren in 2014 4,5% van de geïsoleerde stammen multiresistent volgens deze definitie. In de andere diersectoren betreft het percentages van een ander orde, namelijk voor kalveren 45,0%, varkens 53,7% en vleeskuikens 75,4%. Deze percentages zijn hoog, gezien het feit dat de monsters zijn afgenomen bij gezonde dieren. De lage prevalentie in de melkveesector wordt ongetwijfeld verklaard door het lage antibioticagebruik en de afwezigheid van koppelbehandelingen. Variatie in de tijd in deze sector wordt mogelijk verklaard doordat op verschillende moment mengmonsters zijn genomen (met mest van alle leeftijds categorieën)”

In vleeskuikens is de resistentie tegen met name 3^e en 4^e generatie cefalosporines sterk afgenomen over de afgelopen jaren. Dit is naar alle waarschijnlijkheid vooral het resultaat van het stoppen van het gebruik van deze middelen op broederijen. Ook de afname in gebruik van tweede keuze breedspectrum penicillines op vleeskuikenbedrijven zal hieraan hebben bijgedragen. Het eerder ingezette beleid om het gebruik van derde keuze middelen sterk te beperken, heeft nog niet geleid tot een duidelijke reductie van de (fluoro)chinolonen resistentie. Deze is nog op een hoog niveau in *E. coli* uit de vleeskuikensector (46,4%), in vergelijking met de andere diersectoren.

Er zijn statistisch significante relaties gevonden tussen het antibioticagebruik (totaal en voor specifieke klassen) en antibioticaresistentie in *E. coli* tegen specifieke klassen van antibiotica. Het totale antibioticagebruik is vaak sterker geassocieerd met de mate van voorkomen van specifieke resistente *E. coli*'s dan het gebruik van specifieke antibiotica en de daarmee samenhangende specifieke resistentie. Mogelijk speelt co- of kruisresistentie hier een belangrijke verklarende rol.

Zijn associaties tussen antibioticagebruik en antibioticaresistente bacteriën gevonden op basis waarvan benchmarkwaarden afgeleid kunnen worden? De bestudeerde verbanden tussen antibioticagebruik en antibioticaresistentie laten vooralsnog geen niveau van gebruik zien waaronder het resistentieniveau gelijk is aan het achtergrondniveau (drempelwaarde). Drempelwaarden voor resistentie in de relatie antibioticagebruik en resistentie zouden potentieel een basis kunnen zijn voor het afleiden van benchmarkwaarden. De wetenschappelijke literatuur biedt daarnaast ook te weinig handvatten om drempelwaarden af te leiden. Ook is het op dit moment niet mogelijk om een “acceptabel resistentieniveau” vast te stellen, bijvoorbeeld op basis van volksgezondheidsrisico's. Dit risico is met de huidige stand der kennis niet te kwantificeren. Het antibioticagebruik dat hoort bij dit “acceptabel resistentieniveau” zou dan de basis voor benchmarkwaarden kunnen zijn maar een “acceptabel resistentieniveau” is vooralsnog geen gedefinieerd begrip.

Conclusies

Op basis van de bevindingen concludeert het expertpanel dat de verbanden tussen de daling in antibioticagebruik en de daling in het voorkomen van antibioticaresistente *E. coli* bacteriën een sterke aanwijzing vormen dat verdere reductie van het antibioticagebruik zal leiden tot verdere daling in het voorkomen van resistente micro-organismen.

De gevonden relaties zijn niet zodanig sterk en specifiek dat op basis hiervan voorspellingen over de ontwikkeling van resistentie kunnen worden gedaan bij verdergaande reductie van antibioticagebruik. Omdat het resistentieniveau voor meerdere antibioticaklassen nog hoog is, en co-resistentie en kruisresistentie voorkomen in met name de juveniele dieren voor vleesproductie (kalveren, pluimvee, varkens), is naar de mening van het expertpanel verdere reductie van het gebruik van alle antibiotica in deze drie diersectoren wenselijk. Deze conclusie is gebaseerd op het voorzorgsprincipe voor de volksgezondheid, met in achtneming van randvoorwaarden rond diergezondheid en dierwelzijn.

Aanbevelingen

Omdat het vooralsnog niet mogelijk is benchmarkwaarden af te leiden voor een acceptabel resistentieniveau, blijft de huidige pragmatische benadering van het benchmarken een belangrijk instrument voor het inzichtelijk maken van het antibioticagebruik. Verdere reductie van antibioticagebruik moet zich, naar de mening van het expertpanel, de komende jaren blijven richten op bedrijven in het actiegebied (rood) en het signaleringsgebied (oranje). Het expertpanel houdt hiermee vast aan de lijn die reeds in het in mei 2015 verschenen rapport “Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2014” is uitgezet. Inzicht in de achtergronden van het hoge gebruik op bedrijven is essentieel om tot verdere reductie te komen. Dat vraagt verdere onderzoeksinspanningen, die moeten leiden tot het identificeren van factoren die antibioticagebruik bepalen en op basis waarvan interventies plaats kunnen vinden. Vervolgens zullen de betrokken partijen moeten komen tot implementatie van deze interventies, alsmede evaluatie van het effect hiervan.

De huidige nationale resistentiemonitoringsystematiek is gebaseerd op EU-regelgeving en vindt voornamelijk plaats op het niveau van slachthuizen. Dat geeft op diersectorniveau een inschatting van de effecten van antibioticagebruik op de resistentie van darmbacteriën van de dieren. Samen met informatie over resistente bacteriën op vlees, draagt deze informatie bij aan het inzicht in het risico op transmissie van resistente stammen via direct contact, het milieu of de voedselketen naar de mens. Echter, dit is slechts een indicatie voor het voorkomen van resistentie op bedrijfsniveau. Meting op het niveau van slachthuizen geeft weliswaar een goed inzicht in de risico's voor de consument via de voedselketen. Maar ook beroepsmatige transmissierisico's en transmissie via beroepsmatig hoogblootgestelden naar gezinsleden of de algemene bevolking, risico's van transmissie via het milieu en transmissie binnen en tussen bedrijven zijn potentieel van belang. Vooralsnog is de relatie tussen gebruik en resistentie door resistentiemeting op slachtniveau niet goed te bepalen.

Het expertpanel pleit in verband met bovenstaande voor regelmatige surveys om een beeld te krijgen van de resistentieproblematiek en de dynamiek daarin op bedrijfsniveau. In dergelijke surveys, die per sector moeten worden uitgevoerd, moeten antibioticagebruiksgegevens op bedrijven worden verzameld, in combinatie met mestmonsters waarop resistentiebepalingen worden uitgevoerd. Dit leidt tot beter inzicht in de relatie tussen antibioticagebruik en resistentie en kan in de toekomst mogelijk een betere basis vormen voor nadere onderbouwing van benchmarkwaarden. Als laatste kunnen resistentiepatronen die bij rode en oranje bedrijven worden gevonden een rol vervullen in de communicatie met individuele veehouders en de diersectoren en maakt het de relatie tussen resistentie en antibioticagebruik voor deze categorieën veehouders zichtbaar.

Het huidige beleid is sterk gericht op gebruik van eerste, tweede, en derde keuze middelen, waarbij derde keuze middelen zoveel mogelijk voor humaan gebruik worden gereserveerd. Het onderscheid tussen eerste en tweede keuzemiddelen is voor een belangrijk deel gericht op de in de afgelopen jaren opgekomen ESBL-resistentieproblematiek. Als nieuwe vormen van resistentie opkomen, kan het nodig zijn deze indeling hierop aan te passen. Eerste keuze middelen kunnen dus niet als absoluut risicoloos worden gezien. Daarom blijft reductie van antibioticagebruik over de gehele linie, inclusief de eerste keuze middelen, aanbevolen.

Inleiding

De SDa streeft naar transparant antibioticagebruik bij landbouwhuisdieren en doet dit door monitoring van het gebruik in de grootste diersectoren, de beoordeling van verkoopcijfers, benchmarking van het gebruik op dierhouderijen en het voorschrijfpatroon van dierenartsen. De introductie van de benchmarksystematiek voor antibioticagebruik op bedrijven in 2011, was niet gebaseerd op het voorkómen van de ontwikkeling van resistente micro-organismen. Bij het ontbreken van kwantitatieve gegevens over de associatie tussen gebruik en resistentie, werd uitgegaan van een pragmatische benadering. Het gebruik verschilde sterk tussen bedrijven en, zo later bleek, ook tussen dierenartsen. Omdat hiervoor geen redelijke verklaring te geven was, werd er bij het vaststellen van de benchmarkwaarden vanuit gegaan dat de bedrijven met een hoog gebruik dit gebruik terug zouden kunnen brengen naar het niveau van de collega-bedrijven. De benchmarkwaarden zijn hierop afgestemd en hadden tot doel verschillen in gebruik tussen bedrijven in vergelijkbare sectoren en tussen dierenartsen terug te dringen.

Na jaren van antibioticagebruikreductie is er vanuit diersectoren, dierenartsen en overheid, de betrokken partijen, behoefte aan inzicht in de relatie tussen antibioticagebruik en ontwikkeling en het voorkomen van resistente micro-organismen. Bij voorkeur ziet men een benchmarkingsystematiek die is afgeleid van informatie over de mate van voorkomen van resistentie. Daartoe heeft het expertpanel de wetenschappelijk ('peer reviewed') literatuur verkend en zijn analyses uitgevoerd naar de relatie tussen antibioticagebruik in de Nederlandse diersectoren en het voorkomen van resistente micro-organismen op basis van de door het CVI verzamelde gegevens zoals die jaarlijks in de MARAN-rapportage worden gepubliceerd.

Omdat het voor het expertpanel bij aanvang van de analyses niet duidelijk was of benchmarkwaarden direct één op één op resistentie-informatie kunnen worden gebaseerd, wordt in deze rapportage vooralsnog als voorzichtige terminologie "naar resistentie geïnformeerde benchmarkwaarden" gehanteerd. Het expertpanel heeft de volgende specifieke vraagstellingen onderzocht:

1. in welke mate is de daling in antibioticagebruik over afgelopen jaren geassocieerd met een daling in het voorkomen van antibioticaresistente bacteriën;
2. in welke mate bestaan er verschillen in het voorkomen van antibioticaresistente bacteriën in de verschillende diersectoren;
3. zijn associaties tussen antibioticagebruik en antibioticaresistente bacteriën gevonden op basis waarvan benchmarkwaarden afgeleid kunnen worden.

Het expertpanel heeft deze vraagstellingen onderzocht aan de hand van de gegevens over antibioticagebruik en -resistentie zoals die afgelopen jaren door het LEI, de SDa en het CVI zijn verzameld.

Het expertpanel heeft in juni 2015 een bijeenkomst gehouden met een aantal (inter-)nationale experts (zie bijlage 1). Deze experts hebben commentaar geleverd op analyses die door het expertpanel zijn uitgevoerd. De analyses worden separaat aan een wetenschappelijk tijdschrift aangeboden. In dit rapport worden de analyses die het expertpanel heeft uitgevoerd verkort en zonder alle wetenschappelijke details weergegeven en worden de eventuele gevolgen voor de benchmarkingsystematiek expliciet besproken.

Ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie

Antimicrobiële resistentie kent een aantal specifieke fasen: (1) ontwikkeling, (2) selectie, (3) verspreiding, (4) persistentie en (5) reductie. Deze fasen worden hieronder kort toegelicht.

Met (1)ontwikkeling van resistentie wordt bedoeld het overgaan van een bacterie die gevoelig is voor antibiotica (sensitief) naar een bacterie die ongevoelig is voor antibiotica (resistent). Resistentie ontwikkeling vindt onder meer plaats door mutaties of zogenaamde horizontale uitwisseling van resistentiegenen. (2) Onder aanwezigheid van antibiotica kan vervolgens selectie van de resistente bacterie plaatsvinden; deze groeit hierbij uit ten gevolge van de ruimte die is ontstaan door de doding of remming van gevoelige niche-genoten en wijkt door de aanwezigheid van verworven resistentiegenen of mutaties af van de oorspronkelijke bacterie, die leefde in afwezigheid van antibioticumdruk ('wildtype'). (3) Vervolgens kan verspreiding plaatsvinden naar mens, dier en/of omgeving. (4) Selectie en verspreiding zijn in hoge mate afhankelijk van antibioticagebruik. Of resistente bacteriën in de oorspronkelijke gastheer of, na verspreiding, in de nieuwe gastheer aanwezig blijven (persistentie), is deels afhankelijk van antibioticumdruk. Antibioticagebruik geeft een relatief voordeel aan resistente micro-organismen. (5) Reductie van resistentie kan plaatsvinden in een bacteriepopulatie door overgroei van resistente bacteriën door gevoelige bacteriën (als er een competitief voordeel bestaat) of door verlies van resistentiegenen of puntmutaties voor de individuele bacterie. In de CVI-monitoring wordt hierbij resistentie gedefinieerd als niet-wildtype.

Kortom: de aanwezigheid van antibiotica is een drijvende kracht achter ontstaan, verspreiding en persistentie van resistentie. De associatie tussen gebruik van antibiotica en resistentie is als gevolg hiervan complex, ook mede vanwege de dynamiek. Namelijk na selectie groeien resistente bacteriën met een zekere snelheid uit waarbij die snelheid (toename per tijdseenheid) bepaald wordt door de bacterie (langzame of snelle groeiers), het type resistentie (en het groei-nadeel van het type resistentie), en de omgeving (voedingsstoffen, temperatuur). Er is dus geen eenduidige, modelmatige beschrijving mogelijk van de relatie tussen antibioticagebruik en antibioticaresistentie. In de huidige studie is daarom uitgegaan van de empirische relaties en de veranderingen daarin over de tijd (resistentie en gebruik). Op deze wijze wordt feitelijk het totaal van alle onderliggende factoren waargenomen in de vorm van statistische associaties.

Gebruikte gegevens en beschrijving van de analyses

Gegevens over resistentie

De informatie over het voorkomen van resistente stammen is afkomstig van het 'Central Veterinary Institute' (CVI). Het CVI voert jaarlijks gevoeligheidstesten uit op *E. coli* isolaten die in het kader van een nationaal monitoring programma worden verzameld in de vier diersectoren (melkvee, kalveren, pluimvee, varkens)¹. Het doel van de monitoring is om veranderingen in resistentie op populatieniveau te detecteren en te volgen door een steekproef van willekeurige monsters te nemen in de diverse diersectoren. Deze monitoring maakt onderdeel uit van een Europees geharmoniseerd programma². De informatie is sinds 1998 beschikbaar voor pluimveebedrijven en vleesvarkens en sinds 2005 voor kalveren en melkvee. Kalveren werden op het bedrijf bemonsterd tot 2011. Vanaf 2012 zijn de monsters op slachthuizen genomen. Op melkveebedrijven zijn alle jaren zogenaamde gepoolde monsters genomen op bedrijfsniveau, behalve in 2010 en 2011 toen individuele dieren op slachthuizen zijn gemonsterd. Deze periode overlapt met een korte periode waarin een verhoogde prevalentie resistentie werd geconstateerd, vermoedelijk samenhangend met een kleinere steekproefomvang gedurende die periode. Opzet van de CVI monitoring (slachthuismonsters) wordt uitgebreider in de MARAN rapportages beschreven¹. Zogenaamde 'Minimal Inhibitory Concentrations (MICs)' van *E. coli* isolaten zijn gebruikt met epidemiologische afkapwaarden om resistente stammen te identificeren*. Het gebruik van deze niet klinische afkapwaarden is objectiever en geschikter om opkomen van nieuw verkregen resistentie te monitoren.

Monitoring antibioticagebruik LEI en SDA

De SDA rapporteert sinds 2011 antibiotica gebruiksgegevens op basis van afleverregels voor 13 verschillende klassen antibiotica voor de vier diersectoren. De laatst gerapporteerde gegevens over 2014 zijn ook opgenomen. De SDA berekent het gebruik van antibiotica op basis van specifieke maten voor gebruik op bedrijfsniveau (DDDA_F) en op nationaal niveau (DDDA_{NAT})³. De SDA drukt het gebruik uit in DDDA volgens de ESVAC systematiek**. De SDA-gegevens hebben betrekking op vrijwel alle Nederlandse bedrijven. Voor de periode tot 2011 zijn gegevens gebruikt van het Landbouw Economisch Instituut (LEI) van de Wageningen Universiteit (WUR). De LEI-gegevens hadden betrekking op gestratificeerd getrokken steekproeven van bedrijven. Gebruik in de bedrijven met varkens wordt in rapportages weergegeven voor zeugen/biggen en voor vleesvarkens. Voor het doel van deze rapportage zijn deze gegevens samengevoegd omdat het wenselijk is een maat te hebben voor gebruik over het gehele leven van het dier. Gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) zijn gebruikt om de gemiddelde proportie dieren te berekenen voor ieder productietype*** voor de periode 2000-2010 (0,51 voor vleesvarkens en 0,49 voor zeugen/biggen). Deze proporties zijn gebruikt als weegfactor voor het

*http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/EUCAST_definitions_of_clinical_breakpoints_and_ECOffs.pdf

**http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp&mid=WC0b01ac0580153a00&jsenabled=true

***<http://statline.cbs.nl/Statweb>

samenvoegen van de productietypen tot een gebruikscijfer voor de varkenssector. Van 2011 tot 2014 waren gegevens beschikbaar voor de hele varkenssector en hoefde deze benadering niet gevolgd te worden.

Statistische aspecten

De in dit rapport door het expertpanel beschreven analyses worden in detail in een separaat wetenschappelijk artikel weergegeven⁴. De methoden worden hier daarom slechts globaal beschreven maar sluiten aan bij analyses zoals die door andere organisaties zijn voorgesteld of gevolgd in een aantal recente rapporten^{5,6}:

- de lange termijn trends in antibioticagebruik per diersector op landelijk niveau zijn geassocieerd aan de door het CVI jaarlijks verzamelde resistentiegegevens;
- Zowel het totale antibioticagebruik alsook antibioticagebruik voor enkele specifieke categorieën antibiotica zijn geassocieerd aan resistentiegegevens;
- Onderscheid is gemaakt in resistentie tegen penicillines (AMP), tetracyclines (TET), sulfonamides (SMX), trimethoprim (TMP), fluorochinolonen (CIP), chinolonen (NAL), amfenicolen (CHL) 3^e en 4^e generatie cefalosporines (FOT), aminoglycosides (STM, GEN) (zie tabel 1);

Tabel 1. Antibioticagroepen, indeling in eerste, tweede en derde keuze middelen en vorm van resistentie

Antibiotica groep	1 ^e , 2 ^e , 3 ^e keus	Resistentie
Amfenicolen	1	CHL
Aminoglycosiden	2	STM, GEN
Cefalosporines 1e en 2e generatie	2	
Cefalosporines 3e en 4e generatie	3	FOT
Chinolonen	2	
Fluorochinolonen	3	CIP
Macroliden/lincosamiden	1 of 2	
Penicillines	1 of 2	AMP
Polymyxines	2	
Tetracyclines	1	TET
Trimethoprim/sulfonamiden	1	TMP, SMX

- Vooralnog is gekeken naar één indicator micro-organisme, de *E. coli* bacterie;
- Er zijn verschillende statistische technieken gebruikt waarbij verschillende aannames zijn gemaakt (jaarlijkse waarnemingen zijn geheel onafhankelijk over de tijd verondersteld (ex-temporaal), jaarlijkse waarnemingen zijn gecorrigeerd voor correlaties over de tijd en er zijn analyses met “lagging” uitgevoerd (huidige resistentie geassocieerd met gebruik vorige jaar)). Al deze alternatieve analyses hebben geen ander beeld opgeleverd en zijn om deze reden niet in deze rapportage weergegeven.

Resultaten data analyses

Relatie antibioticagebruik en resistentie

De veranderingen in gebruik en resistentie tussen 2009 en 2014 zijn gekwantificeerd in tabel 2. In de varkenssector en bij vleeskuikens waren de verlagingen in gebruik voor de meeste veelgebruikte antibiotica het grootst. Antibioticagebruik daalde in vleeskuikensector met 57% voor het totaalgebruik, met hoogste dalingen in tetracyclines (70%) en chinolonen (68%). Antibioticagebruik daalde in de varkenssector met 54% voor het totaalgebruik, met de hoogste dalingen in trimethoprim/sulfonamiden (63%) en tetracyclines (59%). In de kalvesector was de reductie in antibioticagebruik minder dan in de varkenssector, namelijk 37,4% voor het totaalgebruik.

De daling in resistentie over dezelfde periode was in de vleeskuikensector het minst omvangrijk. Deze was 8% voor resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen, en 31% voor tetracycline. In de varkenssector waren de reducties groter. Deze was 22% voor resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen, en 47% voor penicillines. In de kalvesector waren de reducties vergelijkbaar met de varkenssector (26% voor resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen), met 46% voor penicillines, maar bij een beperkter verandering in antibioticagebruik. Overigens zoals eerder opgemerkt, wordt deze daling in de kalvesector vertekend door de verandering in de monsternamestrategie. Door verschuiving van de monsternamen van bedrijven naar het slachthuis, worden waarschijnlijk lagere resistentieniveaus gevonden ten gevolge van een groter interval tussen laatste antibioticagift en bemonstering voor resistentiebepalingen. Waarschijnlijk is de werkelijke daling geringer door de verandering in monsternamestrategie.

In alle sectoren nam het gebruik van fluorochinolonen en 3^e en 4^e generatie cefalosporines af tot nul of bijna nul in 2014. Deze verandering ging gepaard met substantiële dalingen in resistentie:

- een 84% reductie in resistentie voor cefotaxime (3^e en 4^e gen. cefalosporines) en 19% reductie in resistentie voor ciprofloxacin (fluorochinolonen) in vleeskuikens;
- een 86% reductie in resistentie voor cefotaxime (3^e en 4^e gen. cefalosporines) en 100% reductie in resistentie voor ciprofloxacin (fluorochinolonen) in varkens;
- 41% reductie in resistentie voor cefotaxime (3^e en 4^e gen. cefalosporines) en 64% reductie in resistentie voor ciprofloxacin (fluorochinolonen) in vleeskalveren;
- en totale afwezigheid van fluorochinolonen resistentie in melkvee in 2014. Voor 3^e en 4^e generatie cefalosporines is de reductie in resistentie voor cefotaxime 75%.

Tabel 2. De verschillen in antibioticagebruik en resistentie in 2009 en 2014 voor de verschillende diersectoren.

Diersoort	Antibiotica gebruik (DDDA _{NAT})			Prevalentie antimicrobiële resistentie (%)			Absoloute verandering 2009-2014		Relatieve verandering 2009-2014	
	Antibiotica klasse	2009	2014	Antibioticum	2009	2014	Antibiotica gebruik (DDDA _{NAT})	Antimicrobiële resistentie (%)	Antibiotica gebruik (DDDA _{NAT})	Antimicrobiële resistentie (%) ^a
Vleeskuikens	Totaal	36.8	15.8	Alle	87.6	80.6	-21.0	-7.0	-57.1	-8.0
	Tetracyclines	5.6	1.7	TET	61.9	42.4	-3.9	-19.4	-69.8	-31.4
	Penicillines	14.3	9.9	AMP	73.2	62.1	-4.4	-11.1	-30.5	-15.2
	Trimethoprim/sulfonamiden	2.2	1.3	TMP	62.2	44.6	-0.8	-17.6	-37.7	-28.4
				SMX	71.8	52.5				
	Amfenicolen	0.0	0.0	CHL	23.7	13.5	0.0	-10.2	0.0	-42.9
	Fluorochinolonen	0.5	0.2	CIP	57.4	46.4	-0.3	-11.0	-64.7	-19.1
	Chinolonen	6.7	2.1	NAL	57.4	44.6	-4.5	-12.8	-68.0	-22.3
	3rd/4th gen. cefalosporines	0.0	0.0	FOT	17.9	2.9	0.0	-15.0	0.0	-83.7
Aminoglycosiden	0.0	0.0	STM	67.4	n.a	0.0	n.a	0.0	n.a	
			GEN	8.6	6.4					
Varkens	Totaal	20.5	9.5	Alle	80.4	63.0	-11.0	-17.4	-53.6	-21.6
	Tetracyclines	10.7	4.3	TET	67.6	49.2	-6.4	-18.3	-59.4	-27.1
	Penicillines	2.8	2.1	AMP	44.9	24.0	-0.7	-21.0	-25.9	-46.6
	Trimethoprim/sulfonamiden	3.6	1.3	TMP	53.7	30.9	-2.2	-22.8	-62.6	-42.5
				SMX	61.8	41.3				
	Amfenicolen	0.0	0.2	CHL	11.5	12.0	0.1	0.5	278.6	4.4
	Fluorochinolonen	0.0	0.0	CIP	7.1	0.0	0.0	-7.1	-100.0	-100.0
	Chinolonen	0.0	0.1	NAL	7.1	0.3	0.0	-6.8	45.8	-96.4
	3rd/4th gen. cefalosporines	0.1	0.0	FOT	3.7	0.5	-0.1	-3.2	-100.0	-86.3
Aminoglycosiden	0.0	0.0	STM	62.5	n.a	0.0	n.a	0.0	n.a	
			GEN	3.0	3.6					
Kalveren	Totaal	33.8	21.2	Alle	66.1	49.0	-12.7	-17.1	-37.4	-25.9
	Tetracyclines	17.8	10.7	TET	59.1	44.5	-7.1	-14.5	-40.0	-24.6
	Penicillines	1.5	2.2	AMP	41.5	22.3	0.7	-19.3	44.3	-46.4
	Trimethoprim/sulfonamiden	3.6	2.1	TMP	37.4	22.3	-1.5	-15.2	-41.4	-40.5
				SMX	45.0	28.1				
	Amfenicolen	0.6	1.5	CHL	22.2	13.4	0.9	-8.9	145.2	-39.9
	Fluorochinolonen	0.9	0.0	CIP	18.1	6.5	-0.8	-11.6	-97.7	-64.1
	Chinolonen	0.2	0.5	NAL	18.7	5.8	0.3	-12.9	133.3	-68.9
	3rd/4th gen. cefalosporines	0.4	0.0	FOT	1.8	1.0	-0.4	-0.7	-100.0	-41.4
Aminoglycosiden	0.1	0.3	STM	47.4	n.a	0.3	n.a	580.0	n.a	
			GEN	6.4	3.8					

Melkvee	Totaal	5.8	3.3	Alle	23.1	4.9	-2.5	-18.3	-43.0	-79.0
	Tetracyclines	0.6	0.4	TET	18.4	3.0	-0.2	-15.4	-37.1	-83.8
	Penicillines	2.8	2.0	AMP	11.8	1.5	-0.8	-10.3	-27.4	-87.3
	Trimethoprim/ sulfonamiden	0.2	0.2	TMP	12.5	0.0	0.0	-12.5	14.3	-100.0
				SMX	16.2	2.6				
	Amfenicolen	0.0	0.1	CHL	5.9	1.1	0.0	-4.8	100.0	-81.0
	Fluorochinolonen	0.1	0.0	CIP	4.5	0.0	-0.1	-4.5	-100.0	-100.0
	Chinolonen	0.0	0.0	NAL	5.9	0.0	0.0	-5.9	0.0	-100.0
	3rd/4th gen. cefalosporines	0.8	0.0	FOT	1.5	0.4	-0.8	-1.1	-100.0	-74.6
	Aminoglycosiden	0.0	0.0	STM	16.9	n.a	0.0	n.a	0.0	n.a
GEN				5.9	0.4					

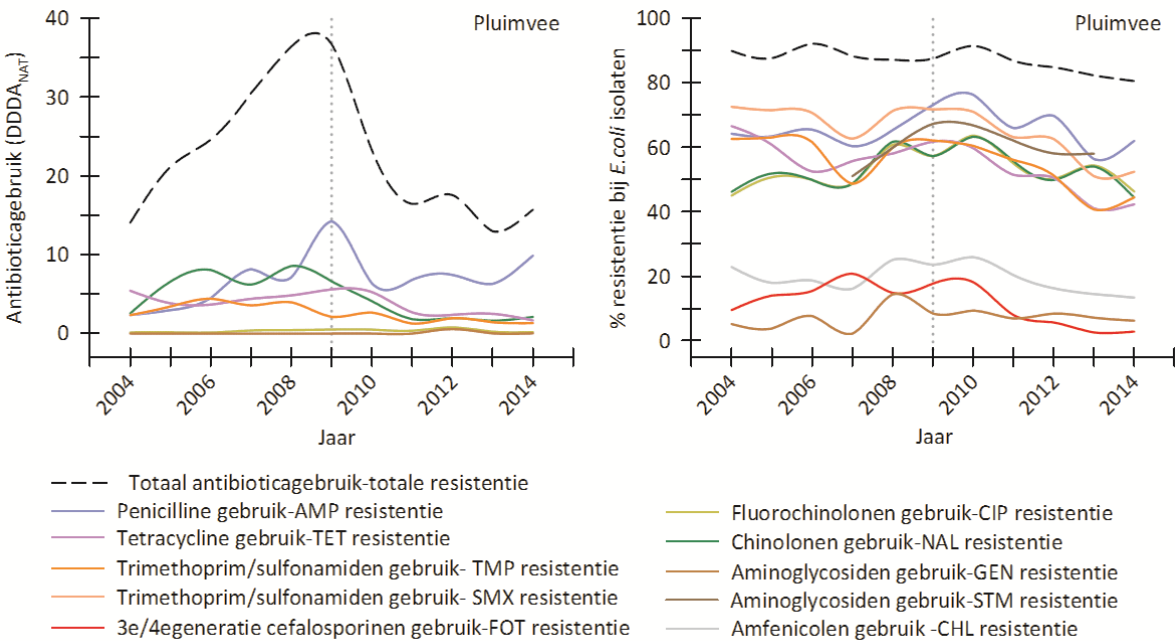
Resistentie-antibioticaklassen: AMP ampicilline ; TET tetracycline ; SMX sulfamethoxazol ; TMP trimethoprim; CIP ciprofloxacin; NAL nalidixinezuur; CHL chlooramfenicol; FOT cefotaxime; STM streptomycine; GEN gentamicine. . ξ gedefinieerd als resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen. Dalingen zijn in de tabel groen gekleurd: getallen in donkerder gekleurde cellen geven een grotere daling weer.

Trends in antibioticagebruik en resistentie zijn in figuur 1 weergegeven. In vleeskuikens en varkens is tot 2009 sprake van een toename in gebruik van antibiotica. Deze periode wordt gevolgd door een periode met duidelijke afname in antibioticagebruik tot aan 2014. De resistentie volgt het globale patroon van antibioticagebruik. In kalveren daalde het gebruik van antibiotica en het voorkomen van resistente *E. coli*, maar deze trend wordt zoals eerder aangegeven verstoord door een abrupte verandering in resistentie rond 2012 door verandering van de wijze waarop monsters werden genomen. Als gevolg van deze verandering in monstername worden de berekende afnames in resistentie niet als betrouwbare schatting geacht van de werkelijke afname over de tijd. Het gebruik in de melkveesector was laag gedurende de gehele periode, evenals de resistentie, met een scherpe piek tussen 2008 en 2010 ook als gevolg van een afwijkende bemonsteringswijze.

De diersectoren hadden verschillende gebruikspatronen, maar het gebruik van tetracyclines, penicillines, trimethoprim en sulfonamiden was hoog in iedere sector, met ook een relatief belangrijke bijdrage van chinolonen in de productie van vleeskuikens.

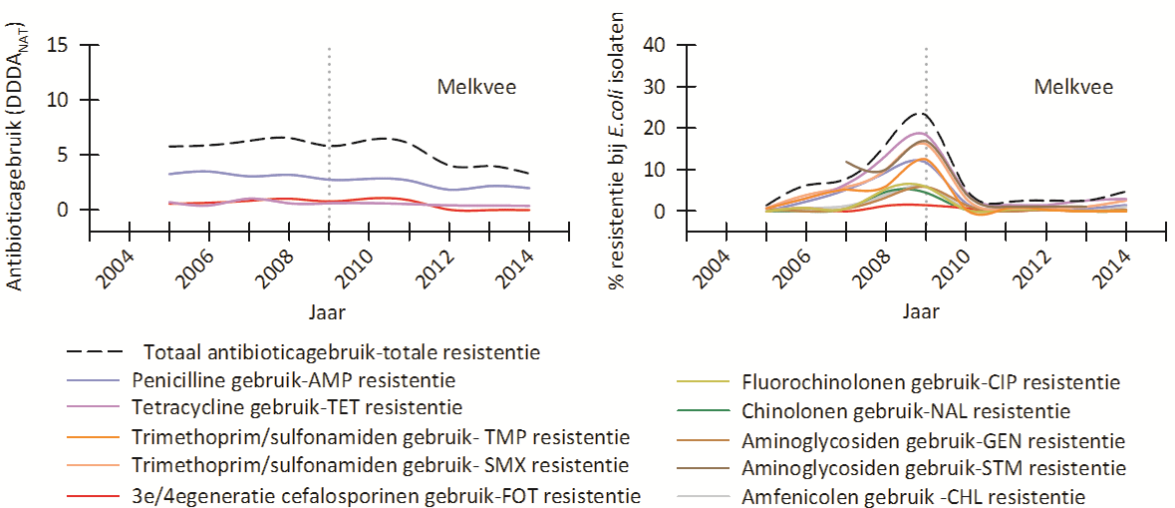
Figuur 1a-d. Trends in antibioticagebruik en specifieke resistentie in de vier diersectoren⁴ met 2009 door een verticale grijze lijn gemarkeerd. 2009 is het benchmarkjaar dat de overheid hanteert voor evaluatie van trends in gebruik van antibiotica

a.



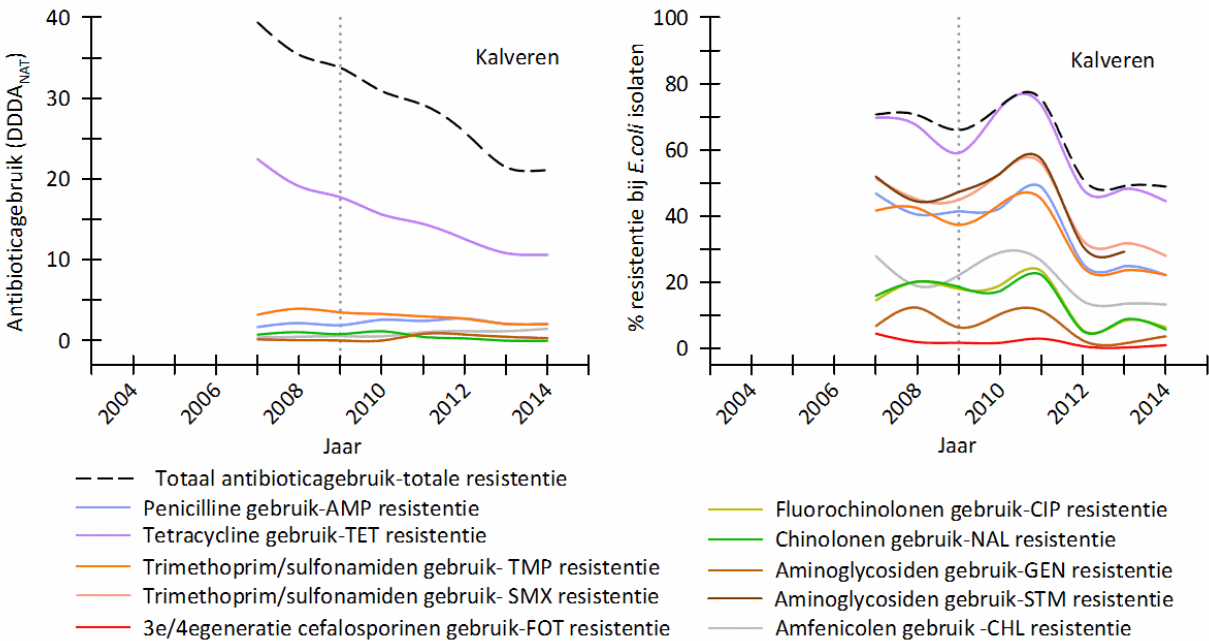
Resistentie- antibioticaklassen: AMP ampicilline ; TET tetracycline ; SMX sulfamethoxazol ; TMP trimethoprim; CIP ciprofloxacin; NAL nalidixinezuur; CHL chlooramfenicol; FOT cefotaxime; STM streptomycine; GEN gentamicine

b.



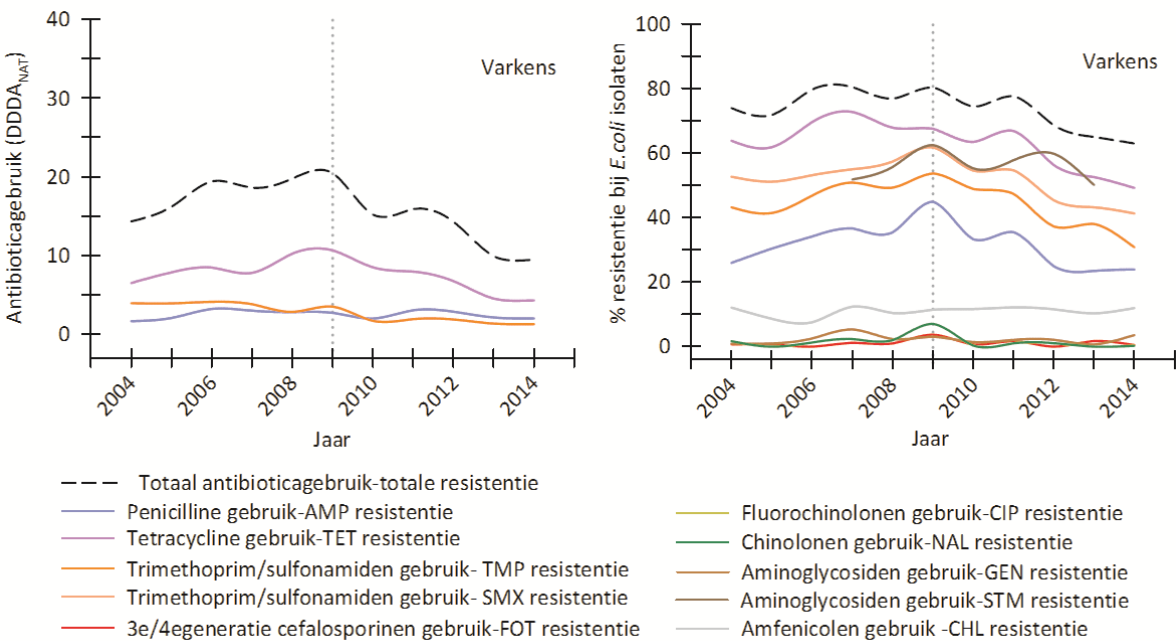
Resistentie- antibioticaklassen: AMP ampicilline ; TET tetracycline ; SMX sulfamethoxazol ; TMP trimethoprim; CIP ciprofloxacin; NAL nalidixinezuur; CHL chlooramfenicol; FOT cefotaxime; STM streptomycine; GEN gentamicine

c.



Resistentie- antibioticaklassen: AMP ampicilline ; TET tetracycline ; SMX sulfamethoxazol ; TMP trimethoprim; CIP ciprofloxacine; NAL nalidixinezuur; CHL chlooramfenicol; FOT cefotaxime; STM streptomycine; GEN gentamicine

d.



Resistentie- antibioticaklassen: AMP ampicilline ; TET tetracycline ; SMX sulfamethoxazol ; TMP trimethoprim; CIP ciprofloxacine; NAL nalidixinezuur; CHL chlooramfenicol; FOT cefotaxime; STM streptomycine; GEN gentamicine

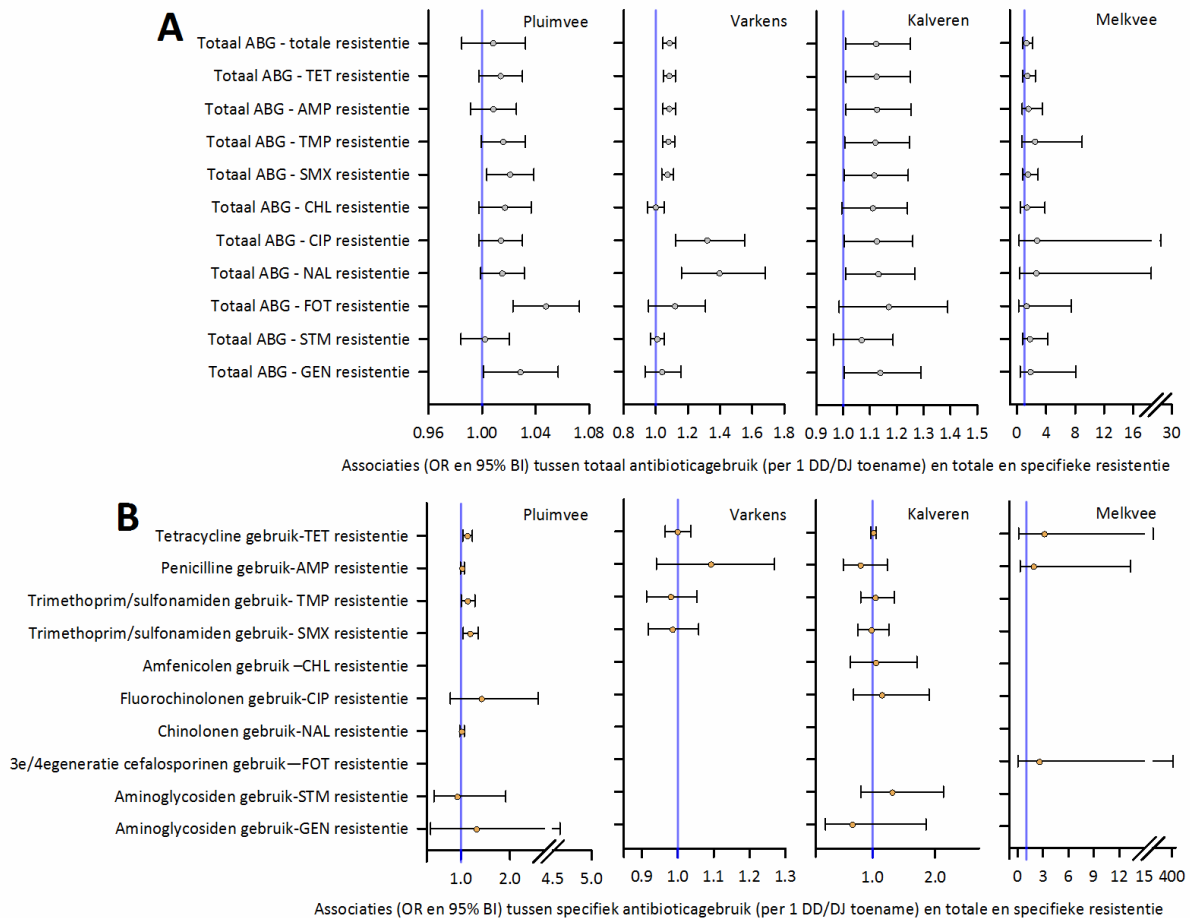
In de meeste sectoren is sprake van duidelijke associaties tussen het totale en specifieke antibioticagebruik en specifieke resistentie, met name in de varkenssector en in mindere mate in de pluimveesector (zie figuur 2). Over het geheel genomen zijn niet in alle gevallen associaties statistisch significant, maar in vrijwel alle gevallen is sprake van positieve trends; een hoger antibioticagebruik hangt samen met een frequenter voorkomen van resistentie. In de kalverhouderij zijn de verbanden relatief zwak. Ook hier worden in het algemeen positieve, maar niet statistisch significante, associaties gevonden. De verandering in monsternamestrategie is hier vermoedelijk een belangrijke verstorende variabele. Als voor het effect in wijziging van monsternamesystematiek wordt gecorrigeerd worden geen associaties meer gevonden in de kalversector (alle Odds Ratio's rond de 1). De associaties zijn het minst duidelijk in de melkveehouderij, vermoedelijk door het absoluut lage gebruik en de beperkte veranderingen in antibioticagebruik in absolute termen over de tijd. In de melkveesector wordt voor geen van de antibioticaklassen een duidelijke associaties gevonden met het gebruik.

In alle sectoren zal het gebruik van landelijke cijfers voor antibioticagebruik, in plaats van gebruik van bedrijfsspecifieke gebruikscijfers afkomstig van de bedrijven waarvan de dieren afkomstig waren, ten dele de zwakke verbanden kunnen verklaren.

In het algemeen was het totaalgebruik aan antibiotica sterker geassocieerd met de specifieke resistentie dan met specifiek gebruik. Waarschijnlijk dat co-resistentie (het voorkomen van meerdere vormen van resistentie in hetzelfde micro-organisme) hier een verklarende rol speelt.

De implicatie van deze bevindingen is dat het gebruik van antibiotica, uitgedrukt in dierdagdoseringen, duidelijk geassocieerd is met resistentie. Ook suggereren deze analyses, naast beschikbare literatuurgegevens, dat verdere reductie van het antibioticagebruik zal leiden tot verdere reductie in het voorkomen van resistente micro-organismen.

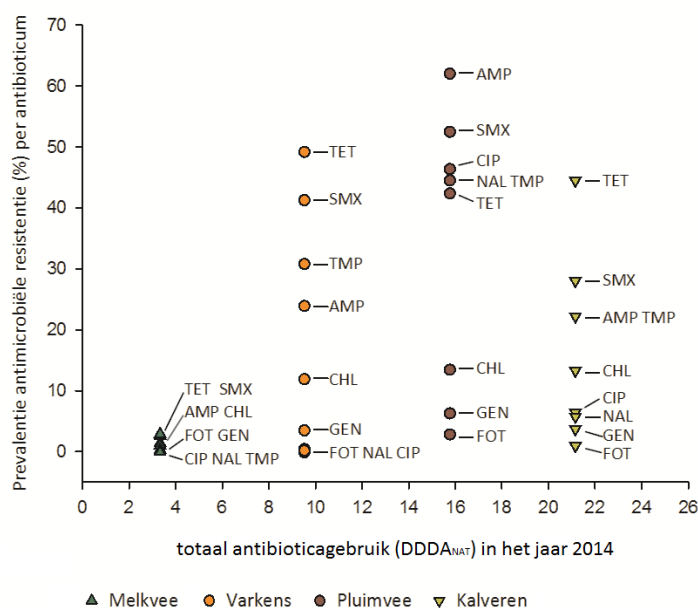
Figuur 2. Associaties tussen totaal antibioticagebruik versus resistentie tegen één of meerdere antibioticaklassen (totaal) en specifieke resistentie en antibioticagebruik onderverdeeld naar specifieke klassen en specifieke resistentie. De associaties zijn uitgedrukt als odds ratio's. Een odds ratio groter dan 1 betekent een positief verband tussen antibioticagebruik en resistentie. Een odds ratio gelijk aan 1 betekent geen verband. Een odds ratio kleiner dan 1 betekent een negatief verband⁷



Het expertpanel heeft ook geprobeerd te beredeneren welke reducties noodzakelijk zijn om resistencieniveaus op een vergelijkbaar niveau te brengen in de drie juveniele dieren voor vleesproductie (kalveren, pluimvee, varkens). Daartoe zijn de sectoren gerangschikt op het totale antibioticagebruik en is het percentage resistente isolaten voor de verschillende antibiotica voor het meest recente waarnemingsjaar, 2014, weergegeven (zie figuur 3). De percentages resistente isolaten blijken een sterke overlap te vertonen tussen de verschillende diersectoren. Omdat de relaties tussen het totaalgebruik aan antibiotica en gebruik aan specifieke middelen niet voldoende specifiek zijn geassocieerd met specifieke resistentie, onder meer door de aanwezigheid van multi-resistentie, is deze informatie niet eenvoudig kwantitatief te interpreteren naar de te realiseren $DDDA_{NAT}$ om in individuele diersectoren tot vergelijkbare resistencieniveaus en -patronen te komen.

Wel zijn er een paar opvallende bevindingen. De prevalentie voor specifieke vormen van resistentie varieert van enkele procenten tot in enkele gevallen meer dan 50% van de isolaten. Het gebruik van fluoroquinolonen en 3^e en 4^e generatie cefalosporines is in alle diersectoren in 2014 laag, met nog een iets hoger gebruik op sectorniveau voor vleeskuikens en kalveren (respectievelijk 0,2 en 0,02 DDDA_{NAT}) in 2014³. De resistentieniveaus tegen fluoroquinolonen (CIP) en 3^e en 4^e generatie cefalosporines (FOT) zijn laag in melkvee en varkens, met een iets hoger niveau in kalveren. Een afwijkend patroon wordt gevonden bij vleeskuikens met een laag niveau van resistentie tegen 3^e en 4^e generatie cefalosporines (FOT) en een opvallend hoog niveau voor fluoroquinolonen (>50% isolaten CIP resistentie).

Figuur 3. De vier diersectoren gerangschikt naar totaal antibioticagebruik en specifieke resistentie in 2014. De resultaten zijn verkregen op basis van een bewerking van de eerder gepubliceerde gegevens⁴



Door de complexe associatie tussen specifiek en totaal antibioticagebruik en resistentie, en in het bijzonder de rol van multi-resistentie, zijn voorspellingen van het resistentieniveau bij verdere reductie van het antibioticagebruik niet goed mogelijk.

Aanwezigheid van (multi-)resistentie in gemonitorde diersoorten

Kenmerken van de isolaten die door het CVI in de periode 2007-2013 zijn geanalyseerd, zijn in onderstaande tabel weergegeven (tabel 3). Het percentage multi-resistente micro-organismen verschilde niet duidelijk over de jaren. Uit het overzicht van de resistentie van de verschillende isolaten blijkt dat mono-resistentie (tegen één specifiek antibioticum) relatief weinig voorkomt.

Tabel 3. Kenmerken van de isolaten in het kader van de CVI monitoring verzameld (2007-2013)

Diersoort	# resistentie tegen 0, 1 of meerdere antibiotica ^b	Aantal isolaten ^c	% totaal aantal isolaten	% resistentie tegen 0, 1 of meerdere antibiotica ^d										
				AMP	TET	SMX	TMP	CIP	NAL	CHL	FOT	STM	GEN	
Pluimvee	0	227	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	98	5	37	21	8	1	1	0	0	0	29	3	
	2	151	8	32	19	18	3	48	49	1	3	24	4	
	3	160	8	44	24	38	24	49	49	5	4	62	3	
	4	230	12	82	48	67	50	39	39	7	10	53	6	
	5	245	13	82	67	87	74	40	41	13	12	76	8	
	6	259	13	84	67	95	80	80	80	22	11	72	8	
	7	263	14	94	86	98	92	98	98	18	15	90	13	
	8	221	11	99	96	100	91	99	100	80	25	99	11	
	9	71	4	100	94	100	99	100	100	90	48	100	69	
	10	9	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Totaal	1934	100	67	54	66	55	57	57	21	12	62	10		
Varkens	0	406	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	1	216	12	4	62	1	2	0	0	1	0	28	2	
	2	218	12	11	65	32	19	0	0	3	0	66	3	
	3	247	14	22	84	72	45	1	0	5	0	69	2	
	4	269	15	42	77	93	86	0	0	14	3	80	4	
	5	344	19	86	98	100	98	1	1	17	1	95	2	
	6	88	5	95	99	100	99	8	9	80	6	98	7	
	7	14	1	86	100	100	86	86	86	43	21	93	0	
	8	12	1	100	100	100	100	100	100	67	33	92	8	
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Totaal	1814	100	33	63	53	46	2	2	11	2	57	2		
Kalveren	0	510	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	1	158	12	2	94	1	0	0	0	0	0	3	1	
	2	69	5	35	90	9	13	3	3	3	1	39	4	
	3	81	6	31	90	58	25	11	11	6	0	68	0	
	4	93	7	59	89	88	60	5	5	14	1	76	1	
	5	181	14	91	99	97	77	4	4	33	2	91	2	
	6	108	8	67	99	99	94	33	34	69	2	94	9	
	7	50	4	86	98	100	86	86	78	56	2	88	20	
	8	45	3	91	98	98	98	96	93	84	11	100	31	
	9	40	3	100	100	100	100	100	100	98	5	100	98	
	10	4	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98	
Totaal	1339	100	35	59	42	34	14	14	20	1	41	6		
Melkvee	0	1320	93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	1	33	2	9	52	3	0	0	3	3	0	12	18	
	2	6	0	33	67	17	0	17	17	17	0	33	0	
	3	23	2	43	78	61	13	0	0	9	0	87	9	
	4	10	1	70	90	100	50	0	0	0	10	80	0	
	5	12	1	83	100	100	83	8	8	25	0	92	0	
	6	7	0	57	100	100	71	29	29	43	29	100	43	
	7	2	0	100	100	100	100	100	100	0	0	100	0	
	8	5	0	100	80	100	80	100	100	80	40	100	20	
	9	4	0	100	100	100	100	100	100	100	25	100	75	
	10	1	0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Totaal	1423	100	3	5	4	2	1	1	1	0	4	1		

Resistentie en antibioticaklassen: AMP ampicilline ; TET tetracycline ; SMX sulfamethoxazol ; TMP trimethoprim; CIP ciprofloxacine; NAL nalidixinezuur; CHL chlooramfenicol; FOT cefotaxime; STM streptomycine; GEN gentamycine.

Het merendeel van de isolaten is resistent tegen meerdere klassen antibiotica. Dit betekent dat een bepaald gen, dat de resistentie bepaalt, voorkomt in een micro-organisme in combinatie met andere resistentiegenen (co-resistentie). Dit heeft potentieel belangrijke gevolgen. Het betekent dat afname in gebruik van een bepaald antibioticum niet zondermeer hoeft te leiden tot reductie in het voorkomen van het gen dat voor de resistentie codeert.

De meeste voor antibiotica gevoelige isolaten werden gevonden in de melkveesector (93%) terwijl dit percentage beduidend lager was in varkens en kalveren (22% respectievelijk 38%) en het laagst in vleeskuikens (12%). Het hoogste niveau multipiele resistentie (resistentie tegen ≥ 3 klassen antibiotica) werd gevonden in pluimvee, met 75,4% van de isolaten resistent, gevolgd door varkens (53,7%), kalveren (45%) en melkvee met het laagste niveau (4,5%).

De resistentiepatronen verschillen duidelijk tussen de verschillende diersectoren (zie patronen gekleurde cellen in Tabel 3). Ampicilline-, tetracycline-, sulfamethoxazol-, trimethoprim-, en streptomycine-resistentie domineerden in de groep multi-resistente isolaten, behalve onder vleeskuikens waar ook dominantie werd gezien voor ciprofloxacin- en nalidixinezuur-resistentie.

Discussie

Resultaten afgezet tegen bredere literatuur

In de gepresenteerde analyse zijn associaties gevonden tussen antibioticagebruik, totaal en specifieke klassen, en specifieke resistentie in verschillende diersectoren. De analyses betreffen ecologische gegevens afkomstig van monitoringssystemen. Deze gegevens zijn niet primair verzameld met als doel dergelijke analyses te faciliteren. Vergelijkbare analyses zijn echter gepubliceerd met gebruik van gedetailleerder antibioticagebruiks- en resistentiegegevens op bedrijfsniveau. Voorbeelden zijn, zonder een uitputtend literatuuroverzicht te geven zijn:

- de gezamenlijke analyse van de “European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)”, de “European Food Safety Agency (EFSA)” en de “European Medicines Agency” (EMA) gericht op het vergelijken tussen landen van het antibioticagebruik onder mensen en dieren en het voorkomen van resistentie onder mensen en dieren, liet voor verschillende antibiotica associaties zien tussen gebruik bij dieren en het voorkomen van resistente micro-organismen bij dieren en mensen op basis van gegevens uit 2011 en 2012⁵. Voor bijvoorbeeld cefalosporines en fluoroquinolonen werden associaties gevonden tussen het voorkomen van resistente micro-organismen bij dieren en bij mensen tegen deze antibiotica. Ook werden positieve associaties gevonden tussen gebruik van macroliden in dieren en resistentie in humane klinische isolaten. Voor de meeste antibiotica werden associaties gevonden tussen gebruik en resistentie. Door de geaggregeerde analyses op landniveau moeten de resultaten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd;
- een ecologische analyse van antibioticagebruik bij dieren in 11 landen, gebruik makend van gegevens die verzameld zijn tussen 2005 en 2008 en resistentiepatronen in dieren en mensen. Sterke associaties werden gevonden tussen gebruik bij dieren en resistente micro-organismen bij mensen voor verschillende antibiotica waaronder ampicilline, aminoglycosiden en fluoroquinolonen. Indien alleen naar humaan gebruik en resistente stammen bij mensen werd gekeken, werden over het algemeen zwakkere verbanden gevonden voor minder antibiotica⁸;
- een ecologische analyse van antibioticagebruik bij runderen, varkens en pluimvee in zeven Europese landen en specifieke resistentie bij *E. coli* voor fluoroquinolonen en amfenicolen, 3^e generatie cefalosporines en sulfonamides, aminopenicillines, fluoroquinolonen, streptomycine en gentamycine en tetracyclines⁹;
- antibioticagebruik bij varkens en kalveren in Nederland en het voorkomen van vee-gerelateerde MRSA bij dieren en mensen op het bedrijf in longitudinale studies met metingen op bedrijfsniveau (werknemers, de veehouder en gezinsleden)^{4,10}. Dit zijn geen ecologische studies, maar longitudinale studies waar op bedrijfsniveau naar de relaties tussen antibioticagebruik en resistentie is gekeken;

- meerdere vergelijkbare studies in het buitenland waarin gekeken is naar ceftiofur gebruik bij pluimvee en resistentie¹¹, tetracycline gebruik in varkens en resistente *E. coli*'s bij mensen¹², gebruik van meerdere antibiotica bij varkens en specifieke resistentie bij varkens op meerdere bedrijven^{13, 14}, antibioticagebruik bij kalveren en voorkomen van ESBL resistentie^{15, 16}. Dit is maar een beperkt aantal voorbeelden uit een veel omvangrijkere literatuur.
- Reductie van blootstelling leidt in de meeste beschreven situaties tot reductie in resistentie, maar het kan geruime tijd duren tot het volledige effect is geressorteed^{17, 18}.
- Meerdere systematische reviews over de relatie antibioticagebruik en resistentie^{19, 20, 21-25}.

Kenmerk van gepubliceerde studies

Opvallend is dat veel studies een ecologisch design hebben. Een design dat in de epidemiologie als problematisch wordt gezien door de zogenaamde 'ecological fallacy' die er toe kan leiden dat vertekende associaties kunnen worden vastgesteld. Door andere versturende factoren, die verschillen in aanwezigheid tussen de populaties die worden vergeleken, kunnen associaties op ecologisch niveau (bijvoorbeeld van een land) anders uitpakken dan op individueel bedrijfsniveau. De epidemiologie van de relatie tussen het gebruik van antibiotica en antimicrobiële resistentie is zeer complex en hangt af van het antibioticum, de resistentiemechanismen, co- of kruis-resistentie, gebruikspatronen, transmissiemechanismen, etc. Omdat na introductie van een nieuw resistent organisme snelle verspreiding kan plaatsvinden, zelfs voordat het nieuwe organisme voor het eerst wordt gezien, zijn ecologische benaderingen vaak de enige mogelijke aangewezen systematiek voor detectie en onderzoek, en relatief belangrijker dan in andere takken van epidemiologisch onderzoek. Bijvoorbeeld kennis over introductie en verspreiding van VRE-resistentie wordt in hoge mate bepaald door vergelijking van gegevens afkomstig van verschillende landen en continenten.

Beantwoording vraagstellingen en aanvullende observaties

1. In welke mate is de daling in antibioticagebruik over afgelopen jaren geassocieerd met een daling in het vóórkomen van antibioticaresistente bacteriën.

- De daling in antibioticagebruik is gepaard gegaan met een daling in het voorkomen van antibioticaresistente *E. coli* bacteriën uit fecesmonsters in kalveren, varkens en vleeskuikens. De mate van daling varieert sterk en is afhankelijk van de specifieke vorm van resistentie. Gemiddeld genomen is de daling het sterkst in de kalver- en varkenssector. In de kalversector gaat een 37,4% daling in totaal antibioticagebruik gepaard met een 26%-daling in resistentie tegen één of meer antibioticaklassen gedurende de voor dit onderzoek gekozen observatieperiode. De werkelijke daling in deze sector over afgelopen periode is groter omdat de daling in antibioticagebruik al in 2007 is ingezet. Overigens is de daling in resistentie in de kalversector enigszins vertekend door verandering in de monsternamesystematiek in de loop der jaren. In de varkenssector is de daling in

het totale antibioticagebruik groter en is gedaald met 54%, de resistentie tegen een of meerdere antibioticaklassen is met 22% minder sterk gedaald als in de kalversector.

- De daling in antibioticaresistentie onder vleeskuikens is beperkter (8%), terwijl het totale antibioticagebruik in deze sector is gedaald met 57%. Mogelijk omdat vleeskuikens een kortere levenscyclus hebben van 6-8 weken tegen gemiddeld 6-8 maanden voor varkens of kalveren. De relatief korte tijdsduur tussen laatste behandeling en slacht zou hier een rol kunnen spelen. Gebruik vindt bij varkens en vleeskalveren vooral op jonge leeftijd plaats, zodat de tijdsduur tussen laatste behandeling en slacht in de regel langer is. De darm-microbiota heeft mogelijk meer tijd gehad om zich te herstellen van antibioticabehandelingen en resistente stammen zijn voor een belangrijk deel weer vervangen door gevoelige stammen. Daarnaast kunnen de uitkomsten beïnvloed worden door antibioticagebruik bij voorschakels in de keten.
- Er zijn statistisch significante relaties gevonden tussen het antibioticagebruik (totaal en voor specifieke klassen) en antibioticaresistentie in *E. coli* tegen specifieke klassen van antibiotica.
- Het totale antibioticagebruik is vaak sterker geassocieerd met de mate van voorkomen van specifieke resistente *E. coli*'s dan het gebruik van specifieke antibiotica en de daarmee samenhangende specifieke resistentie. Mogelijk speelt co- of kruis-resistentie hier een belangrijke verklarende rol.

2. In welke mate bestaan er verschillen in het vóórkomen van antibioticaresistente bacteriën in de verschillende diersectoren.

- Veel *E. coli* bacteriën zijn resistent tegen drie of meer klassen antibiotica (multi-resistent). Bij melkvee waren in 2014 4,5% van de geïsoleerde stammen multiresistent volgens deze definitie. In de andere diersectoren betreft het percentages van een andere orde, namelijk voor kalveren 45,0%, varkens 53,7% en vleeskuikens 75,4%. Het betreft hoge percentages, met name tegen de achtergrond dat de monsters bij gezonde dieren genomen zijn. De lage prevalentie in de melkveesector wordt ongetwijfeld verklaard door het lage antibioticagebruik, de afwezigheid van koppelbehandelingen en het feit dat mengmonsters (met mest van alle leeftijdscategorieën) is genomen.
- In de vleeskuikens is de resistentie tegen met name 3^e en 4^e generatie cefalosporines sterk afgenomen over de afgelopen jaren. Dit is naar alle waarschijnlijkheid vooral het resultaat van het stoppen van het gebruik van deze middelen op broederijen. De afname in gebruik van tweede keuze breedspectrum penicillines op vleeskuikenbedrijven zal hieraan hebben bijgedragen. Het eerder ingezette beleid om het gebruik van derde keuze middelen sterk te beperken, heeft nog niet geleid tot een duidelijke reductie van de (fluoro)chinolonen resistentie. Deze is nog op een hoog niveau in *E. coli* in de vleeskuikensector (46,4%).

- De verbanden tussen de daling in antibioticagebruik en de daling in het voorkomen van antibioticaresistente *E. coli* bacteriën in iedere sector vormen een sterke aanwijzing dat verdere reductie van het antibioticagebruik zal leiden tot verdere daling in het voorkomen van resistente micro-organismen.
- De gevonden relaties zijn niet zodanig sterk en specifiek dat op basis hiervan voorspellingen over de ontwikkeling van de resistentie kunnen worden gedaan.

3. *Zijn associaties tussen antibioticagebruik en antibioticaresistente bacteriën gevonden op basis waarvan benchmarkwaarden afgeleid kunnen worden.*

- De bestudeerde verbanden tussen antibioticagebruik en antibioticaresistentie laten vooralsnog geen niveau van gebruik zien waaronder het resistentieniveau gelijk aan het achtergrondniveau is (drempelwaarde).
- Drempelwaarden voor resistentie in de relatie tussen antibioticagebruik en -resistentie zouden potentieel een basis kunnen zijn voor het afleiden van benchmarkwaarden. De wetenschappelijke literatuur biedt te weinig handvatten om drempelwaarden af te leiden.
- Ook is het op dit moment niet mogelijk om een “acceptabel resistentieniveau” vast te stellen, bijvoorbeeld op basis van volksgezondheidsrisico’s. Dit risico is met de huidige stand der kennis niet te kwantificeren. Het antibioticagebruik dat hoort bij dit “acceptabel resistentieniveau” zou dan de basis voor benchmarkwaarden kunnen zijn, maar een “acceptabel resistentieniveau” is vooralsnog geen gedefinieerd begrip.

Conclusies

Omdat het vooralsnog niet mogelijk is benchmarkwaarden af te leiden voor een acceptabel resistentieniveau, blijft de huidige pragmatische benadering van het benchmarken een belangrijk instrument voor het inzichtelijk maken van het antibioticagebruik. Ook is het volgens het expertpanel niet mogelijk om reductiedoelen af te leiden, uitgaande van een vergelijkbaar resistentieniveau tussen de diersectoren. Daarvoor zijn de relaties tussen specifiek en totaal antibioticagebruik en (multi-) resistentie te complex. Verdere reductie van antibioticagebruik moet zich komende jaren naar de mening van het expertpanel blijven richten op bedrijven in het actiegebied (rood) en het signaleringsgebied (oranje). Het expertpanel houdt hiermee vast aan de lijn die reeds in het in mei 2015 verschenen rapport “Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2014” is uitgezet.

Omdat het resistentieniveau voor meerdere antibioticaklassen nog hoog is en co-resistentie en kruis-resistentie voorkomen, in met name de juveniele dieren voor vleesproductie (kalveren, pluimvee, varkens), is naar de mening van het expertpanel verdere reductie van het gebruik van alle antibiotica wenselijk in deze drie diersectoren. Dit gebaseerd op het voorzorgsprincipe voor de volksgezondheid, met in achtneming van randvoorwaarden rond diergezondheid en dierwelzijn.

Inzicht in achtergronden van het hoge gebruik op bedrijven is essentieel om tot verdere reductie te komen. Dat vraagt verdere onderzoeksinspanningen, die moeten leiden tot het identificeren van factoren die antibioticagebruik bepalen en op basis waarvan interventies plaats kunnen vinden. Vervolgens zullen de betrokken partijen moeten komen tot implementatie van deze interventies, alsmede evaluatie van het effect van de interventies.

Aanbevelingen

De huidige nationale resistentie-monitoringsystematiek is gebaseerd op EU-regelgeving en vindt voornamelijk plaats op het niveau van slachthuizen. Dat geeft op diersectorniveau een inschatting van de effecten van het antibioticagebruik op de resistentie van darmbacteriën van de dieren. Samen met informatie over resistente bacteriën op vlees, draagt deze informatie bij aan het inzicht in het risico op transmissie van resistente stammen via direct contact, het milieu of de voedselketen naar de mens. Echter, dit is slechts een indicatie voor het voorkomen van resistentie op bedrijfsniveau. Meting op het niveau van slachthuizen geeft weliswaar een goed inzicht in de risico's voor de consument via de voedselketen, maar ook beroepsmatige transmissierisico's, en transmissie via beroepsmatig hoog-blootgesteld naar gezinsleden of de algemene bevolking, risico's van transmissie via het milieu en transmissie binnen en tussen bedrijven zijn potentieel van belang. Daarnaast is de relatie tussen gebruik en resistentie door resistentiemeting op slachtniveau niet goed te bepalen. Daarom pleit het expertpanel voor regelmatige surveys om een beeld te krijgen van de resistentieproblematiek en de dynamiek daarin op bedrijfsniveau en verfijning van de monitoring door verzameling van antibioticagebruiksgegevens op de bedrijven waar mestmonsters verzameld worden voor resistentiebepalingen. Dit leidt tot beter inzicht in de relatie tussen antibioticagebruik en resistentie en kan in de toekomst mogelijk een betere basis vormen voor nadere onderbouwing van benchmarkwaarden. Als laatste kunnen resistentiebepalingen die bij bedrijven in het actiegebied (rood) of signaleringsgebied (oranje) worden afgenomen, een rol vervullen in de communicatie met individuele veehouders en de diersectoren.

Het huidige beleid is sterk gericht op gebruik van eerste, tweede, en derde keuze middelen, waarbij derde keuze middelen zoveel mogelijk voor humaan gebruik worden gereserveerd. Het onderscheid tussen eerste en tweede keuze middelen is voor een belangrijk deel gericht op de in de afgelopen jaren opgekomen ESBL-resistentieproblematiek. Als nieuwe vormen van resistentie opkomen, kan het nodig zijn deze indeling te veranderen. Eerste keuze middelen kunnen dus niet als absoluut risicoloos worden gezien. Daarom blijft reductie van antibioticagebruik over de gehele linie, inclusief de eerste keuze middelen, aanbevolen.

Geraadpleegde literatuur

1. MARAN. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in The Netherlands in 2015. Lelystad: CVI; 2015.
2. Efsa. Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in salmonella, campylobacter and indicator escherichia coli and enterococcus spp. Bacteria transmitted through food. Available: <http://www.Efsa.Europa.Eu/en/efsajournal/pub/2742.Htm> (21 september 2015, date last accessed). *EFSA Journal* 2012.
3. SDa. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2014. Utrecht: Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit; 2015.
4. Dorado-Garcia A, Mevius D, Jacobs J, van Geijlswijk I, Mouton J, Wagenaar JA, Heederik DJ. Quantitative evaluation of antimicrobial resistance in livestock production during the course of sector wide interventions in the netherlands. *Submitted* 2015.
5. ECDC/EFSA/EMA. First 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. *EFSA Journal* 2015;2015:1-114.
6. FDA. An approach for establishing thresholds in association with the use of antimicrobial drugs in food-producing animals - a discussion document -. Rockville, MD: Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine; 2000.
7. Dorado-Garcia A, Dohmen W, Bos ME, Verstappen KM, Houben M, Wagenaar JA, Heederik DJ. Dose-response relationship between antimicrobial drugs and livestock-associated mrsa in pig farming. *Emerging infectious diseases* 2015;21:950-959.
8. Vieira AR, Collignon P, Aarestrup FM, McEwen SA, Hendriksen RS, Hald T, Wegener HC. Association between antimicrobial resistance in escherichia coli isolates from food animals and blood stream isolates from humans in europe: An ecological study. *Foodborne pathogens and disease* 2011;8:1295-1301.
9. Chantziaras I, Boyen F, Callens B, Dewulf J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: A report on seven countries. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013.
10. Dorado-Garcia I, Medina-Sanchez JM, Herrera G, Cabrerizo MJ, Carrillo P. Quantification of carbon and phosphorus co-limitation in bacterioplankton: New insights on an old topic. *PloS one* 2014;9:e99288.

11. Persoons D, Haesebrouck F, Smet A, Herman L, Heyndrickx M, Martel A, Catry B, Berge AC, Butaye P, Dewulf J. Risk factors for ceftiofur resistance in escherichia coli from belgian broilers. *Epidemiology and infection* 2011;139:765-771.
12. Alali WQ, Scott HM, Christian KL, Fajt VR, Harvey RB, Lawhorn DB. Relationship between level of antibiotic use and resistance among escherichia coli isolates from integrated multi-site cohorts of humans and swine. *Preventive veterinary medicine* 2009;90:160-167.
13. Akwar HT, Poppe C, Wilson J, Reid-Smith RJ, Dyck M, Waddington J, Shang D, McEwen SA. Associations of antimicrobial uses with antimicrobial resistance of fecal escherichia coli from pigs on 47 farrow-to-finish farms in ontario and british columbia. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire* 2008;72:202-210.
14. Varga C, Rajic A, McFall ME, Reid-Smith RJ, Deckert AE, Checkley SL, McEwen SA. Associations between reported on-farm antimicrobial use practices and observed antimicrobial resistance in generic fecal escherichia coli isolated from alberta finishing swine farms. *Preventive veterinary medicine* 2009;88:185-192.
15. Hordijk J, Mevius DJ, Kant A, Bos ME, Graveland H, Bosman AB, Hartskeerl CM, Heederik DJ, Wagenaar JA. Within-farm dynamics of esbl/ampc-producing escherichia coli in veal calves: A longitudinal approach. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:2468-2476.
16. Hordijk J, Wagenaar JA, van de Giessen A, Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Kant A, Mevius D. Increasing prevalence and diversity of esbl/ampc-type beta-lactamase genes in escherichia coli isolated from veal calves from 1997 to 2010. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:1970-1973.
17. Tadesse DA, Zhao S, Tong E, Ayers S, Singh A, Bartholomew MJ, McDermott PF. Antimicrobial drug resistance in escherichia coli from humans and food animals, united states, 1950–2002. *Emerging infectious diseases* 2012;18:741-749.
18. O'Brien TF. Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: How use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34 Suppl 3:S78-84.
19. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim ON. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014.
20. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health. *Clinical microbiology reviews* 2011;24:718-733.
21. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC infectious diseases* 2014;14:13-2334-2314-2313.

22. Lazarus B, Paterson DL, Mollinger JL, Rogers BA. Do human extraintestinal escherichia coli infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins originate from food-producing animals? A systematic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60:439-452.
23. Aarestrup FM, Wegener HC, Collignon P. Resistance in bacteria of the food chain: Epidemiology and control strategies. *Expert review of anti-infective therapy* 2008;6:733-750.
24. Silbergeld EK, Graham J, Price LB. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *AnnuRevPublic Health* 2008;29:151-169.
25. Jensen VF, Neimann J, Hammerum AM, Molbak K, Wegener HC. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? An unbiased review? *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2004;54:274-275; author reply 276-278.

Bijlage 1

Samenstelling deskundigenoverleg juni 2015

Prof. dr. R. Coutinho, hoogleraar “One Health” Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Prof. dr. J. Dewulf, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België

Prof. dr. J. van Dissel, Leiden, Universitair Medisch Centrum, Leiden

Prof. K. Grave, Norwegian Veterinary Institute, Oslo, Norway

Prof. D. Mevius, Centraal Veterinair Instituut, Lelystad

Prof. S. McEwen, Veterinary College, Guelph University, Canada

Prof. M. Scott, Department of Veterinary Pathobiology, Texas A&M University, USA

Waarnemers

Dr. H. van Beers, directeur SDa

A. Dorado-Garcia, medewerker SDa

F. Taverne, apotheker, medewerker SDa

Gastpreker

D. Speksnijder, dierenarts, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

SDa Autoriteit Diergeneesmiddelenautoriteit

Yalelaan114
3584 CM Utrecht
Nederland

Telefoon: 088 – 0307 222

E-mail: info@autoriteitdiergeneesmiddelen.nl

www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl

Relaties tussen antibioticagebruik en voorkomen van resistente micro-organismen

Is benchmarken op basis van informatie over resistentie mogelijk?

SDa/1147/2016

©Autoriteit Diergeneesmiddelen, 22 maart 2016

Vermenigvuldiging is toegestaan onder voorwaarde van bronvermelding