

ANTIBIOTICAGEBRUIK IN DE VEEHOUDERIJ EN DE RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID

J.W.H.M. Nijland



*J. E. Degener
Rijksuniversiteit Groningen
Biomedische wetenschappen
Immunologie & Infectieziekten
April 2012*

SAMENVATTING

Het antibioticagebruik in de Nederlandse veehouderij behoort tot een van de hoogste in Europa. Wat betreft het antibioticagebruik in de Nederlandse ziekenhuizen is het omgekeerde waar. Het antibioticagebruik in de Nederlandse ziekenhuizen boort tot een van de laagste van Europa. Door het gebruik van antibiotica neemt de bacteriële resistentie toe, doordat er wordt geselecteerd op bacteriën die de mogelijkheid hebben om de werking van het antibioticum te omzeilen.

Door het groeiende gebruik van antibiotica in de veehouderij, onder andere als metafylactisch gebruik, is de resistentie onder bacteriën enorm gestegen. Met de name de bèta-lactamaseproducerende bacteriën, waaronder de *extended spectrum bèta-lactamase*-producerende bacterie (ESBL-bacterie) vormen een probleem. Deze bèta-lactamases zijn enzymen die in staat zijn om de bèta-lactambinding in antibiotica te hydrolyseren en zo onwerkzaam te maken. Er zijn inmiddels al meer dan 1000 verschillende soorten bèta-lactam-resistente bacteriën gemonitord.

Onderzoek heeft aangetoond dat op 80 procent van het onderzochte uit Nederland afkomstig kippenvlees een ESBL-positieve stam wordt gevonden, dit in contrast met de 13 procent die gemiddeld in de rest van Europa wordt aangetroffen op kippenvlees. Er is een zekere mate van gevaar voor de volksgezondheid doordat een resistente bacterie, afkomstig van bijvoorbeeld kippenvlees, de mens kan koloniseren en kan zorgen voor een persistente infectie. Dit kan leiden tot langere duur van de ziekenhuisopname en mogelijk zelfs tot overlijden van de patiënt.

De Gezondheidsraad en adviesbureau Berenschot hebben beide de overheid geadviseerd over dit probleem. Beide instanties kwamen met adviezen die pleiten voor het terugdringen van het antibioticagebruik in de veehouderij en het instellen van een centrale instantie die het antibioticagebruik gaat monitoren.

Concluderend lijkt de veehouderij mede bepalend te zijn voor de enorme toename aan resistente bacteriestammen in Nederland. Een aanpassing op basis van de adviezen afkomstig van de Gezondheidsraad en Berenschot op het huidige antibioticagebruik lijkt op zijn plaats. Er moet gestreefd worden naar naleving van het zogenaamde 'Deense model'.

INHOUDSOPGAVE

<i>SAMENVATTING</i>	2
<i>INHOUDSOPGAVE</i>	3
<i>INTRODUCTIE</i>	4
<i>DE BÈTA-LACTAMASEPRODUCERENDE BACTERIE EN ANTIBIOTICA</i>	5
<i>ONTSTAAN</i>	8
<i>OMVANG</i>	9
<i>RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID</i>	12
<i>OPLOSSINGEN: WAT ZIJN DE MOGELIJKHEDEN</i>	15
<i>CONCLUSIE</i>	17
<i>REFERENTIES</i>	18

INTRODUCTIE

Het antibioticagebruik in de Nederlandse ziekenhuizen behoort tot een van de laagste van Europa (1). Opvallend genoeg is het antibioticagebruik in de veehouderij in Nederland veel hoger dan in de meeste andere Europese landen (2).

Door het gebruik van antibiotica ontstaan er resistente bacteriën, dit is al bekend sinds de ontdekking van de penicilline door Alexander Fleming (3). Kort daarna baarde het antibioticagebruik in de veehouderij de wetenschappers zorgen over de waarschijnlijke toename van resistentie onder bacteriën (4). Tegenwoordig is het voornamelijk de plasmidegedemedieerde resistentie tegen bèta-lactam antibiotica die een probleem vormt. Deze resistentie ontstaat doordat Gram-negatieve bacteriën een plasmide bevatten die kan coderen voor *extended spectrum bèta-lactamases*. Dit zijn enzymen die de bèta-lactambinding in antibiotica kunnen hydrolyseren en zo onwerkzaam kan maken (5). Deze bacteriën worden daarom ook wel ESBL-bacteriën genoemd.

Deze bèta-lactamases komen het meest voor in *Enterobacteriaceae* zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae*, maar tegenwoordig wordt het enzym ook teruggevonden in andere *Enterobacteriaceae* (6). Al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw is het bekend dat deze twee bacteriën de mogelijkheid hebben om bèta-lactamases te produceren (7). Deze bacteriën kunnen de mens infecteren en doordat de patiënt moeilijk te behandelen is met effectieve antibiotica heeft de infectie niet zelden de dood tot gevolg, vooral immunogecomprimeerde patiënten vormen een risicogroep (8). Kosten die gemaakt worden doordat patiënten geïnfecteerd raken met een resistente bacterie bedragen jaarlijks alleen al, in Europa, zo een 9 miljard Euro (9).

In de jaren 80 van de vorige eeuw werden er geregeld ziekenhuisuitbraken van resistente, ESBL - positieve *K. pneumoniae*-stammen gerapporteerd. Tegenwoordig vinden er voornamelijk uitbraken plaats van ESBL-positieve *E. coli*-stammen, deze infectie-uitbraken worden vaak geassocieerd met via de gemeenschap verworven besmettingen (10). Waar deze ESBL-positieve bacteriestammen precies vandaan komen is moeilijk te achterhalen. Het lijkt erop dat veel resistente bacteriestammen via reizigers worden verspreid (11). Pas in het laatste decennium worden er ESBL-producerende *E. coli*-stammen gevonden in het gastrointestinale systeem van gezond vee. In pluimvee is zelfs een toename van 3% in 2003 naar 15% in 2008 te bemerken (12). Na 2009 werden op bijna alle onderzochte, uit Nederland afkomstig kippenvlees ESBL-positieve bacteriën gevonden, het maakte hierbij weinig uit of de kip een biologische of conventionele achtergrond had. (13)(14).

Waarschijnlijk is deze toename van resistente bacteriën te wijten aan het hoge gebruik van antibiotica in de veehouderij (15). Recent onderzoek suggereert daarnaast dat de verhoogde prevalentie onder patiënten besmet met de ESBL-bacterie onder meer komt door het eten van ESBL-besmet voedsel, vooral kippenvlees lijkt een belangrijke bron (12)(15)(8).

In deze scriptie wordt ingegaan op hoe deze situatie heeft kunnen ontstaan en wat de omvang is van dit probleem, inclusief de gevaren voor de mens. Daarnaast wordt er gekeken naar welke oplossingen er mogelijk zijn om dit probleem op te lossen.

DE BÈTA-LACTAMASEPRODUCERENDE BACTERIE EN ANTIBIOTICA

De bèta-lactamaseproducerende-bacterie heeft de mogelijkheid om de amidebinding in de bèta-lactamring in bèta-lactamantibiotica, zoals cefalosporine en penicilline, enzymatisch te hydrolyseren. Hydrolyse van de bèta-lactamring zorgt voor inactivatie van het antibioticum. De bèta-lactamring-bevattende antibiotica werken doordat deze penicilline-bindingseiwitten binden op de peptidoglycaanlaag van de bacterie. Door deze binding worden er autolysines geactiveerd die de celwand van de bacterie afbreken wat zorgt voor inactivatie van de bacterie (16)(4).

Het gebruik van antibiotica zorgt voor een bepaalde selectie van bacteriën die het beste zijn aangepast. Naar Darwiniaanse overleving, zullen de bacteriën overleven die de mogelijkheid hebben om een antibioticum onschadelijk te maken. Er ontstaat resistentie. Een bacterie kan op drie manieren resistentie vormen. Allereerst door ervoor te zorgen dat de interactie met het antibioticum en de penicilline-bindingseiwitten niet meer kan plaatsvinden. Gram-negatieve bacteriën hebben een membraan met poriën om de peptidoglycaanlaag, deze poriën kunnen ze aanpassen om ervoor te zorgen dat het antibioticum niet meer bij de peptidoglycaanlaag kan komen. Hierdoor kunnen de penicilline-bindingseiwitten niet meer worden geactiveerd. Een tweede manier om resistentie te verwerven is door de penicilline-bindingseiwitten te veranderen van structuur waardoor het niet meer mogelijk is voor het antibioticum om te binden en zo de eiwitten te deactiveren, dit mechanisme is betrokken bij de resistentie van MRSA-bacteriën. Ten slotte kan een bacterie resistentie vormen door een bèta-lactamase te produceren, wat onder andere het geval is bij de ESBL-bacterie (16).

De aminozuurvolgorde voor dit enzym wordt bij de ESBL-bacterie gecodeerd door het genetisch materiaal dat aanwezig is op een plasmide, een kort, circulair stukje DNA. Een plasmide kan heel gemakkelijk worden overgedragen van bacterie tot bacterie via een zogenaamde pilus, een buisje waarmee een bacterie contact kan maken met een andere bacterie en zo bijvoorbeeld genetisch materiaal, zoals plasmides, kan uitwisselen. Doordat de genetische code voor het bèta-lactamase-enzym zich vaak op een plasmide bevindt, neemt de resistentie sneller toe binnen een bacteriepopulatie. Daarbij is het ook mogelijk dat de verspreiding van ESBL-genen zich voordoet via transposons, insertie sequenties en integrons (7). Daarnaast is het mogelijk dat de bacterie resistent wordt voor meerdere antibiotica, er is dan sprake van multi-drugresistentie.

Tot 2009 waren er al bijna duizend verschillende bèta-lactamases gemonitord (zie fig. 1), inmiddels is ook de duizend al gepasseerd (17). De belangrijkste van deze enzymen zijn in te delen in drie hoofdgroepen, de ESBLs, de AmpCs en de carbapenemases (18). Het AmpC-enzym is ook een bèta-lactamase, maar onderscheidt zich van de ESBLs doordat het niet wordt geïnhibeerd door clavulaanzuur (19). De carbapenemases zijn bèta-lactamases die in staat zijn om carbapenems, een bèta-lactam-antibioticum dat als een van de laatste antibiotica nog werkt tegen de ESBL-bacterie, te hydrolyseren (20). Deze drie groepen zijn weer onder te verdelen in vier klassen van A tot en met D, naar een schema van Ambler *et al* (21).

Onder klasse A vallen de meeste ESBLs. Deze zijn onder te verdelen in drie genetische groepen, TEM, SHV en CTX-M, elk leidend tot een ander enzym. De aminozuurvolgorde van CTX-M verschilt aanzienlijk met die van TEM en SHV wat een andere genetische oorsprong impliceert (22). TEM werd voornamelijk geassocieerd met *E. coli*, terwijl SHV voornamelijk in verband gebracht werd met *K. pneumoniae*-stammen (23). Pas in 1989 werd het CTX-M type ontdekt en werd beschouwd als een nieuwe familie binnen klasse A (24). De types TEM en SHV werden voornamelijk geassocieerd met klinische uitbraken (25), terwijl CTX-M in de meeste gevallen geassocieerd werd met een uitbraak buiten het ziekenhuis (26). Bèta-lactamases vallend in klasse A kunnen worden geïnhibeerd door clavulaanzuur, sulbactam en tazobactam (5), deze geneesmiddelen worden vaak gelijktijdig met het antibioticum voorgeschreven. In klasse A vallen ook de carbapenemases die behoren bij de SME, IMI, NMC, GES, and KPC familie (27).

Daarnaast zijn er de klassen B, C en D. Enzymen vallend in klasse B hebben niet het aminozuur serine in de *active site*, maar een metaal zoals zink. Deze groep wordt daarom ook wel metallo- β -lactamases genoemd (28). Er zijn ook carbapenemases die tot deze klasse behoren (29). In klasse C bevinden zich de β -lactamases waarvan het gen coderend voor de β -lactamase zich meestal niet op een plasmide bevindt, maar op het chromosoom van de bacterie. Het enzym AmpC valt in klasse C. Dit enzym is ook in staat cefalosporines te hydrolyseren, net zoals de enzymen die in klasse A en B vallen. Dan is er nog klasse D. Hieronder vallen de carbapenemases die het OXO-type β -lactamase bevatten, dit enzym wordt veel gevonden in *Acinetobacter baumannii* (27).

Daarnaast kan er een indeling worden gemaakt op basis van de functionaliteit. Hierbij wordt gekeken welke antibiotica kunnen worden gehydrolyseerd (30). De indeling vindt hierbij plaats in vier groepen, van groep 1 tot en met groep 4. Deze indeling interfereert met de indeling gemaakt door Ambler *et al.* Voor een overzicht van de totale indeling zie tabel 1.

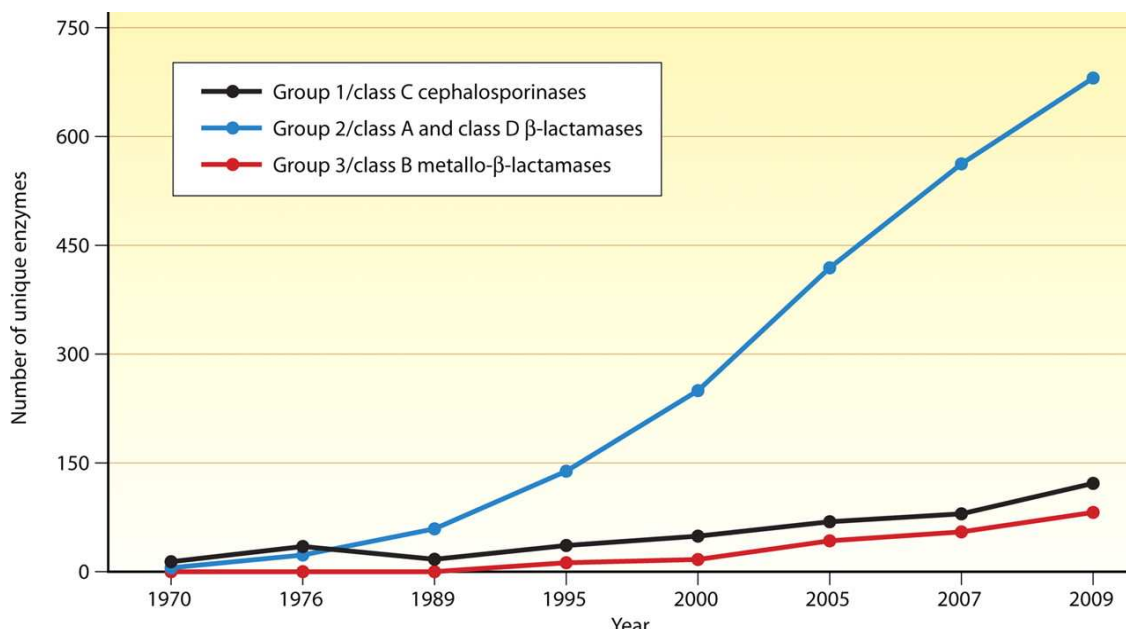


Fig. 1 Aantal ontdekte, unieke enzymen in de periode 1970-2009 voor de verschillende groepen en klassen van β -lactamases. Voornamelijk de klasse A en D β -lactamases (in blauw) zijn in aantal fors toegenomen in de laatste decennia.

Bron: Bush *et al.*, 2010

Tabel 1 Classificatie van de bèta-lactamaseproducerende-bacteriën. Bron: Bush *et al*, 1995

Bush-Jacoby-Medeiros group	Molecular class (2, 121, 132)	Preferred substrates	Inhibited by:		Representative enzymes
			CA ^b	EDTA	
1	C	Cephalosporins	–	–	AmpC enzymes from gram-negative bacteria; MIR-1
2a	A	Penicillins	+	–	Penicillinases from gram-positive bacteria
2b	A	Penicillins, cephalosporins	+	–	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penicillins, narrow-spectrum and extended-spectrum cephalosporins, monobactams	+	–	TEM-3 to TEM-26, SHV-2 to SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1
2br	A	Penicillins	±	–	TEM-30 to TEM-36, TRC-1
2c	A	Penicillins, carbenicillin	+	–	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Penicillins, cloxacillin	±	–	OXA-1 to OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	A	Cephalosporins	+	–	Inducible cephalosporinase: from <i>Proteus vulgaris</i>
2f	A	Penicillins, cephalosporins, carbapenems	+	–	NMC-A from <i>Enterobacter cloacae</i> , Sme-1 from <i>Serratia marcescens</i>
3	B	Most β-lactams, including carbapenems	–	+	L1 from <i>Xanthomonas maltophilia</i> , CcrA from <i>Bacteroides fragilis</i>
4	ND ^c	Penicillins	–	?	Penicillinase from <i>Pseudomonas cepacia</i>

CA, clavulanic acid.
 ND, not determined.

De eerste kolom geeft de indeling weer die bedacht is door Bush *et al* in 1995. De tweede kolom geeft de moleculaire indeling weer bedacht door Ambler *et al*. De geprefereerde substraten voor de verschillende enzymen worden weergegeven in kolom drie, met de specifieke enzymen die daarbij horen in kolom vijf. In kolom vier wordt weergegeven of een enzym wordt geïnhibeerd door clavulaanzuur en/of EDTA, ook een zuur.

ONTSTAAN

Het lijkt er dus op dat de intensieve veehouderij voor een gedeelte de oorzaak is van de enorme groei aan resistente bacteriën. De intensieve veehouderij heeft haar oorsprong in de late jaren dertig van de vorige eeuw (31). Door de toegenomen aantallen dieren die gehouden werden was het nodig om een plan van aanpak op te stellen, temeer omdat het houden van zulke grote aantallen dieren vele problemen met zich mee bracht. Er moest worden nagedacht over de manier van houden en voeden van de beesten. Door zoveel mogelijk beesten op een zo klein mogelijke oppervlakte te houden werden de kosten gedrukt. Echter, doordat deze beesten zo dicht op elkaar werden geplaatst nam in het algemeen het risico op dierziekten toe (32). Daarbij impliceren deze beperkende ruimtes en het denken in economische belangen, dat de dieren gehouden moesten worden op de uitwerpselen die ze achterlaten (15). Deze manier van veehouderij verhoogt de kans op infecties. Om zoveel mogelijk ziekte te voorkomen wordt er vaak aan elk beest preventief antibiotica gegeven, ook wel een metafylaxe genoemd. Silbergeld *et al* (15) vergelijkt dit met een arm ziekenhuisje, waarbij iedere patiënt preventief antibiotica krijgt, omdat van hygiëne geen sprake is en de patiënten keer op keer en herinfectie oplopen. De manier van vee houden verhoogt de selectiedruk op de bacteriën aanzienlijk meer dan wanneer slechts enkel de echt zieke dieren behandeld worden met een antibioticum (33).

Daarbij is het voedingspatroon sterk veranderd sinds de traditionele veehouderij. In de Amerikaanse intensieve veehouderij worden er onder andere uitwerpselen, dierlijk vet en eiwitten gerecycled en gebruikt als voedsel voor de nieuwe veestapel (34). Door het gebruik van uitwerpselen in het voedsel neemt de resistentie alleen maar verder toe, omdat de antibiotica nauwelijks worden opgenomen door het dier, maar terecht komen in de feces (35)(36). Het is aannemelijk dat het gebruik van dierlijk vet en eiwitten, die al besmet zijn met een resistente bacterie, deze bacterie overdragen via het voedsel waarin ze terecht komen, naar de volgende generatie vee (34). Om dit zoveel mogelijk te voorkomen worden er veel antibiotica gebruikt. Deze manier van voeden lijkt een sterke drijfveer achter het toenemen van resistentie van bacteriën (15) en doordat deze manier van veeteelt mondiaal is overgenomen, is het een internationaal probleem.

Het intensieve antibioticagebruik in Nederland is wellicht ook te wijten aan het feit dat de veearts in het bezit is van een eigen apotheek. Door meer antibiotica voor te schrijven verdient de arts meer. De dierenarts heeft dus geen belang bij het verminderen van het antibioticagebruik (37).

OMVANG

Warren *et al* (14) laten zien dat in 2008, bij 13 procent van de onderzochte, uit Europa afkomstig kippenvlees ESBL-positieve bacteriën werden gevonden. Wanneer er gekeken wordt naar uit Nederland afkomstige kippen loopt dit aantal op tot bijna 80 procent in 2011 (8). Dit is een sterk verschil met het gemiddelde in de rest van Europa.

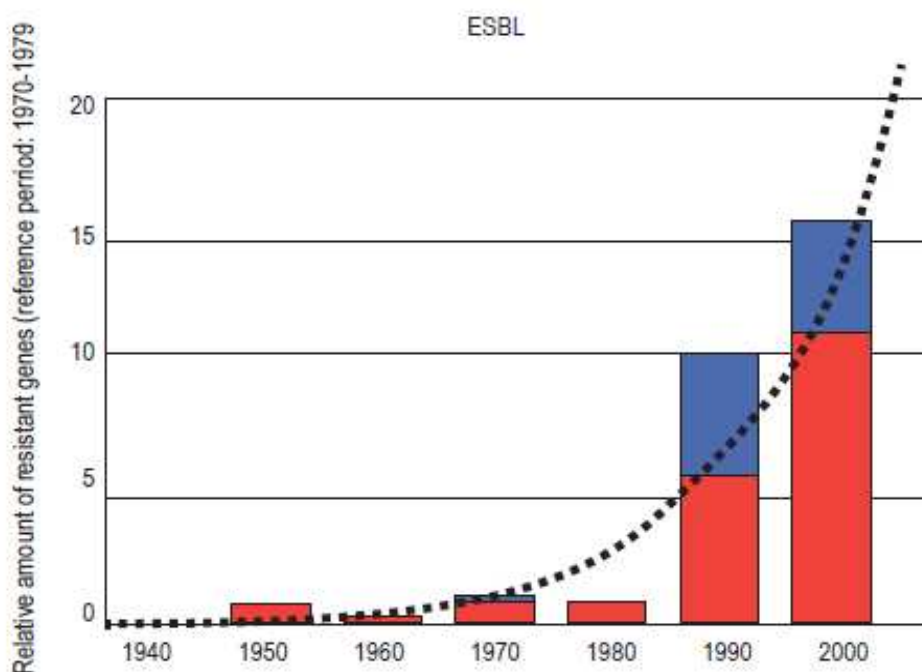
Een belangrijk ander punt is de hoeveelheid ESBL-positieve bacteriën die zich in de omgeving bevinden zoals in aarde, lucht en water. ESBL-positieve bacteriën kunnen in de aarde terecht komen doordat besmette mest wordt uitgereden over het land (38). In figuur 2 is te zien dat het aantal genen dat codeert voor een bèta-lactamase in Nederland in de periode 1940 tot 2008 exponentieel is gegroeid. Dit brengt een extra gevaar met zich mee, doordat groenten en fruit dat van de aarde wordt geteeld een besmettingsbron kunnen vormen. Doordat deze producten vaak rauw worden gegeten, is de kans op een besmetting aanzienlijk. Hierbij wordt op zowel biologische als op conventioneel geteelde groenten en fruit bèta-lactamase-positieve bacteriën gevonden (39). Het voedingscentrum raadt dan ook aan om de groente en fruit, zo mogelijk, te koken, te schillen of goed te wassen met stromend water voordat deze gebruikt worden als voedsel (40).

Doordat in de megastallen enorm veel dieren worden gehouden is klimaatcontrole noodzakelijk. In veel kippenschuren worden ventilatoren gebruikt om de temperatuur laag te houden. In en rondom kippenschuren kunnen de fijnstof hoeveelheden oplopen van 25 tot 40 g/m³ (15). Hierbij is mogelijk dat er ook resistente bacteriestammen worden verplaatst via de ventilatoren (41).

Ten slotte is er aangetoond dat resistente *E. coli*-stammen aanwezig zijn in het grondwater in de buurt van boerderijen (42), in hogere aantallen dan gebruikelijk is (35).

In tabel 2 is te zien wat het aantal ton actief antibiotisch bestandsdeel is dat verkocht is in de periode 2005-2009, deze informatie is afkomstig van de European Medicines Agency (43). Opvallend is dat in het algemeen in Europa een daling te zien is van 11,2 procent, terwijl in Nederland er een stijging in de verkoop te zien is van 15,9 procent in 2007 in vergelijking met 2005 en van 1,2 procent in 2009 in vergelijking met 2005.

In de Nederlandse ziekenhuizen is het probleem minder groot. Een onderzoek van Overdevest *et al* (44) laat zien dat vier procent van de opgenomen patiënten waren gekoloniseerd met ESBL-producerende *Enterobacteriaceae*. Dit percentage is vergeleken met de rest van Europa veel minder hoog zoals te zien is bij de *Enterobacteriaceae E.coli* en *K. pneumoniae* in figuur 3 en 4. De omvang van het ESBL-probleem is in Europa erg groot, opvallend is dat er grote verschillen bestaan tussen de landen. Het lijkt erop dat er een gradiënt bestaat tussen de meer welvarende landen binnen Europa, zoals Nederland en Duitsland, en de wat minder welvarende landen zoals Bulgarije en Roemenie. Mogelijk kan dit doordat er in de meer welvarende landen van Europa een hogere hygiënische standaard (in de ziekenhuizen) heerst, waardoor bacteriën op zichzelf al minder kansen hebben om zich te koloniseren.

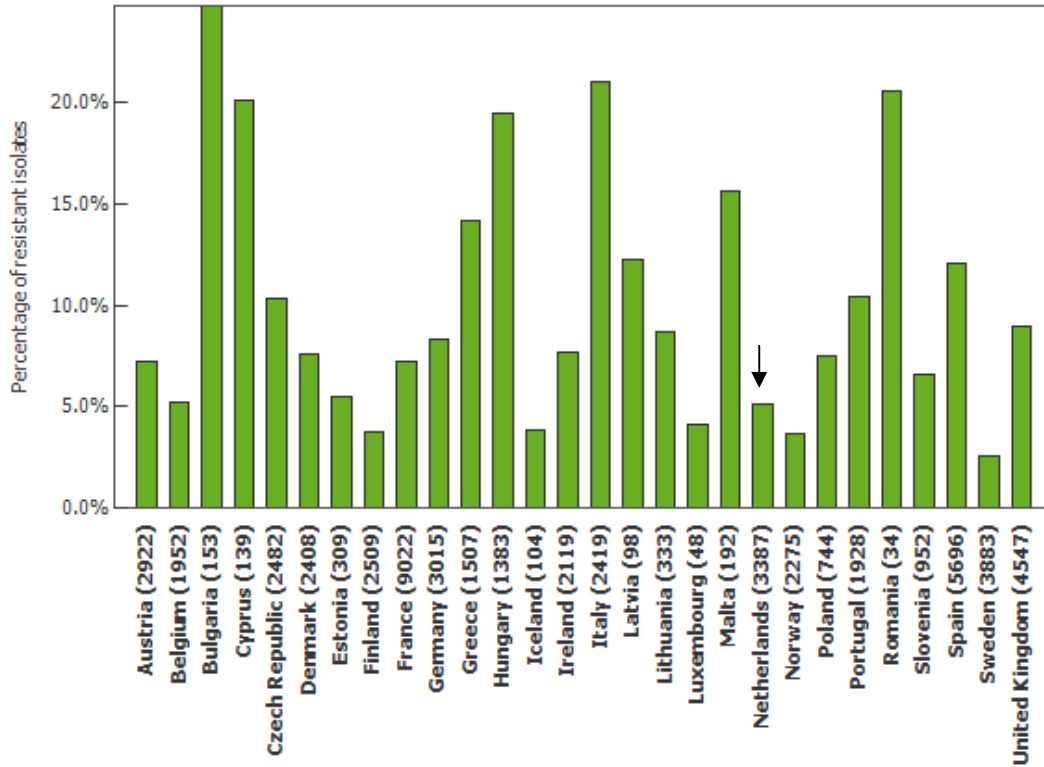


Figuur 2 Relatieve aantal resistente genen gevonden in Nederlandse aarde van 1940 tot 2008. In rood zijn de genen coderend voor TEM weergegeven, in blauw voor SHV. Bron: SWAB, 2011

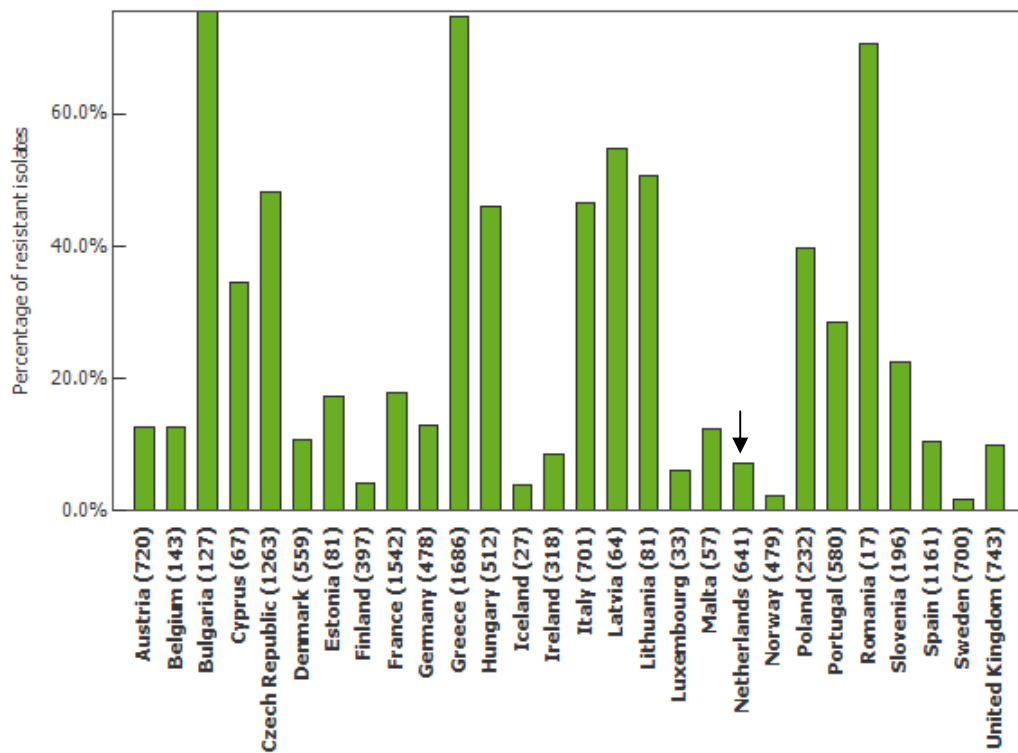
Tabel 2 Aantal ton verkocht actief antibioticus bestandsdeel in de periode 2005-2009 voor verschillende Europese landen. Bron: European Medicines Agency, 2011

Country	2005	2006	2007	2008	2009
Czech Republic (CZ)	91	100	88	95	82
Denmark (DK)	111	114	119	117	130
Finland (FI)	14	14	15	17	17
France (FR)	1,322	1,260	1,346	1,188	1,064
Netherlands (NL)	508	544	589	526	514
Norway (NO)	6	6	6	6	6
Sweden (SE)	16	17	17	16	15
Switzerland (CH) ¹	-	68	72	73	70
United Kingdom (UK)	445	403	395	381	403
Total	2,514	2,527	2,649	2,420	2,301
Total (without CH)	2,514	2,459	2,577	2,347	2,231

¹ Not available for 2005.



Figuur 3 Prevalentie van resistente *E. coli*-stammen in ziekenhuizen binnen Europa.
Bron: European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC), 2012



Figuur 4 Prevalentie van resistente *K. pneumoniae*-stammen in ziekenhuizen binnen Europa.
Bron: European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC), 2012

RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID

Er kunnen twee infectiebronnen voor resistente bacteriën worden gedefinieerd die mogelijk een risico vormen voor de volksgezondheid. Ten eerste zijn er de ziekenhuisverworven infecties en ten tweede de infecties die via de gemeenschap zijn verworven. Duidelijk is dat het ziekenhuis een bron is van infecties voor onder andere ESBL-positieve bacteriën. Mede doordat er patiënten worden opgenomen die een bacteriële infectie hebben en omdat er wordt gewerkt met biologische materialen zoals biopten en humaan bloed, die mogelijk een infectiebron vormen. Daarnaast zijn er veel immunogecomprimeerde mensen aanwezig in het ziekenhuizen. Deze mensen zijn erg ontvankelijk voor een infectie. Vanwege deze risicopopulaties wordt er in het ziekenhuis frequent antibiotica voorgeschreven. Dit gebruik kan zorgen voor een toename in het aantal resistente bacteriën. Vaak is het echter moeilijk vast te stellen wat de daadwerkelijke bron is geweest van een resistente bacterie die gevonden wordt in het ziekenhuis. Mogelijk is een infectie met een resistente bacterie die gedetecteerd is in een ziekenhuis afkomstig uit de gemeenschap (15). Vraag blijft dan nog wat de bron is geweest van de resistente bacterie afkomstig uit die gemeenschap. Het is lastig om direct na te gaan of een infectie met een resistente bacterie het gevolg is geweest van het antibioticagebruik in de intensieve veehouderij, of van het antibioticagebruik in het ziekenhuis, het is zelfs mogelijk dat de infectie of de voorgaande besmetting is opgelopen in het buitenland (45). Het bepalen van de herkomst is beter mogelijk wanneer de genetische achtergrond al eerder onderzocht is, de bacterie kan dan geplaatst worden in een bepaalde sector of gebied. Wanneer een onbekende bacterie wordt gevonden, waarvan het genetisch profiel niet bekend is, is dat veel moeilijker.

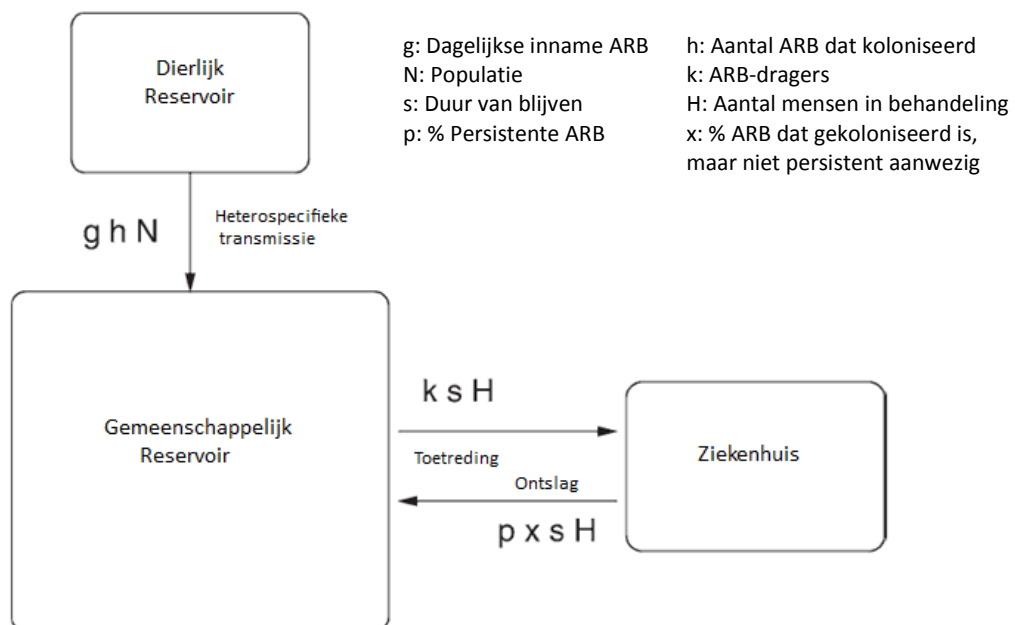
Smith *et al* (46) hebben geprobeerd, zoals te zien is in figuur 5, te laten zien wat het effect is van de intensieve veehouderij op het aantal infecties dat voorkomt in de gemeenschap in vergelijking met het effect van de ziekenhuizen op dit aantal infecties. Het is in dit voorbeeld opvallend dat het ziekenhuis een grotere bron vormt van resistente bacteriën dan de veehouderij voor de gemeenschap. Het ligt in dit voorbeeld echter wel aan de aannames die gemaakt worden wat de uitkomst is van de vergelijking. Zo kan er onder andere gediscussieerd worden over het aantal mensen dat dagelijks uit het ziekenhuis wordt ontslagen, de kans op een persistente infectie wanneer iemand wordt geïnfecteerd met een resistente bacterie en bij hoeveel procent van de ingenomen maaltijden een mens gemiddeld een resistente bacterie inneemt. Uit de figuur blijkt echter wel dat de twee infectiebronnen bij elkaar terecht komen. De resistentie verkregen door antibioticagebruik in de veehouderij, zorgt voor een groot reservoir van resistente bacteriën, al dan niet pathogeen, binnen de gemeenschap. Wanneer mensen, die besmet zijn, in het ziekenhuis komen vormen zij een enorme bron van resistente bacteriën, die een infectie kunnen veroorzaken bij de verzwakte populatie in het ziekenhuis. De kans om besmet en geïnfecteerd te worden is in het ziekenhuis dus groter dan in de gemeenschap, maar de bron van resistentie is groter buiten het ziekenhuis (15).

Onder de *Enterobacteriaceae* vallen verschillende bacteriën waaronder *E. coli*, *K. Pneumoniae* en bacteriën van het geslacht *Salmonella*. Deze bacteriën zijn in staat om de mens te koloniseren en kunnen gezondheidsproblemen veroorzaken. Zo worden resistente *E. coli*-stammen vaak geassocieerd met urineweginfecties (47)(48). Normaal gesproken zijn deze infecties gemakkelijk te behandelen in gezonde, jonge mensen. Wanneer een oudere of ander immunogecomprimeerd persoon geïnfecteerd raakt is het veel lastiger om de bacterie te klaren, doordat de bacterie niet meer reageert op het gebruikte antibioticum (48) en ook het lichaam zelf niet de mogelijkheid heeft om de infectie te lijf te kunnen gaan.

Uit een cohortonderzoek, gedaan door De Kraker *et al* (49), blijkt dat in Europa in 2007 15 183 gevallen van bloedbaaninfectie ten gevolge van derde generatie cefalosporine-resistente *E. coli*-stammen hebben plaats gevonden. Van deze 15 183 mensen zijn er 2712 mensen overleden en waren er 120 065 extra ziekenhuisdagen nodig om deze patiënten te behandelen. In afbeelding 6 is

te zien wat de verwachte toename is van resistente *E. coli*-stammen op basis van heersende trends gemeten door de European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS).

Op de intensive care afdeling van het Maasstad ziekenhuis in Rotterdam heeft zich een uitbraak van ESBL-positieve *Klebsiella*-stammen voorgedaan. Uit een rapport van een onafhankelijke commissie over deze uitbraak, blijkt dat deze zich vanaf zomer 2010 tot de zomer van 2011 heeft voorgedaan. 28 besmette patiënten zijn overleden. De commissie heeft vastgesteld dat in drie van de 28 gevallen de *Klebsiella*-besmetting zeer waarschijnlijk de oorzaak is geweest van het overlijden van de patiënt. Bij 14 patiënten is de besmetting zeer waarschijnlijk niet de oorzaak geweest van overlijden. In 10 van de 28 gevallen van overlijden is de resistente *Klebsiella* niet uit te sluiten als oorzaak van overlijden (50). Uit het rapport blijkt ook dat er in februari 2011 een carbapenem-resistente *Klebsiella*-stam was ontstaan, doordat er niet adequaat is opgetreden toen deze resistente-stam was ontdekt. Dit voorbeeld geeft weer hoe belangrijk het is om een juiste hygiëne te waarborgen en dat adequaat handelen vereist is, wanneer er een ESBL-positieve stam wordt gevonden. Wanneer dit niet wordt gedaan zijn de gevolgen niet te overzien.



Figuur 5 HOE GROOT IS DE IMPACT VAN ANTIBIOTICA GEBRUIK IN DE VEEHOUDERIJ?

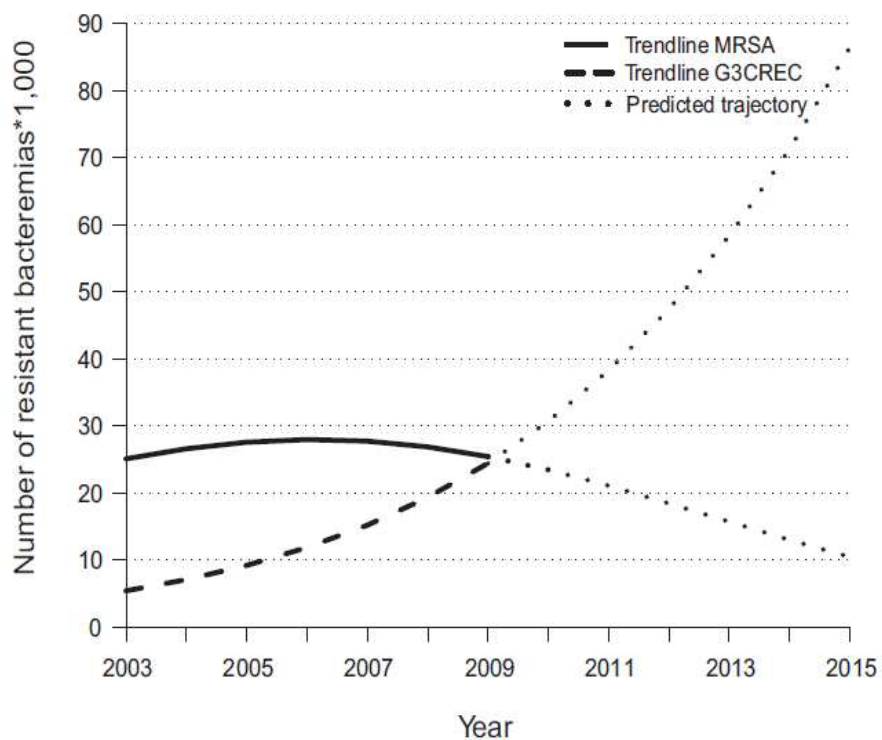
In deze figuur wordt toetreding van antibiotica resistente bacteriën (ARB) vanuit het ziekenhuis vergeleken met de toetreding vanuit de veehouderij. Stel een ziekenhuis heeft een regio van 250 000 mensen. Er komen k ARB-dragers binnen. Die s lang blijven en het ziekenhuis heeft H mensen in behandeling. Bij ontslag uit het ziekenhuis zijn er x mensen die gekoloniseerd zijn met een ARB. Een deel van deze mensen kan de bacterie klaren, terwijl een percentage, P , daarvan een persistente kolonisatie ontwikkelen. Het aantal patiënten dat als nieuwe drager in de gemeenschap komt is dus: $sH(px-k)$.

Stel, in het ziekenhuis zijn 400 bedden, vijf dagen bezet. Gemiddeld worden er dus 80 patiënten of 20 procent van de patiënten per dag ontslagen uit het ziekenhuis. Van deze 80 patiënten raakt 20 procent gekoloniseerd met een ARB. Van deze mensen wordt een op de vier een persistente drager van de bacterie. Dus $px-k = 0,05$ ($20\% \cdot 0,25 = 0,05$). Van de 400 mensen raakt dus 5 procent persistent besmet, waarvan er elke dag 20 procent vertrekken. Dat is dagelijks $400 \cdot 5\% \cdot 20\% = 4$ mensen die als nieuwe drager in de maatschappij komt. Dat is 1460 mensen per jaar, oftewel 0,58% van de bevolking dat jaarlijks een nieuwe infectie in de gemeenschap brengt via het ziekenhuis.

De formule ghN laat de heterospecifieke transmissie, door blootstelling aan ARB of voedsel besmet met ARB afkomstig uit de veehouderij. Hierbij is g de dagelijkse aantal ARB dat wordt ingenomen met een maaltijd. h is hierbij is het aantal ARB dat het lichaam persistent koloniseerd. En N is de populatie.

Stel, een gemiddeld persoon krijgt ARB binnen in 1% van de maaltijden per dag, bij drie maaltijden is $g = 0,03$ per persoon per dag. De kans om persistent gekoloniseerd te worden is 1 op de 2000 ($h = 0,0005$). Dat is dus $0,03 \cdot 0,0005 \cdot 250\ 000 = 3,75$ nieuwe mensen per dag die als persistente drager in de maatschappij komen als gevolg van het eten van een ARB. Dat is 1368,75 jaarlijks en 0,55% van de bevolking die een nieuwe infectie in de gemeenschap brengt via de veehouderij.

Bron: Smith *et al*, 2005



Figuur 6 Verwachte trends in het aantal resistente bacteriën vanaf 2009 op basis van EARSS waarden over de periode 2003-2009.

MRSA: Methicilline resistente *Staphylococcus aureus*

G3CREC: Derde generatie cefalosporine-resistente *E. coli*

Bron: De Kraker *et al*, 2011

OPLOSSINGEN: WAT ZIJN DE MOGELIJKHEDEN?

De implicaties en oplossingen van het antibioticagebruik en de daardoor toenemende resistentie worden al in de beginjaren 70 van de vorige eeuw beschreven voor de veehouderij, toen werd er al gepleit voor continue surveillance op het gebied van resistentie door medicijngebruik (51).

Op 14 juli 2010 heeft de toenmalige minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een adviesaanvraag gedaan richting de Gezondheidsraad (33) en het adviesbureau Berenschot (37). Het is de overheid duidelijk dat er een probleem is betreffende de aanwezigheid van resistente en multiresistente bacteriestammen in Nederland.

De Nederlandse Gezondheidsraad heeft de overheid een advies gegeven bestaande uit korte termijn en lange termijn adviezen. Op de korte termijn beveelt de Gezondheidsraad aan om het gebruik van *last resort*-middelen (laatste antibiotica waar ESBL-besmette patiënten nog behandeld mee kunnen worden) zoals carbapenems, en in sommige gevallen colistine en tigecycline, te ontmoedigen in de veehouderij. Tigecycline zou geheel van de veterinaire markt moeten verdwijnen volgens de Raad, voor colistine beveelt de Gezondheidsraad op lange termijn een onthouding aan van dit antibioticum in de veehouderij, omdat het op dit moment nog eerste keus is voor veel veehouders. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het ontstaan van ESBL-positieve bacteriën is bevorderd door het gebruik van derde en vierde generatie cefalosporines in koppelbehandelingen (een behandeling voor een grote groep dieren in een keer, dit gebeurt veel bij kippen). De overheid wordt aangeraden om ook hier een stop op te zetten.

De Gezondheidsraad adviseert ook om het antibioticagebruik te beperken, door nieuwe antibiotica die op de markt komen, eerst te gebruiken voor mensen en later, mogelijkerwijs, dit ook toe te staan in de veehouderij. Daarbij worden er nu antibiotica gebruikt in de veehouderij, die ook bij mensen werkzaam zijn. De Gezondheidsraad adviseert om deze antibiotica op de lange termijn uit te sluiten van veterinair gebruik.

Ten slotte adviseert de Gezondheidsraad om de kennis en inzicht betreffende antibioticagebruik te vergroten. Dit kan volgens de Raad door een verplichte, centrale registratie van het gebruik van antibiotica in te stellen en door te investeren in onderzoek naar de ontwikkeling, werkingsmechanisme en verspreiding van resistentie.

In een adviesrapport van Berenschot (37), in opdracht van de overheid, wordt ook onder andere geadviseerd om het antibioticagebruik te verminderen. Ook wordt er gepleit voor een centrale monitoring door de Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit, met doorsluiting van de gegevens naar de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit. Dit met verplichte deelname. Daarnaast pleit Berenschot om een splitsing van administratie van levering voor diergeneesmiddelen en de advisering hiervan door de dierenarts.

Het lijkt erop dat het 'Deense Model' een voorbeeld vormt voor het nieuwe diergeneesmiddelenbeleid in Nederland. Dit is ook een uitgangspunt geweest voor Berenschot. In het Deense model, is het gebruik van antibiotica in de veehouderij vijf keer minder dan in Nederland (zie tabel 2), ook heeft de dierenarts in Denemarken geen toegang tot antibiotica, alleen het advies is er. Ik denk dat dit model een goed uitgangspunt is voor Nederland en iets is waar naar gestreefd moet worden. Wanneer de adviezen van de Gezondheidsraad en Berenschot worden ingezet, komt Nederland een grote stap dichterbij het Deense model dat ten gunste komt van de Nederlandse volksgezondheid. Wel moet er worden vermeld dat Denemarken al 17 jaar lang werkt aan het terugdringen van het antibioticagebruik. Het zal dus een project voor de lange termijn behelzen, alvorens Nederland het Deense niveau evenaart.

In december 2008 is er een convenant tussen de overheid en de vier belangrijkste dierhouderijsectoren, varkens, vleeskuikens, vleeskalveren en melk-/vleesveerunderen, ondertekend (52). Hierin is afgesproken dat het antibioticagebruik in 2011 met 20 procent is gedaald ten opzichte van 2009 en in 2015 moet er een daling te zien zijn van 50 procent ten opzichte van 2009. De convenantpartners hebben laten weten via de commissie Werner (53) deze doelen te willen halen door een kwantitatieve vermindering van het gebruik van antibiotica toe te passen en deze te combineren met een kwalitatieve verbetering van het antibioticagebruik in de veehouderij. Dit houdt in dat er minder vaak antibiotica wordt ingezet, de dieren zullen indien nodig individueel worden behandeld. Antibiotica die belangrijk is voor de humane gezondheid zullen zoveel mogelijk worden geweerd in de dierhouderij. Ten slotte zijn de convenantpartners het er over eens dat er transparantie nodig is over het gebruik van antibiotica. Dit is mogelijk door centrale registratie en benchmarking. Dit laatste houdt in dat er een standaard wordt aangehouden wat betreft aantal antibiotica wat gebruikt mag worden in een bepaalde sector, hierdoor is het makkelijker om veelgebruikers te kunnen onderscheiden.

De veehouderij is zich dus bewust van het probleem en heeft ook het advies die de overheid heeft gekregen overgenomen.

CONCLUSIE

De veehouderij lijkt medeverantwoordelijk voor het ontstaan van resistente en multiresistente bacteriën, door het toenemende gebruik van antibiotica in de laatste decennia. Antibiotica worden teveel preventief ingezet en doordat de dierenarts zelf een apotheek heeft, blijft het gebruik van antibiotica hoog.

Uit onderzoek blijkt dat in bijna 80 procent van de onderzochte Nederlandse kippen een ESBL-positieve bacteriestam aanwezig was. Terwijl dit in de rest van Europa in 13 procent van de gevallen was. In de ziekenhuizen in Nederland schiet Nederland de andere kant op. Hierbij scoren de Nederlandse ziekenhuizen als een van de laagste in Europa wat betreft de aanwezigheid van potentieel ziekteverwekkende bacteriën. Door het toenemende aantal resistente bacteriestammen is er echter wel een zeker risico voor de volksgezondheid.

De Gezondheidsraad en Berenschot hebben beide de overheid geadviseerd om bepaalde antibiotica te verbieden in de veterinaire sector en om het antibioticagebruik centraal te monitoren. Er moet worden nagestreefd om het zogenaamde 'Deense model' te bereiken.

REFENTIES TEKST

- (1) Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, ESAC Project Grp. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005 FEB 12 2005;365(9459):579-587.
- (2) Grave K, Torren-Edo J, Mackay D. Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010 SEP 2010;65(9):2037-2040.
- (3) 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 Jan;83:65-88. 1946(0022-1007 (Print); 0022-1007 (Linking)).
- (4) Manten A. The Non-Medical use of Antibiotics and the Risk of Causing Microbial Drug-Resistance. - *Bull World Health Organ.*1963;29:387-400. 1963(0042-9686 (Print); 0042-9686 (Linking)).
- (5) Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. - *Drugs.*2010 Feb 12;70(3):313-33.doi: 10.2165/11533040-000000000-00000. 2010(0012-6667 (Print); 0012-6667 (Linking)).
- (6) Stobberingh EE, Arends J, Hoogkamp-Korstanje JAA, Goessens WHF, Visser MR, Buiting AGM, et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in Dutch hospitals. *Infection* 1999 NOV-DEC 1999;27(6):348-354.
- (7) Chong Y, Ito Y, Kamimura T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Genetics and Evolution* 2011 OCT 2011;11(7):1499-1504.
- (8) Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-Spectrum beta-Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases* 2011 JUL 2011;17(7):1216-1222.
- (9) WHO. Medicines: rational use of medicines. 2012; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/>. Accessed april/11, 2012.
- (10) Canton R, FAU - Novais A, Novais A, FAU - Valverde A, Valverde A, FAU - Machado E, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. - *Clin Microbiol Infect.*2008 Jan;14 Suppl 1:144-53. 2008(1198-743X (Print); 1198-743X (Linking)).
- (11) 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 SEP 2010;54(9):3564-3568.
- (12) Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Stuart JC, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clinical Microbiology and Infection* 2011 JUN 2011;17(6):873-880.
- (13) Cohen Stuart J, van den Munckhof T, Voets G, Scharringa J, Fluit A, Hall ML. Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *Int J Food Microbiol* 2012 2012-Mar-15;154(3):212-4.
- (14) Warren RE, Ensor VM, O'Neill P, Butler V, Taylor J, Nye K, et al. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the UK RID D-4123-2011. *J Antimicrob Chemother* 2008 MAR;61(3):504-508.

- (15) Silbergeld EK, Graham J, Price LB. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu Rev Public Health* 2008;29:151-169.
- (16) Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 199-200.
- (17) Bush K, Fisher JF. Epidemiological Expansion, Structural Studies, and Clinical Challenges of New beta-Lactamases from Gram-Negative Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, Vol 65 2011;65:455-478.
- (18) Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009 APR;9(4):228-236.
- (19) Jacoby GA. AmpC beta-Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009 JAN 2009;22(1):161-+.
- (20) Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2010 NOV;36:S8-S14.
- (21) Ambler RP, Coulson AFW, Frere JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A Standard Numbering Scheme for the Class-a Beta-Lactamases. *Biochem J* 1991 MAY 15 1991;276:269-270.
- (22) Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: The CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 JAN 2004;48(1):1-14.
- (23) Livermore DM. Beta-Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995 OCT 1995;8(4):557-&.
- (24) Bauernfeind A, Grimm H, Schweighart S. A New Plasmidic Cefotaximase in a Clinical Isolate of *Escherichia-Coli*. *Infection* 1990 SEP-OCT 1990;18(5):294-298.
- (25) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 OCT 2005;18(4):657-+.
- (26) Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infectious Diseases* 2008 MAR 2008;8(3):159-166.
- (27) Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007 JUL;20(3):440-458.
- (28) Chaudhary U, FAU - Aggarwal R, Aggarwal R. Extended spectrum -lactamases (ESBL) - an emerging threat to clinical therapeutics. - *Indian J Med Microbiol*. 2004 Apr-Jun;22(2):75-80. 2004(0255-0857 (Print); 0255-0857 (Linking)).
- (29) Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2011 MAY;9(5):555-570.
- (30) Bush K, FAU - Jacoby GA, Jacoby GA, FAU - Medeiros AA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. - *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jun;39(6):1211-33. 1995(0066-4804 (Print); 0066-4804 (Linking)).
- (31) Graham JP, Boland JJ, Silbergeld E. Growth promoting antibiotics in food animal production: An economic analysis. *Public Health Rep* 2007 JAN-FEB;122(1):79-87.
- (32) Fevre EM, Bronsvoort BMDC, Hamilton KA, Cleaveland S. Animal movements and the spread of infectious diseases. *Trends Microbiol* 2006 MAR 2006;14(3):125-131.

- (33) Gezondheidsraad. *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*. 2011;2011/16.
- (34) Sapkota AR, Lefferts LY, McKenzie S, Walker P. *What do we feed to food-production animals? A review of animal feed ingredients and their potential impacts on human health*. *Environ Health Perspect* 2007 MAY 2007;115(5):663-670.
- (35) Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA. *A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment*. *Chemosphere* 2006 OCT 2006;65(5):725-759.
- (36) Chander Y, Kumar K, Goyal SM, Gupta SC. *Antibacterial activity of soil-bound antibiotics*. *J Environ Qual* 2005 NOV-DEC 2005;34(6):1952-1957.
- (37) Berenschot. *Naar een Nederlands Model; De positie van de dierenarts bij het verminderen van het gebruik van antibiotica in de veehouderij*. 2011.
- (38) Islam M, Doyle MP, Phatak SC, Millner P, Jiang XP. *Persistence of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 : H7 in soil and on leaf lettuce and parsley grown in fields treated with contaminated manure composts or irrigation water*. *J Food Prot* 2004 JUL 2004;67(7):1365-1370.
- (39) Ruimy R, Brisabois A, Bernede C, Skurnik D, Barnat S, Arlet G, et al. *Organic and conventional fruits and vegetables contain equivalent counts of Gram-negative bacteria expressing resistance to antibacterial agents*. *Environ Microbiol* 2010 MAR 2010;12(3):608-615.
- (40) Voedingscentrum. *ESBL*. 2012; Available at: <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/esbl.aspx>. Accessed April/19, 2012.
- (41) Bull SA, Allen VM, Domingue G, Jorgensen F, Frost JA, Ure R, et al. *Sources of Campylobacter spp. colonizing housed broiler flocks during rearing*. *Appl Environ Microbiol* 2006 JAN 2006;72(1):645-652.
- (42) Stine OC, Johnson JA, Keefer-Norris A, Perry KL, Tigno J, Qaiyumi S, et al. *Widespread distribution of tetracycline resistance genes in a confined animal feeding facility*. *Int J Antimicrob Agents* 2007 MAR 2007;29(3):348-352.
- (43) European Medicines Agency. *Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries; Reporting period: 2005-2009*. 2011.
- (44) Overdevest I, Willemsen I, Kluytmans J. *Prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL) rectal carriage in hospitalised patients in The Netherlands*. 2010;18(*Ned Tijdschr Med Microbiol*).
- (45) Dhanji H, Patel R, Wall R, Doumith M, Patel B, Hope R, et al. *Variation in the genetic environments of bla(CTX-M-15) in Escherichia coli from the faeces of travellers returning to the United Kingdom RID D-4123-2011*. *J Antimicrob Chemother* 2011 MAY;66(5):1005-1012.
- (46) Smith DL, FAU - Dushoff J, Dushoff J, FAU - Morris JG, Morris JG. *Agricultural antibiotics and human health*. - *PLoS Med*.2005 Aug;2(8):e232.Epub 2005 Jul 5. 2005(1549-1676 (Electronic); 1549-1277 (Linking)).
- (47) Mahajani S, Deshmukh AM. *Occurrence of ESBL and Multiple Drug Resistance in UTI caused by Escherichia coli*. *J Pure Appl Microbiol* 2010 APR;4(1):257-261.
- (48) Fircanis S, McKay M. *Recognition and management of extended spectrum beta lactamase producing organisms (ESBL)*. *Med Health R I* 2010 2010-May;93(5):161-2.

(49) de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H, BURDEN Study Grp. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *Plos Medicine* 2011 OCT;8(10):e1001104.

(50) Externe onderzoekscommissie MSZ. "Oog voor het onzichtbare" Onderzoek naar de uitbraak van de *Klebsiella Oxa-48* bacterie in het Maasstad Ziekenhuis Rotterdam. 2012.

(51) WALTON J. Public Health Implications of Drug-Resistant Bacteria in Farm Animals. *Ann N Y Acad Sci* 1971;182(NJUN):358-&.

(52) Rijksoverheid. *Convenant antibioticaresistentie dierhouderij*. 2008.

(53) Commissie Werner. *NOTA Commissie Werner*. 2010.

REFERENTIES AFBEELDINGEN, FIGUREN EN TABELLEN

Afbeelding pagina 1: www.hln.be

Bush K, FAU - Jacoby, G.A., Jacoby GA, FAU - Medeiros, A.A. & Medeiros AA 1995, "A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure.", - *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jun;39(6):1211-33., , no. 0066-4804 (Print); 0066-4804 (Linking).

Bush, K. & Jacoby, G.A. 2010, "Updated Functional Classification of beta-Lactamases", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 54, no. 3, pp. 969-976.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2012, , Proportion of 3rd gen. cephalosporins (R) resistant *Escherichia coli* isolates in participating countries in 2010 [Homepage of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)], [Online]. Available: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/graph_reports.aspx [2012, April/18].

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2012, , Proportion of 3rd gen. cephalosporins (R) resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in participating countries in 2010 [Homepage of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)], [Online]. Available: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/graph_reports.aspx [2012, April/18].

European Medicines Agency 2011, *Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries; Reporting period: 2005-2009*, EMA.

Smith DL, FAU - Dushoff, J., Dushoff J, FAU - Morris, J.G. & Morris JG 2005, "Agricultural antibiotics and human health.", - *PLoS Med.* 2005 Aug;2(8):e232. Epub 2005 Jul 5., , no. 1549-1676 (Electronic); 1549-1277 (Linking).

SWAB 2011, *NethMap 2011 - Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, SWAB, Nijmegen*.