
Antimicrobiële groeibevorderaars

Antimicrobiële groeibevorderaars

Gezondheidsraad: Commissie Antimicrobiële groeibevorderaars

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij

Nr 1998/15, Rijswijk, 28 september 1998

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad: Commissie Antimicrobiële groeibevorderaars. Antimicrobiële groeibevorderaars. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/15.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands: Committee on Antimicrobial growth promoters. Antimicrobial growth promoters. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1998; publication no. 1998/15.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-238-8

Inhoud

Begrippenlijst 9

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 17

Executive summary 21

1 Inleiding 25

1.1 Voorgeschiedenis 25

1.2 De adviesaanvraag 29

1.3 De commissie 29

1.4 Opzet van het advies 29

2 Groeibevordering met antibiotica 31

2.1 Inleiding 31

2.2 Mechanisme van antimicrobiële groeibevordering 32

2.3 Effectiviteit van antimicrobiële groeibevorderaars 32

2.4 Het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars in Nederland 34

2.5 Conclusies 37

3 Antibioticumresistentie 39

3.1 Theoretische achtergrond van antibioticumresistentie 39

3.2 Epidemiologie van antibioticumresistentie 44

3.3	Gevolgen van bacteriële resistentie voor de geneeskunde	47
<hr/>		
4	Relatie tussen AMGB-gebruik en het ontstaan van antibioticumresistentie	51
4.1	Relatie tussen het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars en de ontwikkeling van bacteriële resistentie bij dieren in de dierhouderij	52
4.2	Overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens	55
4.3	Overdracht van resistentiegenen van de dierlijke naar de humane darmflora én van normale darmbacteriën naar pathogene bacteriën	59
4.4	Vancomycineresistentie van enterokokken bij mens en dier	61
<hr/>		
5	Beoordeling	65
5.1	Beschouwend overzicht	65
5.2	Beëindiging AMGB-gebruik	68
5.3	Gevolgen	72
5.4	Effectiviteit van de maatregelen, surveillance en registratie	75
5.5	Alternatieven	76
5.6	Onderzoek	79
<hr/>		
	Literatuur	81
<hr/>		
	Bijlagen	95
A	De adviesaanvraag	97
B	De commissie	99
C	Bedrijfseconomische gevolgen van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's	101
D	Gevolgen van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's voor de mestproductie	105
E	Meest gebruikte antibiotica in de (dier)geneeskunde	107
F	Medisch belangrijke micro-organismen	109
G	Resistentiepercentages van darmbacteriën in enkele EU-lidstaten	111

Begrippenlijst

aërobe bacterie

bacterie die kan groeien in aanwezigheid van vrije zuurstof; de toevoeging obliagaat geeft aan dat de aanwezigheid van vrije zuurstof noodzakelijk is voor groei

afmestperiode

laatste periode in het leven van varkens, vleeskalveren en pluimvee, waarin zij vanaf een bepaald gewicht, worden afgemest tot aan de slacht

AMGB

antimicrobiële groeibevorderaar; antibioticum dat wordt gebruikt in de dierhouderij om de groei en voederconversie van de dieren te verbeteren.

anaërobe bacterie

bacterie die kan groeien in afwezigheid van vrije zuurstof; de toevoeging obliagaat geeft aan dat de afwezigheid van vrije zuurstof noodzakelijk is voor groei

antibioticum

chemische stof, geproduceerd door micro-organismen, met bacteriedodende (bactericide) of bacteriegroeiremmende (bacteriostatische) werking op andere micro-organismen; behoort tot de groep van antimicrobiële middelen

antimicrobieel middel

stof met een bactericide of bacteriostatische werking op andere micro-organismen; niet alleen antibiotica maar ook chemisch gesynthetiseerde stoffen behoren tot deze groep

<i>asymptomatisch</i>	zonder ziekteverschijnselen
<i>(bacterio)faag</i>	virus dat specifiek bacteriën aantast en meestal vernietigt
<i>base</i>	nucleotide; bouwsteen van het DNA
<i>biotisch</i>	met betrekking tot de levensomstandigheden
<i>cellulair immuunsysteem</i>	het immuunsysteem kan worden onderverdeeld in een cellulair (cellen) en een humoraal (antilichamen) gedeelte. Een interactie tussen beiden zorgt voor een geslaagde immunerespons
<i>chromosoom</i>	complex van genen en eiwitten; ieder chromosoom bevat een spiraalvormig gewonden DNA-molecuul
<i>co-selectie</i>	gelijktijdige overdracht van genen, die coderen voor verschillende eigenschappen (b.v. resistentie tegen verschillende antibiotica)
<i>coagulase-positief/negatief</i>	indelingscriterium voor stafylokokken; dat berust op de aan/afwezigheid van het enzym coagulase dat o.a. bloedplasma coaguleert; coagulase-positieve species zijn meer pathogeen dan coagulase negatieve species
<i>coccidiostaticum</i>	chemische stof die protozoën (eencellige parasieten) in hun groei remt
<i>coderen</i>	vastleggen van genetische informatie voor een bepaalde eigenschap (zie DNA)
<i>commensaal</i>	een organisme dat in of op de gastheer leeft zonder deze te schaden (i.t.t. parasiet)
<i>darmflora</i>	normale populatie micro-organismen in de darm van gezonde dieren en mensen
<i>determinant</i>	risicofactor
<i>dierhouderij</i>	het bedrijfsmatig houden van landbouwhuisdieren

<i>DNA</i>	desoxyribonucleïnezuur; keten van basen (nucleotiden); de volgorde van de nucleotiden is de code voor de te vormen eiwitten
<i>drager</i>	asymptomatische gastheer van een ziekteverwekker
<i>ecologische niche</i>	de natuurlijke omgeving van een bacterie
<i>eerste-keuze-antibiotica</i>	antibiotica die voor de bestrijding van een bacteriële infectie als eerste worden geadviseerd
<i>epidemische verheffing</i>	min of meer plotselinge optredende toename van een, veel mensen of dieren gelijktijdig aantastende en weer voorbijgaande, infectie
<i>extramuraal</i>	buiten het ziekenhuis
<i>extrachromosomaal</i>	buiten het chromosoom
<i>faagtype</i>	faaggevoeligheid van bacteriën binnen een soort; op grond waarvan bacteriestammen verder worden onderverdeeld (getypeerd)
<i>facultatief anaërobe bacterie</i>	bacterie die kan groeien in aanwezigheid en in afwezigheid van vrije zuurstof
<i>fermentatie</i>	gisting
<i>gastheer</i>	een organisme waarin of waarop een ander organisme leeft
<i>gastheerbereik</i>	het aantal of de soort gastheren waarin of waarop een bepaald organisme kan leven
<i>gen</i>	erffactor; gedeelte van chromosoom dat voor een erfelijke factor (eigenschap) codeert
<i>gencluster (genencassette)</i>	een aantal genen die op het DNA in een chromosoom dicht bij elkaar zijn gelokaliseerd en soms ook gezamenlijk kunnen worden overgedragen
<i>genenflux</i>	overdracht van genen

genetische koppeling

bepaalde genen die coderen voor verschillende eigenschappen zijn in één gencluster gelokaliseerd; deze eigenschappen worden gelijktijdig overgedragen

genoom

de totale erfelijke aanleg, het geheel van alle genen; totaal aan DNA

genus/genera

(bacterie)geslacht/geslachten; een aantal geslachten vormen een familie; een aantal families vormen een orde

Gram-positief/negatief

indeling van bacterien die berust op een kleuring van de celwand; de Gram-kleuring onderscheidt bacteriën op grond van gemeenschappelijke eigenschappen van de celwandstructuur

groei

toename van het lichaamsgewicht van een dier per dag, in grammen

groeibevordering

mate van versnelling van de groei van een dier

huishoudgen

gen dat zorgt voor het normaal functioneren van de cel

humorale immuunsysteem

zie cellulair immuunsysteem

indicatorbacteriën

niet-pathogene commensale bacteriën, die worden gebruikt als indicator voor het optreden van een bepaald effect in een bacteriepopulatie; b.v. het vóórkomen van antibioticumresistentie

intramuraal

binnen het ziekenhuis

isolaat

een in het laboratorium geïsoleerde bacteriestam

kolonisatie

de 'bezetting' van een bepaald lichaamsgebied (b.v. de darm, de huid) door micro-organismen, die zich daar gedurende langere tijd handhaven en de interacties met commensale micro-organismen aangaan

kolonisatieweerstand

de mate waarin commensale micro-organismen kolonisatie door nieuwe micro-organismen kunnen tegengaan

koppel

een groep landbouwhuisdieren in een stal

kruisresistentie

het verschijnsel dat een bacterie die resistent is tegen een bepaald antibioticum ook resistent is tegen andere verwante antibiotica

mengcultuur (of -populatie)

cultuur of populatie die verschillende bacteriestammen bevat (i.t.t. reïncultuur: bevat slechts een stam)

minimale remmende concentratie (MRC)

de laagste concentratie van een antibacterieel middel (b.v. een antibioticum) met nog een bacteriostatisch effect; wordt vaak gebruikt om in vitro de gevoeligheid van een bacterie voor een bepaald antibioticum te kwantificeren

MRSA

methicillineresistente *Staphylococcus aureus*

multiresistent

resistent tegen twee of meer antimicrobiële middelen

mutatie

plotselinge, blijvende en overerfbare verandering in het genetisch materiaal en dus in de erfelijke informatie

necrotiserende enteritis

een darmwandontsteking die gepaard gaat met het plaatselijk afsterven van weefsel

nucleotide

base; bouwsteen van DNA

pathogeen

ziekteverwekkend

plasmide

klein extrachromosomaal, DNA-molecuul met genetische eigenschappen

preventief gebruik

gebruik van een antibioticum ter voorkoming van een bacteriële infectie

reserve-antibioticum

antibioticum dat in bepaalde gevallen wordt toegepast als het antibioticum van eerste keus niet meer geschikt is, b.v. doordat de ziekteverwekker daartegen resistent is geworden

resistentie

ongevoeligheid van micro-organismen voor de werking van antimicrobiële middelen, waarvoor ze oorspronkelijk wel gevoelig voor waren

resistentiegen

gen dat codeert voor een eigenschap die leidt tot ongevoeligheid voor een antimicrobiëel middel

- resistentiegenenpool*
reservoir van resistentiegenen in een populatie bacteriën
- resistentieplasmiden*
plasmiden met resistentiegenen
- ribosoom*
bolvormige structuren (organellen) in het cytoplasma (celinhoud) die betrokken zijn bij de synthese van eiwitten
- roodvleesvee*
kalveren afgemest met voeder dat ruwvoer (gras, hooi, stro) bevat
- selectiedruk*
externe belasting van een bacteriepopulatie die ertoe leidt dat de bacteriën die het meest bestand zijn tegen deze belasting de overhand krijgen; blootstelling aan een antibioticum (druk) leidt tot selectie van bepaalde resistente bacteriën
- specie(s) (sp. of spp.)*
(bacterie)soort; groep bacteriestammen met gelijke eigenschappen; een aantal species vormt een geslacht
- spenen*
bij het moederdier weghalen; van (kunst)melk overgaan op ander voeder
- structureel analoog*
behorend tot een groep van antibiotica, die chemisch een vergelijkbare structuur hebben en een vergelijkbaar werkingsmechanisme
- therapeutisch gebruik*
gebruik van een antibioticum voor de bestrijding van een infectie
- topicaal gebruik*
locale toepassing van een geneesmiddel b.v. een zalf
- transposon*
kleine stukjes DNA die in het genoom van plaats kunnen veranderen en mede verantwoordelijk zijn voor de regulering van gen-activiteit
- uitbraak*
zie epidemische verheffing
- vanA-, vanB-gen*
resistentiegenen die coderen voor hoge resistentie tegen vancomycine bij voornamelijk enterokokken; enterokokken met een van deze genen worden in dit advies VRE genoemd; enterokokken met het *vanC*- of *vanD*-gen, die ook, zij het een matige, resistentie tegen vancomycine veroorzaken, worden in dit advies geen VRE genoemd
- veldonderzoek*
onderzoek in de praktijksituatie
-

virulentie

het vermogen van een micro-organisme om competitie aan te gaan met de omgevende microflora, weefsel te beschadigen of weerstand te bieden aan de verdedigingsmechanismen van de gastheer

voederconversie

de hoeveelheid voeder (kg) per hoeveelheid gerealiseerde groei (kg) van een dier

voederefficiëntie

hoeveelheid gerealiseerde groei van een dier (kg) per hoeveelheid voeder (kg); de reciproke van voederconversie

VRE

vancomycineresistente enterokok, mits drager van het *vanA*- of *vanB*-resistentiegen

witvleesvee

kalveren afgemest met alleen (kunst)melk als voeder

ziekenhuisinfectie

infectie die in het ziekenhuis ontstaat; wordt ook nosocomiale infectie genoemd

zoönose

ziekte van mensen, waarvan de ziekteverwekker voornamelijk bij dieren voorkomt en van dieren op mensen wordt overgedragen (zoönotische bacterie, zoönotische infectie)

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Achtergrond

Kan het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar in de dierhouderij leiden tot het ontstaan van bacteriële resistentie bij de mens? Deze vraag wordt de laatste jaren met steeds grotere nadruk opgeworpen. Weliswaar zijn hierover veel wetenschappelijke publicaties verschenen, maar een duidelijk antwoord lijkt nog te ontbreken.

Het Wetenschappelijk Comité voor Diervoeding van de Europese Commissie bracht in juli 1996 een rapport uit over avoparcine, een veel gebruikte antimicrobiële groeibevorderaar (AMGB). Avoparcine is verwant aan vancomycine, het enige thans nog beschikbare antibioticum dat effectief is bij de behandeling van patiënten met infecties van methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Resistentie tegen vancomycine doet zich al voor bij een andere verwekker van ziekenhuisinfecties: *Enterococcus* spp.. Hoewel het comité meende dat er geen sluitend wetenschappelijk bewijs was voor de vorming van resistentie van voor de mens pathogene bacteriën als gevolg van het gebruik van avoparcine als groeibevorderaar bij landbouwhuisdieren, achtte het de aanwijzingen in die richting ook niet voldoende weerlegd. Mede op grond van deze conclusie heeft de Europese Commissie het gebruik van avoparcine als groeibevorderaar in de EU tot 1999 verboden.

De Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij heeft, mede namens de Staatssecretaris voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Gezondheidsraad in juli 1997 advies gevraagd over de gezondheidsrisico's van het gebruik van antimicrobiële groeibevorde-

raars in de dierhouderij. In het voorliggende advies geeft een ter beantwoording van deze vraag ingestelde commissie van de Raad een beknopt overzicht van hetgeen bekend is over resistentie-ontwikkeling bij de mens, in het bijzonder tegen de antibiotica die, behalve als antimicrobiële groeibevorderaar, ook als geneesmiddel worden gebruikt.

Bevindingen

Antimicrobiële groeibevorderaars worden in Nederland in ruime mate in de dierhouderij gebruikt. Het vóórkomen van resistentie tegen deze antibiotica in de darmflora van de behandelde landbouwhuisdieren staat met dit gebruik in verband. Deze bacteriële resistentie is niet alleen aangetroffen bij mensen die met deze dieren in driect contact staan, maar ook bij gezonde stedelingen.

De ontwikkeling van antibioticumresistentie bij mensen heeft belangrijke risico's voor de volksgezondheid. Het resistentieprobleem in ziekenhuizen wordt voornamelijk veroorzaakt door het therapeutisch gebruik van antibiotica bij de behandeling van daar verblijvende patiënten. De oorzaak van resistentie-ontwikkeling in de algemene bevolking is echter minder duidelijk. Wel is duidelijk dat deze oorzaak niet alleen kan liggen in het therapeutisch gebruik van antibiotica in de medische praktijk. Omdat overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens mogelijk is, draagt het gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij, waaronder groeibevorderaars, bij aan het resistentieprobleem bij de mens.

De toepassing van antimicrobiële groeibevorderaars in de dierhouderij levert een aanzienlijke bijdrage aan het totale gebruik van antibiotica in Nederland. Het is duidelijk dat het gebruik van verscheidene antibiotica, zoals avoparcine, bacitracine, tylosine, carbadox en olaquinox, als AMGB in de dierhouderij leidt tot resistentie tegen deze middelen bij dieren. Eveneens is duidelijk dat zowel resistente voor de mens pathogene bacteriën (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.) als resistente commensale bacteriën (*E. coli* en enterokokken) uit de darmflora van landbouwhuisdieren de mens kunnen besmetten. De mogelijkheid van overdracht van resistentiegenen van bacteriën van landbouwhuisdieren naar voor de mens pathogene micro-organismen, waardoor resistente pathogenen ontstaan, is aannemelijk gemaakt, zowel in laboratorium- als in veldonderzoek. De gegevens over de prevalentie van vancomycineresistente *Enterococcus* spp. (VRE) geven sterke aanwijzingen dat de zogeheten vanA-resistentiegenen, die zijn aangetoond in enterokokken bij de mens in de algemene bevolking, afkomstig kunnen zijn uit de dierpopulatie. De relatieve bijdrage van het reservoir aan resistentiegenen bij dieren aan de prevalentie van resistente micro-organismen bij de mens is echter nog niet bekend.

Bacteriële resistentie tegen antibiotica die als groeibevorderaar worden gebruikt én als therapeuticum (al dan niet in de vorm van een structuur-analoog) in de geneeskunde,

zoals de glycopeptiden en de MLS-antibiotica, komt niet alleen voor in ziekenhuizen maar ook in de algemene bevolking.

Infecties van resistente bacteriën veroorzaken een sterke toename van het aantal complicaties, een langere ziekteduur, therapiefalen en een hoger sterfterisico tot gevolg. Dit gaat gepaard met een verhoging van de kosten voor medische zorg. In Nederland is het resistentievraagstuk op dit moment nog beheersbaar, maar ontwikkelingen in andere delen van Europa en in de Verenigde Staten zijn verontrustend. Zo heeft men in de Verenigde Staten grote problemen met de bestrijding van ziekenhuisinfecties van multiresistente, ook vancomycineresistente, enterokokken. Als de vancomycineresistentie wordt overgedragen op de MRSA-bacterie, hetgeen de commissie zeker niet uitgesloten acht, ontstaat een zeer ernstige situatie voor de volksgezondheid.

De commissie concludeert dat het verschijnsel van bacteriële resistentie tegen antibiotica een niet te verontachtzamen risico betekent voor de volksgezondheid dat om spoedig te nemen maatregelen vraagt. Hoewel de kennis over de bijdrage van het AMGB-gebruik aan de ernst van het probleem nog niet volledig is, meent zij dat met betrekking tot dit gebruik concrete maatregelen gerechtvaardigd en noodzakelijk zijn.

Maatregelen

Maatregelen ter inperking van risico's voor de volksgezondheid moeten zich in de zienswijze van de commissie richten op een effectieve vermindering van de kans op resistentie-ontwikkeling voor middelen die als therapeutica bij mens en dier worden of zullen worden toegepast, én op een reductie van de totale resistentiegenenpool in het biotisch milieu. Met het oog op de volksgezondheid geeft de commissie met betrekking tot het gebruik van AMGB's de volgende maatregelen in overweging:

- Een zo spoedig mogelijke beëindiging van het gebruik van de middelen die leiden tot resistentie tegen antibiotica die op dit moment worden toegepast bij de behandeling van patiënten met bacteriële infecties en daaraan verwante antibiotica. Het betreft de antimicrobiële groeibevorderaars avoparcine, tylosine en spiramycine. Deze aanbeveling geldt ook voor de AMGB's die verwant zijn aan antibiotica welke op termijn beschikbaar zullen komen voor toepassing bij de mens en waarvoor kruisresistentie bestaat (virginiamycine, avilamycine en bacitracine).
- Op de langere termijn beëindiging van het gebruik van alle antimicrobiële middelen als groeibevorderaar in de dierhouderij. De commissie denkt hier aan een termijn van drie jaar. Aangeraden wordt te bevorderen dat in deze periode verder onderzoek wordt gedaan naar de gevolgen voor de diergezondheid en naar de mogelijkheden van het gebruik van alternatieven zoals pro- en prebiotica, organische zuren en enzymen.

- Het opzetten van een surveillance-netwerk, bij voorkeur op EU-niveau, om de ontwikkeling van antibioticumresistentie te signaleren door het controleren van bacterk-
ën afkomstig van mens en dier en van producten uit de voedselketen. Het is essenti-
eel dat de uitkomsten van een dergelijke resistentiesurveillance kunnen worden ge-
koppeld aan betrouwbare gegevens over het gebruik van antibiotica bij mens en
dier. Daarom moet worden bevorderd dat de verbruiksgegevens van deze middelen
adequaat en op toegankelijke wijze worden geregistreerd.

Ten slotte wijst de commissie op de noodzaak het therapeutisch gebruik van antibiotica bij de mens en het therapeutisch en preventief gebruik bij het dier kritisch te (blijven) volgen en waar mogelijk te beperken.

Gezien het internationale handelsverkeer is het wenselijk dat de maatregelen gericht op het terugdringen van bacteriële resistentie-ontwikkeling als gevolg van AMGB-gebruik niet beperkt blijven tot Nederland. Terwille van een optimale doeltreffendheid moeten dergelijke maatregelen in internationaal verband, en tenminste op het niveau van de Europese Unie worden genomen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Committee on Antimicrobial growth promoters. Antimicrobial growth promoters. Rijswijk: Health Council of the Netherlands, 1998; publication no. 1998/15

Background

Can the use of antibiotics as growth promoters in livestock farming lead to the development of resistant bacteria in humans? In recent years, this question has continued to emerge with an increasing sense of urgency. In the scientific literature, many publications have presented findings which either confirm or deny such a link.

In July 1996, the European Commission's Scientific Committee on Animal Nutrition issued a report on the subject of avoparcin, a widely used antimicrobial growth promoter. Avoparcin is related to vancomycin, the only currently available antibiotic effective in the treatment of patients infected by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Resistance to vancomycin has already been identified in relation to another cause of hospital infections: *Enterococcus* spp. While the Committee felt that there was no conclusive scientific evidence of resistance development in human pathogenic bacteria originating from the use of avoparcin as a growth promoter in productive livestock, it did not esteem the indications in this direction to have been sufficiently refuted. Partly on the basis of this conclusion and given the lack of clear evidence with regard to the public health risks, the European Commission has prohibited the use of avoparcin as a growth promoter within the European Union until 1999.

In the light of this ongoing discussion, the Minister of Agriculture, Nature Management and Fisheries, writing on his own behalf and that of the State Secretary of Health, Welfare and Sport, asked for the opinion of the Health Council in July 1997 on the

health risks associated with the use of antimicrobial growth promoters in livestock farming. In this report, a Health Council committee set up to provide answers to this question presents a brief summary of the current state of knowledge on resistance development in humans, focusing specifically on resistance to antibiotics which are used both as antimicrobial growth promotor and as medicine.

Experiences

Antimicrobial growth promoters are widely used in livestock farming in the Netherlands. An association has been established between this practice and the incidence of resistance to these antibiotics in the intestinal flora of the treated productive livestock. The same bacterial resistance was found not only in livestock farmers but also in healthy townspeople.

The development of resistance to antibiotics in humans gives rise to serious public health implications. The development of resistant bacteria in hospital patients is mainly caused by antibiotics used in the course of treatment. However, the cause of resistance development among the general population is less clear. It is obvious that the use of antibiotics in medical practice can not be the only explanation for the resistance development in the general population. As resistant bacteria can be transferred from animals to humans the use of antimicrobial substances in livestock farming contributes towards the problem of resistance in humans.

The use of antimicrobial growth promoters in livestock farming accounts for a considerable proportion of the total amount of antibiotics used in the Netherlands. It has been proven beyond doubt that the use of various antibiotics, such as avoparcin, bacitracin, tylosin, carbadox and olaquinox as antimicrobial growth promoters can produce resistance to these substances within livestock. Humans can be infected by both resistant human pathogenic bacteria (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.) and resistant commensal bacteria (*E. coli* and enterococci) from the intestinal flora of productive livestock. The possibility of the transfer of resistance genes from the bacteria of productive livestock to human pathogenic micro-organisms has also been sufficiently proven, in both laboratory and field research. The available epidemiological data with regard to the prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. (VRE) indicate that the *VanA* resistance genes shown in enterococci in the general human population may originate from the animal population. However, adequate information is not available about the relative contribution from the reservoir of resistance genes in animals to the prevalence of resistant micro-organisms in humans.

Bacterial resistance to groups of antibiotics which are used therapeutical in human medicine and also as growth promoters, such as glycopeptides and MLS antibiotics

(macrolides, lincosamides and streptogramins), occurs in the general population and among hospital patients. Resistance to antibiotics can result in a strong increase in the number of complications, extend the duration of illness, cause treatments to fail and lead to a higher risk of mortality. As a consequence the cost of medical care increase. At this moment in the Netherlands the bacterial resistance development in humans is still under control but in other European countries and the United State the situation is more alarming. In the United States, resistance development has already caused serious problems in combating multiresistant enterococci which are also vancomycin-resistant. If resistance to vancomycin also develops in MRSA bacteria, this will create a very serious public health problem. The committee definitely does not rule out such a possibility.

The committee conclude that bacterial resistance development in humans is a health risk that cannot be neglected. In spite of the lack of knowledge about wick amount the use of growth promotors in livestock farming contribute towards this development, measures to reduce and finally stop the use of antibiotics as growth promotors are justified and nescessary.

Measures

In the committee's view, effective measures for the limitation of the public health risks should focus on reducing the possibility of resistance development caused by the use of substances which are or will be used to treat humans and animals and on a reduction of the total resistance gene pool in the biotic environment. In contrast with the therapeutic use of antibiotics in humans and the therapeutic and preventive use in animals, application of antimicrobial growth promotors does not have a medical or veterinary purpose. In the European Union legislation prohibits the use of antimicrobial growth promotors for the treatment or prevention of disease in animals. Many of these antimicrobial substances and related substances are (or are in the process of becoming) essential in combating bacterial infections in humans. The committee is therefore convinced of the need to abandon the use of antibiotics as growth promotors in addition to an approach as restrictive as possible to the therapeutic and preventive use of antibiotics. From a public health perspective, the committee proposes the following measures relating to the use of antimicrobial growth promotors:

- As soon as possible termination of the use of substances which confer resistance to (related) antibiotics currently used to treat patients suffering from bacterial infections. These include the antimicrobial growth promotors avoparcin, tylosin and spiramycin. This recommendation also applies to antimicrobial growth promotors for which related compounds will be available for human therapy in the long term, and cross-resistance has been established (virginiamycin, avilamycin and bacitracin).

- Stopping the use of all antimicrobial substances as growth promoters in livestock farming over the long term (a three-year period). During this three-year period, the committee recommends promoting research into the animal health implications of stopping the use of antimicrobial growth promoters and into the use of alternatives as substitutes for antimicrobial growth stimulans, such as probiotics, prebiotics, organic acids and enzymes.
- Establishment of a surveillance network, preferably at a European level, to identify resistance to antibiotics by examining bacteria in humans and animals and in the food chain. Resistance surveillance of this kind can only serve a useful purpose if the findings can be related to sound data on the use of antibiotics in humans and animals. For this reason, it is important that the government encourages the adequate and accessible registration of the use of antibiotics in all sectors.

Finally the committee points out the necessity of critically monitoring the therapeutic use of antibiotics in humans and therapeutic and preventive use in animals in order to limit these practices when possible.

In view of international trade the committee emphasizes that measures aimed at reducing resistance development should not be confined to the Netherlands. For optimal efficacy these measures should they take place on international and on European Union level at the very least.

Inleiding

1.1 Voorgeschiedenis

Antimicrobiële groeibevorderaars (AMGB's) zijn in de intensieve dierhouderij belangrijke hulpmiddelen bij het realiseren van een hogere voederefficiëntie, en daarmee, een lagere kostprijs en een geringere mestproductie. Het zijn antibiotica die zowel in de pluimvee- als de varkens- en vleesveehouderij aan het voeder worden toegevoegd. Al sinds de jaren zestig is er een discussie over het risico van dit gebruik voor de volksgezondheid door vooral bacteriële resistentie-ontwikkeling tegen antibiotica.

Verschillende groepen deskundigen hebben zich in de afgelopen dertig jaar gebogen over de mogelijke gevolgen van het gebruik van AMGB's. Het eerste rapport dat een duidelijke invloed had op dit gebruik was afkomstig van de Britse SWANN-commissie uit 1969 (SWA69). Ondanks de volgens die commissie magere epidemiologische bewijskracht voor het bestaan van een relatie tussen het gebruik van AMGB's en bacteriële resistentievorming bij de mens, waren er, aldus het rapport, voldoende aanwijzingen dat deze toepassing van antibiotica kan leiden tot resistentievorming bij micro-organismen in dier en mens. Op grond van deze opvatting deed de commissie onder meer de volgende aanbevelingen:

- Antimicrobiële groeibevorderaars zouden alleen mogen worden gebruikt onder de voorwaarde dat zij geen invloed hebben op de effectiviteit van therapeutische antibiotica door de ontwikkeling van resistente bacteriën. De commissie gaf in detail aan in welke gevallen resistentie-ontwikkeling na het gebruik van AMGB's is te verwachten: *'feed' antibiotic might impair the efficacy of a therapeutic antibiotic*

if: (a) the 'feed' antibiotic were itself to be used in therapy, or (b) the 'feed' antibiotic were to have cross-resistance with the therapeutic antibiotic, or (c) resistance to the 'feed' antibiotic were to be part of a multiple resistance pattern transferable en bloc such that selection pressure imposed by the use of the 'feed' antibiotic would favour the prevalence of multiple-resistant organisms. Op basis hiervan adviseerde de commissie onder meer het gebruik van tetracyclinen, penicillinen en tylosine als AMGB te verbieden.

- AMGB's zijn het meest effectief tijdens de eerste levensperiode van het dier. Om het risico van resistentie-ontwikkeling te verminderen, zou de toepassing ervan beperkt moeten blijven tot die periode: het gebruik in het voeder van dieren in de afmestperiode en voor leghennen en fokdieren zou moeten worden verboden.

Naar aanleiding van het SWANN-rapport hebben de lidstaten van de toenmalige Europese Gemeenschap een aantal maatregelen genomen, maar de aanbevelingen in het rapport werden slechts ten dele gevolgd. Het gebruik van tetracyclinen en penicillinen als groeibevorderaar werd verboden, maar dat van tylosine niet. De aanbeveling om de toediening van AMGB's tijdens de afmestperiode te verbieden, is evenmin overgenomen. Het totale gebruik verminderde niet. In plaats van tetracyclinen en penicillinen vonden andere antibiotica ingang als groeibevorderaar in de dierhouderij.

Ook in de Verenigde Staten zijn, in verband met het risico van resistentie-ontwikkeling, kritische kanttekeningen geplaatst bij het gebruik van tetracyclinen en penicillinen als groeibevorderaar. In 1980 bracht een commissie van de National Academy of Sciences een rapport uit over dit onderwerp: 'The Effects on Human Health of Subtherapeutic Use of Antimicrobials in Animal Feeds' (NAS80). De belangrijkste conclusie was dat *'the hazards to human health that might result from the addition of subtherapeutic antimicrobials to feeds have been neither proven nor disproven'*. De NAS-commissie stelde vast dat er te weinig betrouwbare gegevens waren over een verband tussen het gebruik van AMGB's en bacteriële resistentie-ontwikkeling bij mens en dier. De verrichte onderzoeken waren volgens die commissie over het algemeen slechts beperkt van opzet en van aanvechtbare methodologische kwaliteit. De commissie gaf aan dat adequaat onderzoek, waarin de mogelijke relatie tussen het gebruik van AMGB's en gezondheidsrisico's voor de mens betrouwbaar kan worden nagegaan, vanwege het complexe karakter niet was te verwachten. Versturende factoren, zoals gelijktijdig gebruik van een antibioticum als therapeuticum én als AMGB, overdracht van resistente bacteriën van een blootgesteld naar een niet blootgesteld dier in bij voorbeeld slachthuizen en verschillen in voedingspatronen van mensen bemoeilijken de interpreteerbaarheid van de bevindingen van dergelijk onderzoek in hoge mate. De door de Amerikaanse FDA gestarte procedure om, naar aanleiding van het rapport van de NAS-commissie, in

de Verenigde Staten het gebruik van tetracyclinen en penicillinen als AMGB te verbieden, werd uiteindelijk gestaakt, omdat het inderdaad niet mogelijk bleek het bestaan van het eerder genoemde verband afdoende te bewijzen.

In de jaren tachtig besloten verschillende Europese landen tot een strenger toelatingsbeleid voor AMGB's in veevoeder. Zweden nam het meest vergaande standpunt in: in 1986 verbood de Zweedse overheid op verzoek van de dierhouderij-organisaties in dat land het gebruik van alle AMGB's (SOU97). Finland en Denemarken hebben een restrictief toelatingsbeleid voor AMGB's (DVL95, MMM97). Zo is in Finland het gebruik van tylosine en spiramycine als groeibevorderaar niet toegestaan omdat antibiotica uit de macrolidengroep, waartoe deze antibiotica behoren, in dat land belangrijke eerste-keuze-antibiotica zijn voor toepassing bij de mens. In Denemarken is kort geleden (1998) het gebruik van virginiamycine als groeibevorderaar verboden. Daarnaast heeft de Deense overheid een convenant gesloten met de vleesproducerende sector, waarin het streven van de sector is vastgelegd naar een vermindering van het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar.

Naar aanleiding van opvallende veranderingen in het prevalentiepatroon van bacteriële infectieziekten bij de mens kwam in de jaren negentig de discussie over de aanvaardbaarheid van het gebruik van AMGB's opnieuw sterk in de belangstelling te staan. Zo bleek in de afgelopen decennia door de toepassing van nieuwe behandelmethoden in de humane geneeskunde een verandering te zijn opgetreden in het type bacteriële infecties in ziekenhuizen. Infecties met Gram-positieve bacteriën, zoals *Staphylococcus* spp. en *Enterococcus* spp., zijn in ziekenhuizen in toenemende mate een probleem gaan vormen (Mur92). Parallel aan deze ontwikkeling vond een verschuiving plaats in het type antibioticum dat als AMGB werd gebruikt: na het EU-verbod op het gebruik van tetracyclinen en penicillinen zijn antibiotica geïntroduceerd (zoals avoparcine, tylosine en virginiamycine) die vooral effect hebben op Gram-positieve bacteriën.

Naar aanleiding van deze ontwikkelingen en nieuwe wetenschappelijke bevindingen verschenen in Denemarken (DVL95) en Duitsland (BGVV95) rapporten over de risico's voor de volksgezondheid van het inmiddels veelvuldige gebruik van avoparcine als AMGB. Deze publicaties leidden in juli 1996 tot een advies van het EU-Wetenschappelijk Comité voor Diervoeding over avoparcine (SCAN96). Dit advies ging in op de vraag of het gebruik van avoparcine als AMGB zou kunnen leiden tot resistentie tegen vancomycine, een verwant glycopeptidenantibioticum dat het enige nog effectieve middel is bij ziekenhuisinfecties die worden veroorzaakt door methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Hoewel het comité van oordeel was dat de door de Duitse en Deense deskundigen gerapporteerde resultaten van onderzoek geen sluitend bewijs vormden voor het bestaan van volksgezondheidsrisico's door het gebruik van avoparci-

ne, meende het ook dat aanwijzingen in deze richting evenmin afdoende waren weerlegd. Daarop besloot de Europese Commissie het gebruik van avoparcine als AMGB voor een periode van twee jaar (tot 1999) op te schorten en geen andere glycopeptiden toe te laten als groeibevorderaar. De Europese Commissie gaf hierbij aan dat het wenselijk zou zijn de resistentie-ontwikkeling te monitoren. In de periode dat het gebruik van avoparcine is verboden heeft de producent van dit antibioticum de gelegenheid aannemelijk te maken dat het gebruik ervan als AMGB geen risico's voor de volksgezondheid oplevert.

In het voorjaar van 1998 heeft ook een deskundigencommissie van de Wereldgezondheidsorganisatie een rapport uitgebracht over de mogelijke consequenties van het gebruik van antibiotica in de dierhouderij voor de humane geneeskunde (WHO98). In haar aanbevelingen herhaalt deze commissie het advies van de eerder genoemde SWANN-commissie tot beëindiging van het gebruik als AMGB van middelen die ook worden toegepast als therapeutisch in de humane geneeskunde of die leiden tot resistentie tegen andere therapeutisch gebruikte antibiotica (kruisresistentie). Daarnaast adviseerde deze groep deskundigen, gezien de mogelijke gezondheidsrisico's, op de lange termijn te streven naar vervanging van alle AMGB's door alternatieve middelen of maatregelen.

Kort geleden heeft een commissie van de National Research Council (National Academy of Sciences) in de Verenigde Staten opnieuw een rapport uitgebracht over de problematiek van het gebruik van antibiotica in de dierhouderij, zowel het diergeneeskundig gebruik als de toepassing als AMGB (NRC98). Deze commissie kwam tot onder meer de conclusies:

- Antibioticagebruik leidt tot bacteriële resistentie-ontwikkeling. Antibioticagebruik van de mens zelf is hierbij een belangrijke factor. Een gecoördineerd onderzoek naar de omvang van dit probleem, waarbij overheden, farmaceutische industrie, voederproducenten, veterinaire en medische experts zijn betrokken, is noodzakelijk.
- Er is nog onvoldoende inzicht in de relatie tussen bacteriële resistentie-ontwikkeling enerzijds en de dosering van antibiotica en de blootstellingsduur anderzijds. Ook is de kennis over het karakter van dit verband per type antibioticum, diersoort en bacteriesoort nog te summier. De gepubliceerde opvattingen over resistentie-ontwikkeling zijn hierdoor over het algemeen te globaal en te gesimplificeerd.
- Er is een verband tussen de toepassing van antibiotica in de dierhouderij, het voorkomen van resistente bacteriën bij de blootgestelde dieren en het optreden van zoönotische infecties van resistente bacteriën bij mensen. Deze infecties vormen echter slechts een zeer klein deel van het totaal aantal infecties bij de mens. Kinderen, ouderen, patiënten met een verzwakt immuunsysteem en de agrarische bevoelingsbevolking lopen waarschijnlijk de meeste kans op een dergelijke infectie.

- Het gezondheidsrisico van antibioticagebruik bij landbouwhuisdieren voor de bevolking als geheel is moeilijk vast te stellen.

Uiteindelijk stelt deze commissie, net als in 1980, dat de gegevens op grond waarvan het gezondheidsrisico verbonden aan het gebruik van antibiotica in de dierhouderij kan worden geschat, te beperkt zijn om restrictieve maatregelen voor dit gebruik te kunnen rechtvaardigen. Verder onderzoek is nodig.

1.2 De adviesaanvraag

Ook in Nederland heeft de geschetste ontwikkeling geleid tot bezorgdheid over risico's voor de volksgezondheid die samenhangen met het gebruik van AMGB's in de dierhouderij. De Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij heeft, mede namens de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in 1997 een adviesaanvraag aan de Gezondheidsraad voorgelegd. De tekst van die aanvraag is als bijlage A aan het voorliggende advies toegevoegd.

1.3 De commissie

Op 8 oktober 1997 heeft de Vice-voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie Antimicrobiële groeibevorderaars, hierna te noemen: de commissie, geïnstalleerd. Zij kreeg tot taak de aanvraag van de minister te beantwoorden. De samenstelling van de commissie is vermeld in bijlage B.

1.4 Opzet van het advies

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie het begrip antimicrobiële groeibevorderaar (AMGB). Hierbij gaat zij in op het werkingsmechanisme, de effectiviteit, de toepassing en het gebruik van deze middelen in de praktijk.

De kwalitatieve en kwantitatieve tendensen met betrekking tot bacteriële resistentievorming bij mensen worden aan de orde gesteld in hoofdstuk 3. De nadruk in dit hoofdstuk ligt op het ontstaan van resistentie en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen. Daarnaast wordt de epidemiologie van resistentie tegen macroliden- en glycopeptidenantibiotica belicht omdat deze middelen niet alleen als AMGB maar ook als geneesmiddel voor de mens toepassing vinden. Ook bespreekt de commissie in dit hoofdstuk de ernst van de resistentieproblematiek.

Hoofdstuk 4 geeft een inventarisatie van de wetenschappelijke informatie die beschikbaar is over het verband tussen het gebruik van antimicrobiële middelen als groeibevorderaar in de dierhouderij en het ontstaan van resistente bacteriën bij de mens. Ook

besteedt de commissie aandacht aan de vraag of en in hoeverre resistentie kan worden overgedragen van commensale naar pathogene bacteriesoorten.

In hoofdstuk 5 geeft de commissie een beschouwend overzicht van de belangrijkste onderzoeksgegevens uit de voorgaande hoofdstukken op grond waarvan zij vervolgens een aantal maatregelen aanbeveelt. Daarnaast gaat zij in op de effectiviteit en de gevolgen van deze maatregelen. De commissie besluit met een korte beschouwing van mogelijke alternatieven voor AMGB's en enkele suggesties voor verder onderzoek. Dit hoofdstuk vormt de kern van het advies.

Gezien het onderwerp kon de commissie niet voorkomen dat het advies hier en daar een sterk technisch karakter draagt. Om dit bezwaar enigszins te ondervangen heeft zij aan het advies een begrippenlijst toegevoegd en in de bijlagen E en F een overzicht gegeven van de verschillende types antimicrobiële middelen en micro-organismen die voor het advies van belang zijn.

Groeibevordering met antibiotica

2.1 Inleiding

De discussie over de toevoeging van antibiotica aan diervoeder is, door terminologische verschillen, vaak verwarrend. Meestal spreekt men van het gebruik van antibiotica als *antimicrobiële groeibevorderaars*, maar andere benamingen komen veelvuldig voor. Producenten en gebruikers van deze middelen hanteren vaak de term *voederbespaarders*: door een verbetering van de voederconversie vermindert het voergebruik bij een gelijkblijvende vleesopbrengst. Zij laten de toevoeging antimicrobiële bij voorkeur achterwege. Vaak heeft men het ten onrechte over *subtherapeutisch gebruik* van antibiotica. Deze uitdrukking verwijst naar het vroegere gebruik van bepaalde antibiotica, zoals tetracyclinen, in lage doseringen als AMGB én in hogere doseringen voor therapeutische doeleinden. Omdat van de huidige antimicrobiële groeibevorderaars vaak geen therapeutische dosis bekend is, is de term subtherapeutisch niet meer relevant. De Engelse term *antimicrobial performance enhancers* lijkt nog het meest accuraat omdat de aan de orde zijnde vorm van antibioticagebruik inderdaad leidt tot een gunstiger verhouding tussen hoeveelheid voeder enerzijds en groei en mestproductie anderzijds. De commissie zal de term antimicrobiële groeibevorderaar (AMGB) gebruiken.

In de jaren veertig is de groeibevorderende werking van lage doses antibiotica in veevoeder bij toeval ontdekt bij een experiment met kippen waarin fermentatierestproducten van de tetracyclineproductie aan het voeder werden toegevoegd. Deze toevoeging bleek de groei te versnellen. Bij nader onderzoek bleek dit effect niet te worden veroor-

zaakt door het vitaminegehalte van deze restproducten, maar door de tetracyclineresiduen erin (Sto49, Sto50). In de daarop volgende jaren werd ook voor een aantal andere antibiotica aangetoond dat deze in een lage dosis groeibevorderende effecten hebben (Gro97, Ros95). In onderzoek bij ondervoede kinderen (Mac57, Rob52, Sne52) bleek de toevoeging van een lage dosis chloortetracycline aan het voedsel eveneens een groeibevorderend effect te hebben. Bij mariniërs resulteerde toediening van een lage dosis chloortetracycline in een significante toename van het lichaamsgewicht (Hai54). Omdat al snel bacteriële resistentie optrad, is afgezien van deze toepassingen bij de mens (Gol61, Spr77).

In dit hoofdstuk gaat de commissie eerst kort in op de mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan het effect van AMGB's op voederconversie en groei. Dan volgt een beschouwing over de effectiviteit van deze middelen. Ten slotte wordt het gebruik van deze middelen gekwantificeerd en vergeleken met het therapeutisch antibioticagebruik bij mens en dier.

2.2 Mechanisme van antimicrobiële groeibevordering

Het inzicht in de wijze waarop AMGB's de voederefficiëntie verhogen en de groei bevorderen, is nog zeer beperkt. Het is duidelijk dat zij invloed hebben op de passagesnelheid en de opnamecapaciteit van voedingsstoffen in de darm (Juk56, Stu83). Ook beïnvloeden zij de omzetting van voedingsstoffen in de darm. Het lijkt erop dat AMGB's vooral een plaatselijk effect hebben in de darm; zij dragen bij aan de stabilisering van de darmflora (Ros95). Dit betekent een reductie van het aantal of van de activiteit van schadelijke micro-organismen, hetgeen leidt tot een grotere benutting van voedingsstoffen en verminderde excretie van toxische stofwisselingsproducten zoals aminen en ammoniak (tabel 1). Gropp suggereert dat de optimalisering van de stofwisseling in de darm ook nog effect zou kunnen hebben op de hormoonhuishouding en zo tot een extra groeibevordering zou kunnen leiden (Gro97). Een aanwijzing dat het groeibevorderend effect van AMGB's berust op een antimicrobiële werking is de bevinding dat het soort AMGB weinig uitmaakt voor dat effect.

2.3 Effectiviteit van antimicrobiële groeibevorderaars

Uit onderzoek bij pluimvee, varkens en rundvee blijkt dat het gebruik van AMGB's over het algemeen kan leiden tot een groeibevordering van 2-20% ten opzichte van dieren die geen AMGB's krijgen toegediend. De omvang van het effect hangt af van de diersoort, de leeftijd en de condities waaronder de dieren worden gehouden. Vanuit bedrijfseconomisch oogpunt is het gebruik van AMGB's aantrekkelijk, omdat de relatief kleine positieve marge tussen kosten en opbrengst van het geproduceerde vlees aanzienlijk wordt

Tabel 1 Gerapporteerde fysiologische, voedingskundige en metabole effecten van AMGB's (bronnen: Ros95, SOU97).

<i>fysiologische effecten</i>		<i>voedingskundige effecten</i>		<i>metabole effecten</i>	
darmpassagesnelheid van voedsel	↓	energiereëntie	↑	ammoniakproductie	↓
diameter darmwand	↓	vitaminesynthese	↓	productie van toxische aminen	↓
lengte darmwand	↓	stikstofreëntie in de darm	↑	alfa-toxineproductie	↓
gewicht darmwand	↓	vitamine-absorptie	↑	alkaline-fosfatase-activiteit in de darm	↓
absorptiecapaciteit darm	↑	absorptie overige voedingsstoffen	↑	urease-activiteit in de darm	↓
verlies van voedingsstoffen met de feces	↓			eiwitsynthese in de lever	↑
turnover mucosacellen	↓				

↓ = verlaging ↑ = verhoging

vergroot (zie ook bijlage C). Ook is in onderzoek een duidelijk positief effect op de voederconversie vastgesteld, variërend van 3-8% (zie tabel 2). Bij bedrijven in Oost-Europa, met een vaak minder hoge hygiënische standaard en een slechter bedrijfsmanagement, is over het algemeen het effect van AMGB's groter dan bij bedrijven in West-Europa (Gro97).

De leeftijd van het dier bepaalt in belangrijke mate de grootte van het effect van AMGB's. Bij jonge dieren is dit effect het grootst. Biggen, bijvoorbeeld, zijn na het spenen (na 4-5 weken) bijzonder gevoelig voor infecties (stressmoment). Toepassing van AMGB's blijkt deze infecties voor een deel te kunnen voorkomen of de gevolgen ervan

Tabel 2 Procentuele verbetering van groei en voederconversie door toediening van AMGB's aan dieren in Nederland (bronnen: Jon98, Wes98).

	verbetering in %	
	groei/dag	voederconversie
<i>varkens</i>		
biggen	3-8	3-7
vleesvarkens	1-3	2-5
zeugen	0-1	?
<i>rundvee</i>		
vleesvee (wit en rood)	0-3	?
<i>pluimvee</i>		
vleeskuikens	2-4	?
leghennen	0-2	?
?: niet bekend		

Tabel 3 Indeling van AMGB's naar klasse antibiotica en kruisresistentie (bron: SOU97).

middel	klasse	kruisresistentie met
avoparcine ^a	glycopeptiden	vancomycine, teicoplanine
bacitracine	polypeptiden	onbekend
tylosine, spiramycine	macroliden (MLS-antibiotica)	andere macroliden (erytromycine, azitromycine etc) lincosamiden, streptograminen
virginiamycine	streptograminen (MLS-antibiotica)	quinupristine/dalfopristine=Synercid [®]
olaquinox, carbadox ^b	quinoxalinen	onbekend
avilamycine	orthosomycinen	everninomycine
flavomycine	glycolipiden	onbekend
monensin, salinomycine	ionoforen	onbekend

^a in de EU sinds 1 april 1997 tot vooralsnog 1999 verboden

^b in Nederland vanaf 1998 verboden

te kunnen verminderen, waardoor de terugval in de groei van de dieren na het spenen voor een groot deel wordt gecompenseerd. Dit resulteert in een grote voorsprong in groei vergeleken met dieren die geen AMGB's met het voeder krijgen toegediend.

Het positieve effect van AMGB's op de voederconversie beïnvloedt ook de mestproductie in gunstige zin (Gro97, Rot93). Doordat er minder voeder nodig is om eenzelfde groei van het dier te bewerkstelligen, vermindert de excretie van stikstof en fosfaat met de mest navenant (zie ook bijlage D).

2.4 Het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars in Nederland

In Nederland vinden elf specifieke antimicrobiële groeibevorderaars toepassing (zie tabel 3), waarvan met name de groep MLS-antibiotica en de glycopeptidenantibiotica in dit advies aandacht krijgen in verband met het therapeutisch gebruik van deze types antibiotica bij de mens*.

Door de beperkte beschikbaarheid van gegevens is het moeilijk een betrouwbare kwantitatieve schatting te maken van het gebruik van antibiotica als AMGB. De door de commissie aan uiteenlopende bronnen (Jan98, Pij98, Wei98, Wes98, ZFR96a, ZFR96b) ontleende gegevens zijn tijdens een hoorzitting aan belanghebbende branche-organisaties (NEFATO, FOOM en PDV)** voor commentaar voorgelegd. De uiteindelijk ge-

* Bijlage E geeft een overzicht van de verschillende types antibiotica.

** NEFATO: Vereniging van Nederlandse Fabrikanten van Voedertoevoegingen; FOOM: Federatief Overlegorgaan Mengvoederindustrie; PDV: Productschap Diervoeder

maakte schattingen zijn vermeld in tabel 4 en worden in tabel 5 vergeleken met het therapeutisch gebruik. Bij deze laatste tabel plaatst de commissie de volgende kanttekeningen.

Kwantitatieve gegevens over het totale gebruik en ontwikkelingen in de tijd daarin, verkregen door het sommeren van het gebruik van verschillende groepen antimicrobiële middelen moeten zeer voorzichtig worden geïnterpreteerd. Zo is het mogelijk laag-actieve middelen (toegepast in doseringen van 20-50 mg/kg voeder/dag) te vervangen door hoog-actieve stoffen (toegepast in doseringen van 5 mg/kg voeder/dag). Rekent men uitsluitend in gewichtshoeveelheden dan ontstaat een vertekend beeld. Immers, de dosering wordt weliswaar verlaagd, maar de (antimicrobiële) activiteit verandert niet. Door bij de schatting van het gebruik van antibiotica uit te gaan van zogenoemde defined daily doses (DDD), waarbij de gewichtshoeveelheid wordt gecorrigeerd voor de activiteit van het betreffende antibioticum, kan dit vertekende beeld bij benadering worden gecorrigeerd. Deze methode, meestal toegepast bij het schatten van de omvang van het therapeutisch gebruik van antibiotica bij de mens, stuit, als het gaat om het gebruik bij dieren, echter af op het ontbreken van toereikende gegevens.

Volgens een schatting van de NEFATO wordt in Nederland jaarlijks ongeveer 250 ton antibiotica (uitgedrukt als actieve stof) gebruikt als groeibevorderaar in de dierhouderij (Wei98). Dit cijfer is ongeveer gelijk aan dat voor het veterinaire therapeutisch gebruik in de dierhouderij (300 ton actieve stof per jaar) (Pij98). In de humane geneeskunde gaat het jaarlijks om circa 80 ton actieve stof (Jan98, ZFR96a, ZFR96b). De vergelijking van het gebruik bij de mens met dat bij het dier is in tabel 5 gemaakt voor twee types antibiotica uit de groep van MLS-antibiotica en voor antibiotica uit de groep glycopeptiden. De gegevens in tabel 4 zijn in deze tabel verwerkt. Uit tabel 5 blijkt dat in 1996 een aanzienlijk deel van de MLS-antibiotica en de glycopeptidenantibiotica werd gebruikt als antimicrobiële groeibevorderaar. Ook hierbij moet echter worden benadrukt dat vooral voor de MLS-antibiotica het beeld wordt vertekend, doordat bij de mens actievere middelen uit deze groep worden toegepast dan bij het dier.

Ten slotte wijst de commissie erop dat het type AMGB dat een bedrijf gebruikt herhaaldelijk wordt veranderd in verband met het risico van resistentie-ontwikkeling waardoor de effectiviteit van het middel zou verminderen. Het is daarom niet juist de gegevens voor 1996 zonder meer te betrekken op andere jaren. Voor de omvang van het totale gebruik van AMGB's in de jaren 1997 en 1998 zijn ze echter naar alle waarschijnlijkheid wel indicatief.

Tabel 4. Het geschatte kwantitatieve gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars in Nederland in 1996, per diersector. Het percentage van het met AMGB's gesupplementeerde voeder staat tussen haakjes. Het daarnaast cursief geplaatste cijfer geeft het totale gewicht (in tonnen) van het voeder (bronnen: Ver98, Wei98, Wes98).

diersoort	groeibevorderaar	toepassing (%)	concentratie in het voeder (mg/kg)	
<i>pluimvee</i>				
vleeskuikens (95-99) (1 150 000)	virginiamycine	15	15	
	zinkbacitracine	70	50	
	avilamycine	5	10	
	avoparcine ^a	5	15	
	spiramycine	5	20	
legghennen (10%) (1 900 000)	zinkbacitricine	70	50	
	virginiamycine	15	20	
	flavomycine	15	5	
<i>kalkoenen</i>				
vleeskalkoenen (98) (120 000)	virginiamycine	50	20	
	zinkbacitracine	50	50	
<i>varkens</i>				
biggen tot 25 kg (100) (1 930 000)	olaquinox	?	100	
	carbadox ^b	?	?	
	avoparcine ^a	10	40	
	avilamycine	?	40	
	tylosine	20	40	
	salinomycine	?	60	
	virginiamycine	15	50	
	vleesvarkens van 12 tot 16 weken (100) (1 500 000)	tylosine	15	40
		salinomycine	25	30
		virginiamycine	15	40
olaquinox		?	50	
carbadox ^b		?	?	
vleesvarkens tot 6 maanden (95) (2 700 000)	tylosine	40	20	
	zinkbacitracine	20	50	
	virginiamycine	15	20	
	salinomycine	15	60	
	flavomycine	5-10	5	
zeugen (20) en opfokzeugen (15) (1 650 000)	virginiamycine	100	20	
<i>runderen</i>				
opfokkalveren (20) (300. 00)	zinkbacitracine	50	50	
	virginiamycine	20	50	
	flavomycine	30	?	
witvleesvee (100) (400 000)	virginiamycine	25	40	
	zinkbacitracine	40	80	
	avoparcine ^a	30	40	
	flavomycine	5	16	
	roodvleesvee (90) (360 000)	monensin	65	40
avoparcine ^a		5	25	
virginiamycine		20	25	

Tabel 5 Gebruik in 1996 van macroliden, streptograminen en glycopeptiden bij dier en mens (in ton actieve stof) in Nederland. (bronnen: Jan98, Pij98, ZFR96a, ZFR96b, Wei98)

soort gebruik	totaal
<i>macroliden</i>	
therapie bij de mens ^a	4
therapie bij het dier (incl. lincosamiden)	8-11
antimicrobiële groeibevorderaar	46
<i>streptograminen</i>	
therapie bij de mens	?
therapie bij het dier	-
antimicrobiële groeibevorderaar	46
<i>glycopeptiden</i>	
therapie bij de mens	0,02
therapie bij het dier	-
antimicrobiële groeibevorderaar ^b	7-14

-: wordt niet gebruikt

?: hoeveelheid is onbekend

^a de foutenmarge is maximaal 25%

^b het avoparcinegebruik was in 1996 al aanzienlijk (tot 50%) verminderd, waarschijnlijk door het verbod op het gebruik van dit middel in Duitsland (Wei98)

2.5 Conclusies

De toepassing van antibiotica als groeibevorderaar in de dierhouderij maakt een belangrijk deel uit van het totale gebruik van antibiotica in Nederland. Vooral voor groepen antibiotica die als therapeuticum bij mens en dier én als groeibevorderaar bij dieren toepassing vinden, zoals de glycopeptiden (avoparcine tot 1996), de streptograminen (virginiamycine) en de macroliden (tylosine, spiramycine), komt het grootste deel van de totale hoeveelheid voor rekening van het gebruik als groeibevorderaar in de dierhouderij.

Antibioticumresistentie

Het vóórkomen van bacteriën die resistent zijn tegen verscheidene antibiotica prikkelt niet alleen de aandacht van veel onderzoekers, maar ook die van de media. Ongenuanceerde berichtgeving geeft vaak aanleiding tot verontrusting en overhaaste reacties van burgers en maatschappelijke groeperingen. Het fenomeen antibioticumresistentie blijkt bij nadere bestudering uiterst complex te zijn. In dit hoofdstuk gaat de commissie in op de verschillende factoren die het optreden van dit verschijnsel bepalen en beschouwt zij de prevalentie ervan op meer kwantitatieve manier. Hierbij ligt de nadruk vooral op resistentie tegen antibiotica die therapeutisch bij mens en dier én als groeibevorderaar in de dierhouderij worden gebruikt. Ten slotte krijgen de gevolgen van antibioticumresistentie voor de volksgezondheid aandacht.

3.1 Theoretische achtergrond van antibioticumresistentie

De introductie van antimicrobiële middelen in de jaren veertig was een van de belangrijkste mijlpalen in de geschiedenis van de bestrijding van infectieziekten. Met antimicrobiële therapie kan tegen vrijwel alle bacteriële infectieziekten effectief worden opgetreden, óók in preventieve zin. Inmiddels is een groot aantal van deze middelen ontwikkeld. Zij zijn in te delen in een aantal klassen waarbinnen verwantschap in chemische structuur en werkingsmechanisme bestaat (zie bijlage E).

Het aanvankelijke succes van antibiotica werd al spoedig na hun introductie gevolgd door het verschijnen van bacteriën* die verminderd gevoelig waren, waardoor de antimicrobiële therapie kon falen. In 1952 was in Japan, enkele jaren na de invoering van sulfonamiden, al 80% van bij de mens verzamelde *Shigella*-isolaten resistent tegen deze middelen (Fal95). Intussen was men, mede wegens deze resistentie, vanaf 1950 ook streptomycine, tetracycline en chlooramfenicol gaan gebruiken. Werd in het begin slechts incidenteel resistentie waargenomen tegen één van deze middelen, vanaf 1956 doken in toenemende mate *Shigella*'s op die resistent waren tegen meerdere van deze antibiotica tegelijk (Fal95). Deze zogenoemde multiresistentie bleek ook bij andere bacteriën, zoals *Salmonella* en *Escherichia coli*, voor te komen. Na de ontdekking in 1959 dat de multiresistentie bij *Shigella* overdraagbaar was van de ene naar de andere bacteriesoort, realiseerde men zich het grote gevaar van deze onvoorziene ontwikkeling. Later bleek (multi)resistentie zich bij vrijwel alle pathogene bacteriën voor te doen (Fal95).

Intensief onderzoek naar de genetische basis van antibioticumresistentie heeft geleid tot sterk gewijzigde opvattingen omtrent de flexibiliteit van het erfelijk materiaal bij bacteriën. Onder invloed van selectiedruk, bijvoorbeeld door blootstelling aan antibiotica, blijkt een snelle ontwikkeling van resistentiegenen plaats te vinden bij een groot aantal soorten bacteriën. Door hergroepering en door uitwisseling van resistentiegenen met andere bacteriële species worden deze genen vaak geconcentreerd op korte stukken DNA, waardoor als het ware genencassettes ontstaan die multiresistentie veroorzaken. Deze cassettes bezitten het vermogen om als geheel of in delen over te springen binnen het chromosoom en van chromosomaal naar extrachromosomaal DNA, zoals plasmiden en bacteriofaag-DNA. Hierdoor wordt hun verspreiding naar andere (soorten) bacteriën sterk bevorderd.

3.1.1 *Selectie van bacteriële resistentie door mutatie*

Van doorslaggevend belang voor het vermogen van bacteriën om zich snel aan te passen aan de aanwezigheid van antibiotica in hun milieu zijn delingssnelheid en populatieomvang. In de darm van de mens huizen 10^{14} - 10^{15} bacteriën, waarvan bijvoorbeeld 10^9 - 10^{10} *E. coli* en evenzoveel enterokokken. In totaal draagt de mens tien keer zoveel bacteriën mee als hij lichaamseigen cellen heeft.

Bij een infectie zijn vaak meer dan 10^8 - 10^{10} bacteriën betrokken. Gezien dit grote aantal zullen zich in deze populatie vrijwel altijd spontane antibioticumresistente mutanten bevinden. Deze mutanten ontstaan onder meer door kleine 'fouten' tijdens de DNA-replicatie, waardoor een base (nucleotide) wordt veranderd. Zo'n fout kan leiden tot

* In bijlage F is een overzicht gegeven van de voor dit advies belangrijkste soorten bacteriën.

een verandering van een aminozuur in een eiwit, waardoor bijvoorbeeld het aangrijpingspunt van het antimicrobiële middel is geblokkeerd. Zo komen hoog-resistente mutanten tegen streptomycine spontaan voor met een frequentie van 1 op de honderd miljoen. Behandeling van een patiënt met streptomycine kan mislukken omdat onder invloed van de selectiedruk van het antibioticum een enkele spontaan aanwezige resistente mutant binnen 24 uur kan vermeerderen tot een even groot aantal bacteriën als in de oorspronkelijke infectiehaard aanwezig was (Eli91). Bij andere antibiotica, zoals penicilline, tetracycline, erytromycine, vancomycine en chlooramfenicol, leiden dergelijke mutaties slechts tot een geringe mate van resistentie. De gemuteerde bacteriën zijn dan weliswaar verminderd gevoelig voor het antibioticum maar de resistentie is zodanig laag dat bij een normale dosering van het antibioticum de gehele bacteriepopulatie wordt geëlimineerd. Blootstelling van bacteriepopulaties aan lage antibioticumconcentraties (beneden de minimale remmende concentratie) zal echter leiden tot selectie van deze laag-resistente mutanten, omdat de concentratie te laag is om ze in hun groei te remmen terwijl de normaal gevoelige bacteriën wel in hun groei worden geremd. Bij langdurige blootstelling aan deze lage antibioticumconcentratie is te verwachten dat in de geselecteerde populatie van laag-resistente mutanten een volgende mutatie plaatsvindt. Deze nieuwe mutanten hebben dan een verder verhoogd resistentieniveau in vergelijking met de eerdere generatie laag-resistente mutanten en kunnen wel weerstand bieden aan een antimicrobiële therapie in de gebruikelijke doseringen (Eli91).

De hierboven geschetste getrapte resistentie-ontwikkeling kan plaatsvinden bij landbouwhuisdieren als gevolg van de toediening van relatief kleine hoeveelheden antimicrobiële middelen in de vorm van groeibevorderaars. De darmflora van deze dieren staat dan langdurig bloot aan lage (niet-therapeutische) concentraties antibiotica.

3.1.2 *Resistentie-ontwikkeling door verwerving van nieuwe resistentiegenen*

Naast het zojuist besproken mechanisme, waarbij de bacterie resistent wordt door veranderingen in het DNA van het eigen genoom, komt het vaak voor dat bacteriën hun resistentie ontleen aan nieuw verworven DNA, afkomstig van andere, reeds resistente bacteriën. Deze resistentiegenen zijn in oorsprong meestal niet direct afkomstig van resistente bacteriën die bij mens en dier infecties veroorzaken (Hug83). Antibiotica worden namelijk geproduceerd door bepaalde micro-organismen als *Streptomyces* spp., die zelf resistent zijn tegen het door hen geproduceerde antibioticum. Het ligt dus voor de hand te veronderstellen dat resistentiegenen oorspronkelijk afkomstig zijn van antibioticumproducerende micro-organismen (Dav97). Dit is voor bepaalde resistentiegenen inderdaad aangetoond. Zo zijn de tetracyclineresistentiegenen van mycobacteriën identiek aan genen die voorkomen in de tetracyclineproducerende streptomyceet *Streptomyces rimosus* (Pan94). Onlangs is gevonden dat het vancomycineresistentiegen in enterokok-

ken grote gelijkenis vertoont met een huishoudgen in het vancomycineproducerende micro-organisme *Amycolatopsis orientalis* (Mar97).

3.1.3 *Ontwikkeling en gastheerbereik van resistentiegenen*

Bij de ontwikkeling van resistentie worden resistentiegenen overgenomen van andere bacteriën en hergroeperen zich voortdurend (recombinatie), hetgeen resulteert in een enorme verscheidenheid aan combinaties van resistentiegenen in allerlei pathogene maar ook niet-pathogene bacteriën. Tegelijkertijd vindt een voortdurende ontwikkeling plaats van resistentiegenen door opeenvolgende mutaties waarmee de bacterie een steeds betere bescherming opbouwt tegen nieuwe antibiotica die worden geïntroduceerd.

Resistentiegenen vanuit een willekeurige bacterie kunnen in principe in elke andere bacterie terecht komen. Er is theoretisch geen onoverkomelijke barrière voor de uitwisseling van genetisch materiaal tussen bacteriën, ook al zijn zij onderling weinig verwant (Ama92). Men zou dus kunnen spreken van een in de loop der evolutie ontwikkeld genetisch 'internet', waarlangs bacteriën (resistentie)genen over en weer uitwisselen, terwijl deze genen gelijktijd veranderen door mutatie en recombinatie onder invloed van de bestaande selectiedruk.

De omvang van deze uitwisseling of 'genen-flux' wordt vooral bepaald door verschillen in ecologische niches van de bacteriën. Omdat in de dikke darm een grote varkëteit aan micro-organismen in hoge concentraties (ca. 10^{12} per ml) aanwezig is, zullen darmbacteriën, zoals enterokokken, veel kans hebben op genuitwisseling met zowel verwante als niet-verwante bacteriën. Daarnaast bereiken met het voedsel dagelijks nieuwe bacteriën de darm. Andere micro-organismen, bijvoorbeeld de tuberculosebacterie, hebben een meer solitair bestaan en daardoor een smaller gastheerbereik. Bij deze bacteriën zal de kans op uitwisseling van resistentiegenen aanzienlijk kleiner zijn.

3.1.4 *Verloop van een ontwikkelde antibioticumresistentie na het wegvallen van de selectiedruk*

Er zijn dus voldoende aanwijzingen dat aanwezigheid van antimicrobiële middelen in het bacteriële milieu leidt tot het ontstaan van bacteriepopulaties die hiertegen resistent zijn. Minder duidelijk is echter hoe snel een resistente bacteriepopulatie wordt vervangen door een gevoelige als de selectiedruk wegvalt door het beëindigen van de blootstelling aan antibiotica. Hierover is wel, zij het een beperkt, aantal gegevens beschikbaar.

Het is bekend dat beëindiging van het gebruik van bepaalde groepen antimicrobiële middelen in ziekenhuizen leidt tot een vermindering van de infectiedruk door resistente bacteriën (Sep97).

Na vele jaren te zijn gebruikt is in Nederland in 1974 het gebruik van onder meer tetracycline als groeibevorderaar verboden. Toen was ongeveer 80% van de *Salmonella typhimurium*-isolaten, verzameld bij varkens, resistent tegen dit antibioticum. Gedurende de daarop volgende vier jaar daalde dit percentage tot ca. 30%. Eenzelfde daling werd waargenomen bij *S. typhimurium*-isolaten afkomstig van patiënten (Lee79).

In een onderzoek van Levy bij kippen bleek dat resistentievermindering van de multiresistente *E. coli* afhankelijk was van het reservoir resistente bacteriën in de omgeving van de kippen: discontinuering van antibioticumtoediening leidde niet tot vermindering van het aantal resistente *E. coli*, ondanks herhaald schoonmaken van de kooien. Pas nadat de kooien waren vervangen, trad een langzame resistentievermindering op (Lev76).

Resultaten van onderzoek naar het verloop van de prevalentie van VRE bij slachtvarkens in Zweden en Nederland na het verbod van het gebruik van avoparcine als AMGB wijzen ook op de omkeerbaarheid van het proces van resistentie-ontwikkeling na het wegvallen van de antibioticumselectiedruk (Bog98) (zie 4.4).

In vitro onderzoek laat zien dat in mengcultures van resistente en gevoelige bacteriën bij groei op een medium waarin geen antibioticum aanwezig is de resistente bacteriën langzaam worden vervangen (Zun80). Hoewel dit doet vermoeden dat het verworven DNA met resistentiegenen in een bacterie een metabole belasting vormt, die de bacterie minder 'fit' maakt in een milieu zonder antimicrobiële middelen, wijzen recente waarnemingen erop dat antibioticumresistentie ook bijzonder persistent kan zijn. Bij *E. coli* zijn chromosomale mutaties gevonden die de 'fitheid' vergroten van bacteriën die resistentiegenen (c.q. -plasmiden) bezitten, ook in afwezigheid van antibiotica (Len97). Deze mutaties werden pas in de populatie vastgesteld na honderden generaties van groei van resistentieplasmiden bevattende *E. coli* in aanwezigheid van antibioticum. Dit geeft aan dat onder langdurige selectiedruk de 'fitheid' van een dergelijke resistente bacterie door spontane mutaties kan worden verhoogd waardoor de resistentie na het wegvallen van de selectiedruk blijft bestaan.

Een andere factor die kan bijdragen aan de persistentie van antibioticumresistente bacteriën is co-selectie door niet-verwante antimicrobiële middelen. Dit houdt in de selectie van bacteriën die resistent zijn tegen antimicrobiëel middel A tijdens de blootstelling aan een niet-verwant antimicrobiëel middel B.

3.1.5 *Samenvatting*

- De ervaring heeft geleerd dat gebruik van een antibioticum voor behandeling van patiënten met een infectie van een bepaalde bacteriële ziekteverwekker meestal resulteert in het opduiken van een bacteriën die tegen dit antibioticum resistent zijn. Er zijn voldoende aanwijzingen dat de vervanging van een antibioticumgevoelige bacte-
-

riepopulatie door een resistente populatie onder invloed van de antibioticumselectiedruk snel (binnen enkele dagen) kan plaatsvinden, maar dat het omgekeerde proces lang (jaren) duurt.

- Resistentie-ontwikkeling vindt niet alleen plaats bij gebruik van hoge concentraties antimicrobiële middelen: selectie van verhoogd-resistente varianten vindt ook effectief plaats bij langdurig gebruik van concentraties lager dan de minimale remmende concentratie (zoals bij het gebruik van AMGB's).
- Resistentiegenen vanuit een willekeurige bacterie kunnen in principe in elke andere bacterie terecht komen. De omvang van deze uitwisseling of 'genen-flux' wordt vooral bepaald door verschillen in ecologische niches van de bacteriën. In de darm waar een grote variëteit aan micro-organismen in hoge concentraties aanwezig is, zullen darmbacteriën, zoals enterokokken, veel kans hebben op genuitwisseling met zowel verwante als met niet-verwante bacteriën.

3.2 Epidemiologie van antibioticumresistentie

Bacteriële resistentie tegen antibiotica is bij de mens op dit moment vastgesteld voor bijna alle gebruikte antibiotica. Niet alleen in het ziekenhuis, maar ook in de algemene bevolking worden vaak resistente bacteriestammen aangetroffen. Het vóórkomen van resistentie in de algemene bevolking geeft aan dat de selectiedruk, door blootstelling aan antibiotica, ook plaatsvindt buiten het ziekenhuis. De prevalentie van de resistentie wordt bepaald door een aantal factoren:

- *Micro-organisme*. Sommige bacteriën worden onder selectiedruk snel resistent, terwijl andere schijnbaar nooit resistentie ontwikkelen.
- *Antibioticum*. Het mechanisme waardoor een antibioticum de groei van een bacterie remt, is op een meer of minder makkelijke manier door een bacterie te omzeilen.
- *Dosering*. De mate en de duur van de blootstelling hebben grote invloed op de ontwikkeling van resistentie.
- *Hygiëne*. Slechte hygiëne leidt tot een grotere kans op resistentie-ontwikkeling, bijvoorbeeld door verspreiding van resistente stammen en resistentiegenen.

Geografische verschillen in het vóórkomen van resistentie worden voor een groot deel bepaald door deze vier determinanten. Zo is een minder goede hygiëne en een hoger gebruik van antibiotica in Zuid-Europa waarschijnlijk verantwoordelijk voor de grote verschillen in de prevalentie van resistente micro-organismen tussen Noord- en Zuid-Europa (Gol96). Dankzij een relatief beperkt gebruik van antibiotica en een hoge hygiënestandaard is er in Nederlandse ziekenhuizen dan ook sprake van een betrekkelijk laag resistentieniveau (Nee97a, Nee97b).

Resistentie tegen antibiotica die therapeutisch bij de mens, maar ook als groeibevorderaar worden gebruikt, komt voor in de algemene bevolking en in het ziekenhuis. In het bijzonder gaat het dan om antibiotica uit de MLS-groep (macroliden, lincosamiden en streptograminen) en de groep van glycopeptiden.

Macroliden worden vooral extramuraal gebruikt voor de behandeling van patiënten met luchtweginfecties. Ook worden zij toegepast bij patiënten met infecties van *Chlamydia trachomatis* en *Campylobacter* spp.. De lincosamiden, waartoe de bij de mens toegepaste antibiotica lincomycine en clindamycine behoren, worden niet als groeibevorderaar gebruikt en blijven daarom in dit advies buiten beschouwing. Voor de behandeling van patiënten met infecties van MRSA en van multiresistente *Enterococcus* spp. is een nieuwe streptograminencombinatie in ontwikkeling (quinupristine/dalfopristine (Synercid[®])).

De epidemiologie van resistentie tegen antibiotica uit de groep van MLS-antibiotica in relatie tot het gebruik van deze middelen bij dier en mens is complex. De algemene bevolking kan via verschillende bronnen worden blootgesteld aan deze antibiotica en aan bacteriën die ertegen resistent zijn. Resistentie vormt vooral een probleem bij de behandeling van patiënten met infecties aan de luchtwegen door pathogenen zoals streptokokken en *Haemophilus influenzae*. Voor infecties met *Streptococcus pneumoniae* laten de onderzoeksresultaten van het zogenoemde Alexander Project zien dat de resistentie tegen erytromycine in 14 verschillende onderzoekscentra in Europa en de Verenigde Staten uiteen kan lopen van afwezig (München en Belfast) tot meer dan 35% (Parijs) (Gol96). Ook bij infecties van andere streptokokken, zoals *Streptococcus pyogenes*, kan resistentie tegen macrolidenantibiotica vóórkomen: in een epidemiologisch onderzoek in Finland (Sep92) bleek erytromycineresistentie bij *S. pyogenes*, geïsoleerd uit bloed van patiënten met levensbedreigende infecties, in de periode 1988-1990 te zijn toegenomen van 4 tot 24%. Ook bij *S. pyogenes* geïsoleerd uit andere bronnen, zoals de keel en geïnfecteerd weefsel, nam de resistentie in vergelijkbare mate toe: in keelkweken van 7 tot 20%. De toename bleek duidelijk te zijn geassocieerd met het macrolidengebruik in de algemene bevolking (Sep97). Een ombuiging van het antibioticabeleid in Finland heeft daar geleid tot een duidelijk vermindering van het gebruik van macrolidenantibiotica na 1988. Vervolgens is ook het niveau van erytromycineresistentie gedaald: in 1996 werd nog 8,6 % van de *S. pyogenes*-keelisolaten resistent bevonden.

Resistentie tegen de zojuist genoemde nieuwe streptograminencombinatie quinupristine/dalfopristine is nog nauwelijks aangetroffen: in een enkel geval bij streptokokken (Alc96) en enterokokken (Bog96). Door het gebruik van verwante antibiotica als groeibevorderaar (virginiamycine) zijn resistentieproblemen in de toekomst echter niet uit te sluiten; kruisresistentie tussen de nieuwe streptograminencombinatie en virginiamycine is al vastgesteld (Bog97c).

Het gebruik van de glycopeptidenantibiotica vancomycine en teicoplanine is in de jaren tachtig sterk toegenomen als gevolg van de verspreiding van MRSA enerzijds en de toename van infecties van (methicillineresistente) coagulase-negatieve stafylokokken, ampicillineresistente enterokokken en *Clostridium difficile* anderzijds. Glycopeptiden zijn belangrijke antibiotica voor de behandeling van patiënten met ziekenhuisinfecties met multiresistente bacteriën. Zij worden beschouwd als reserve-antibiotica.

Epidemiologisch onderzoek naar de ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica uit de groep van glycopeptiden in de algemene bevolking in Nederland is relatief eenvoudig uitvoerbaar omdat de directe blootstelling van de mens hier beperkt blijft tot geringe hoeveelheden in het ziekenhuis (zie tabel 5). Het is dan ook niet aannemelijk dat het vóórkomen van resistentie in de algemene bevolking in ons land alleen wordt veroorzaakt door dit beperkte therapeutisch gebruik in het ziekenhuis. Een mogelijke rol van het gebruik van het aan vancomycine verwante middel avoparcine in de dierhouderij bij het ontstaan van resistentie tegen glycopeptidenantibiotica kan daarentegen niet worden uitgesloten. Resistentie tegen vancomycine, teicoplanine en avoparcine komt voor bij *Enterococcus* spp. en coagulase-negatieve stafylokokken. De vancomycineresistente enterokokken (VRE) worden op dit moment in Europa vooral geïsoleerd uit feces van niet-gehospitaliseerden (Bog97b, End97, Gor95, Iev97, Jor94, Wil98), terwijl deze bacteriën bij patiënten in ziekenhuizen nauwelijks worden gevonden (Boi95, Kla95, Van96). In de Verenigde Staten echter leidt de verspreiding van multiresistente enterokokken die ook vancomycineresistent zijn, al tot ernstige problemen in ziekenhuizen (Mor95, Qua96, Wel95). Indien door middel van overdracht van resistentiegenen glycopeptidenresistentie zich eveneens bij MRSA ontwikkelt, ontstaat er een dramatische situatie voor de volksgezondheid.

Op dit moment staan twee 'nieuwe' antibiotica die worden ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met infecties van VRE en MRSA sterk in de belangstelling: bacitracine en everninomycine. De toepassing van bacitracine bij de mens beperkt zich tot nu toe tot topicaal gebruik bij de behandeling van patiënten met infecties van de huid en slijmvliezen. Sinds kort wordt bacitracine op experimentele schaal gebruikt bij de behandeling van patiënten met infecties van VRE (Chi95). Dit antibioticum wordt echter ook toegepast als groeibevorderaar in de dierhouderij. In de Verenigde Staten werden bij stafylokokken, streptokokken en enterokokken tot nu toe relatief lage resistentiepercentages (tot 17%) gevonden (Eve95). Door het gebruik van dit middel als groeibevorderaar kan niet worden uitgesloten dat deze resistentie in de toekomst zal toenemen.

Everninomycine vertoont een goede activiteit tegen enterokokken en stafylokokken. Uit onderzoek *in vivo* bij proefdieren blijkt dat dit middel effectief is tegen VRE en MRSA. Onlangs is kruisresistentie vastgesteld met het aan everninomycine verwante avilamycine, dat als AMGB wordt toegepast (Aar98).

3.3 Gevolgen van bacteriële resistentie voor de geneeskunde

Naast factoren zoals de staat van de specifieke en a-specifieke immunologische weerstand van de mens, de virulentie van de ziekteverwekkende bacterie en de locatie en omvang van het infectieproces, is de gevoeligheid van de ziekteverwekkende bacterie voor het toegediende antibioticum doorslaggevend voor het verloop van een infectie. Patiënten die een antibioticum krijgen waartegen de bacteriële verwekker van de infectie resistent is, lopen een verhoogde kans op een verlengde ziekteduur en op sterfte. Er bestaat echter geen algemeen overzicht van de klinische en materiële gevolgen van resistentie omdat het niet mogelijk is om voor iedere patiënt te achterhalen of het falen van een therapie het directe gevolg was van resistentie van de ziekteverwekkende bacterie op zich of van andere bacteriologische of klinische variabelen*. Wel is een aantal voorbeelden van onderzoeksresultaten te geven waarmee een indruk kan worden verkregen van de gevolgen van de bacteriële resistentie-ontwikkeling:

- In een Amerikaans onderzoek werd bij levertransplantatie-patiënten een mortaliteit van 46% vastgesteld bij patiënten met een infectie van vancomycineresistente enterokokken en een mortaliteit van 26% bij patiënten met een infectie van enterokokken die wel gevoelig waren voor dit antibioticum (Edm94, Pat95, Sha95). Een dergelijk verschil in sterfterisico is ook waargenomen voor infecties die zijn ontstaan buiten het ziekenhuis, van bijvoorbeeld *Salmonella* spp., *Shigella* spp., pneumokokken, gonokokken en tuberculosebacteriën (Fis92, Hol87, Kar77, Rad81, Wai97, You97).
- Volgens gegevens uit zowel ziekenhuizen als daarbuiten is er bij infecties van resistente bacteriën sprake van een verdubbeling van de kans op complicaties (Hol87, Spe88).
- Infecties van MRSA blijken te leiden tot een verlenging van de opnameduur met 13-30 dagen ten opzichte van patiënten die worden behandeld voor een infectie met een gevoelige *S. aureus*-stam (Hol87, Sar82). Boyce heeft berekend dat de extra kosten voor een MRSA-infectie in de Verenigde Staten 40 000 dollar per patiënt bedroegen (Boy81).
- Van 745 bij het Center of Disease Control in de Verenigde Staten gemelde gevallen van salmonellose was ziekenhuisopname noodzakelijk voor 57% van de patiënten met infecties van resistente *Salmonella*-stammen en maar voor 25% van de patiënten met infecties van niet-resistente stammen (Hol87). Wanneer onderscheid wordt gemaakt tussen infecties die worden veroorzaakt door niet getypeerde *Salmonella*-

* De uitvoering van een voldoende gecontroleerd onderzoek dat inzicht geeft in de omvang van deze gevolgen zal overigens bijzonder gecompliceerd zijn. Er zullen keuzes moeten worden gemaakt m.b.t. de bij het onderzoek te betrekken variabelen.

- stammen, blijkt de mortaliteit bij infecties met resistente stammen aanzienlijk hoger (4,9% bij 61 gevallen) te liggen dan bij gevoelige stammen (0,9 % bij 453 gevallen).
- Holmberg heeft in de Verenigde Staten ook gegevens verzameld over ziekenhuisinfecties van resistente *Serratia marcescens*. De sterfte bedroeg 10% bij 88 patiënten met een infectie van een resistente *S. marcescens*-stam en 0% bij 50 patiënten met een infectie van een gevoelige stam. De opnameduur was in het geval van een resistente stam gemiddeld 52 dagen tegen 29 dagen bij een gevoelige stam. Hierbij mag echter niet uit het oog worden verloren dat de karakteristieken van patiënten met infecties van gevoelige bacteriestammen kunnen verschillen van die van patiënten die worden bestreden voor infecties van resistente stammen. Patiënten met een infectie van een resistente *S. marcescens*-stam hadden in hun voorgeschiedenis vijf keer zo vaak een antimicrobiële therapie ondergaan dan patiënten met een infectie van een gevoelige stam (Hol87). Patiënten met een ernstige infectie van penicilline-resistente pneumokokken hadden significant vaker eerder een longontsteking doorgebracht die was behandeld met antibiotica dan patiënten met infecties van gevoelige pneumokokken. Ook was eerstgenoemde groep patiënten vaker in het ziekenhuis opgenomen geweest en leidde de infectie tot ernstiger ziekteverschijnselen (Pal87).
 - Vergelijkbare gegevens zijn verkregen in een patiënt/controle-onderzoek met patiënten met een infectie van vancomycineresistente dan wel vancomycinegevoelige enterokokken (Lin96). Bij infecties van een vancomycineresistente stam was er significant vaker sprake van eerder gebruik van voor enterokokken selecterende antibiotica, zoals chinolonen, en van chirurgische drainage. Ook was in dit onderzoek vaker sprake van een langer verblijf in het ziekenhuis (twee- tot driemaal zo lang) en van recidiverende infectie van de resistente bacteriestam. De sterfte die direct verband hield met de infectie van een resistente stam was tweemaal zo hoog als in de controlegroep.

Deze voorbeelden geven onder meer aan dat de behandelingskosten van patiënten met infecties van resistente bacteriën aanzienlijk groter kunnen zijn dan die van patiënten met infecties van gevoelige bacteriën. Het kwantificeren van de kosten en de medische gevolgen van resistentie is echter niet goed mogelijk door de veelheid van factoren die een rol spelen. Bovendien is er nooit sprake van een uitgangssituatie waarin resistente bacteriële ziekteverwekkers afwezig zijn en is de verwevenheid van resistentie-ontwikkeling met gecompliceerde medische handelingen groot. Zo hangt in het ziekenhuis resistentie-ontwikkeling samen met het antibioticagebruik, de hygiëne en de clustering van risicopatiënten. Deze determinanten zijn weer nauw verbonden met de geneeskundige activiteiten binnen het betreffende ziekenhuis en daarmee ook met de frequentie van ziekenhuisinfecties.

In afdelingen voor intensieve zorg (beademing, grote ingrepen, ernstig gewonden) is aan veel voorwaarden voldaan voor de ontwikkeling van resistente bacteriepopulaties, waardoor men vaak op het gebruik van reserve-antibiotica is aangewezen (Deg98). Bij vrijwel alle patiënten in een dergelijke afdeling is door medisch handelen of door trauma de integriteit van de huid of slijmvliezen, de eerste verdedigingslinie van het lichaam, geschonden. Nadat kolonisatie door bacteriën heeft plaatsgevonden, wordt de kans op een infectie groter naarmate de patiënt langer in zo'n afdeling verblijft. Deze kans kan na enkele weken zelfs oplopen tot 100% (Tho79).

Een onderzoek in acht Nederlandse ziekenhuizen liet zien dat de prevalentie van resistente micro-organismen niet in alle ziekenhuizen even groot is (Bui91). Verschillen zijn vooral vastgesteld voor veel toegepaste antibiotica zoals amoxicilline en cefuroxim. Uit dit onderzoek kwam tevens de beperkte inzetbaarheid naar voren van een aantal belangrijke per infuus toe te dienen antibiotica. Voor een aantal indicator-bacteriën zijn de volgende gemiddelde resistentiepercentages gevonden: amoxicilline 69%, cefuroxim 43%, piperacilline 39%, cefotaxim 27%, gentamicine 15% en ceftazidim 13%. Tegen imipenem, ciprofloxacin en amikacin was minder dan 10% van de bacteriën resistent. Deze laatstgenoemde middelen kunnen, evenals de glycopeptidenantibiotica, tot de reserve-antibiotica worden gerekend. Het aantal beschikbare reserve-antibiotica is beperkt.

In een afdeling voor intensieve zorg is als gevolg van de resistentieproblematiek een intensieve bacteriologische surveillance noodzakelijk om de patiënt nog de juiste therapie te kunnen garanderen. Met een goede surveillance kunnen de gevolgen van antibioticumgebruik voor de gevoeligheid van de flora van de patiënt worden vastgesteld. Deze surveillance en het gebruik van duurdere reserve-antibiotica (Lom98) dragen bij aan de hoge kosten van het verblijf op zo'n afdeling.

3.3.1 *Conclusies*

- Zowel binnen het ziekenhuis als in de algemene bevolking kan antibioticumresistentie resulteren in een aanzienlijke toename van het aantal complicaties, een langere ziekte duur, therapiefalen en een hoger sterfterisico. Een betrouwbare kwantificering is op dit moment niet mogelijk door het ontbreken van de benodigde gegevens.
 - De toename van het aantal complicaties, een langere ziekte duur en een hoger sterfterisico bij patiënten met infecties van resistente bacteriën leiden tot een toename in de kosten van de medische zorg. Door de veelheid van factoren die hierbij zijn betrokken is een voldoende betrouwbare schatting van de omvang van deze toename niet te geven. Ook heeft het optreden van antibioticumresistentie tot gevolg dat voor de behandeling van infecties minder therapieën beschikbaar zijn en vaker moet worden gekozen voor de toepassing van de schaarse en duurdere reserve-antibioti-
-

ca. Deze problematiek doet zich vooral voor in de afdelingen voor intensieve zorg in ziekenhuizen.

Relatie tussen AMGB-gebruik en het ontstaan van antibioticumresistentie

In 1.1 is aangegeven dat het aantonen van een verband tussen het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar bij dieren en het ontstaan van bacteriële antibioticumresistentie bij de mens wordt bemoeilijkt door verscheidene factoren (NAS80). Daarom wordt in dit hoofdstuk de relatie tussen het gebruik van AMGB's en de ontwikkeling van bacteriële resistentie bij dieren en mensen stapsgewijs besproken aan de hand van de volgende vragen:

- Is er een relatie tussen het gebruik van AMGB's en de ontwikkeling van bacteriële resistentie bij dieren in de dierhouderij?
- Is overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens mogelijk?
- Kunnen resistentiegenen van de dierlijke naar de humane darmflora én van normale darmbacteriën naar pathogene bacteriën worden overgedragen?

Speciale aandacht geeft de commissie hierbij aan de ontwikkeling van resistentie tegen glycopeptidenantibiotica, met name vancomycine, bij enterokokken die bij de mens infecties veroorzaken, in relatie tot het gebruik als groeibevorderaar van het aan vancomycine verwante avoparcine.

AMGB's hebben vooral effect op Gram-positieve bacteriën. Uitzondering hierop vormen de antibiotica carbadox en olaquinox, die werkzaam zijn tegen Gram-negatieve bacteriën. Dit hoofdstuk is voornamelijk gericht op Gram-positieve micro-organismen in de darmflora die van nature gevoelig zijn voor AMGB's, zoals enterokokken en *Clostri-*

dia spp., omdat bij deze micro-organismen resistentie-ontwikkeling als gevolg van AMGB-gebruik goed kan worden gevolgd.

4.1 Relatie tussen het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars en de ontwikkeling van bacteriële resistentie bij dieren in de dierhouderij

4.1.1 Resistentie in Nederland

Tot voor kort was zeer weinig bekend over het voorkomen in Nederland van resistentie tegen antibiotica die als AMGB worden toegepast. Onlangs is echter onderzoek gedaan naar vooral het vóórkomen van glycopeptidenresistentie bij enterokokken in diverse dierpopulaties en bij mensen. De resultaten van dit onderzoek zijn samengevat in tabel 6.

Vooraf bij die diersoorten waarbij avoparcine als groeibevorderaar wordt toegepast (zie tabel 4), is de prevalentie van vancomycineresistente enterokokken (VRE) hoog en aanzienlijk hoger dan bij mensen. Het gaat hier in alle gevallen om resistentie door het overdraagbare *vanA*-gen. Bij vleeskalveren zijn verscheidene *vanA*-positieve enterokokkenstammen aangetroffen: *E. faecium* (95%) en *E. faecalis* (5%), daarnaast *E. hirae*, *E. avium*, *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens* en enkele *Streptococcus gallolyticus*-isolaten (Mev98b). Dit zou erop kunnen wijzen dat in de darm, door een hoge selectiedruk, overdracht van *vanA*-genen tussen deze verschillende bacteriespecies heeft plaatsgevonden. VRE zijn in Nederland ook geïsoleerd bij katten en honden en bij kippenvlees uit de supermarkt (End97)

Ook komt resistentie veelvuldig voor tegen antibiotica uit de MLS-groep, zoals erytromycine en quinupristine/dalfopristine (Synercid[®]), bij dieren waarbij verwante antibiotica zoals tylosine en virginiamycine als AMGB zijn gebruikt (Bog96). Een groot aantal van de vancomycineresistente enterokokken uit vleeskalveren is ook resistent tegen antibiotica uit de MLS-groep zoals tylosine (AMGB) en het medisch belangrijke erytromycine. Ongeveer de helft van deze enterokokken is ook resistent tegen bacitracine, een andere AMGB, terwijl het grootste deel (87%) resistent is tegen virginiamycine (Mev98a). Er zou hier sprake kunnen zijn van co-selectie.

4.1.2 Resistentie in andere Europese landen

Bacteriële resistentiegegevens voor AMGB's uit enkele andere Europese landen zijn vermeld in bijlage G. In Denemarken is bij enterokokken resistentie tegen de meeste AMGB's vastgesteld (DAN97). Hoge percentages resistentie zijn gevonden tegen glycopeptiden-, macroliden- en streptograminantibiotica bij varkens en pluimvee, de diersoorten waarbij deze antibiotica op grote schaal als AMGB worden toegepast. In

Tabel 6 Prevalentie van vancomycine-, erytromycine-, en quinupristine/dalfopristineresistentie van enterokokken geïsoleerd uit feces van een aantal diersoorten en mensen in Nederland (bronnen: Bog96, End97, Mev98a, Wil98)

populatie	aantal	resistentieprevalentie (%) ^a		
		vancomycine (<i>vanA</i> -type)	erytromycine	quinupristine/ dalfopristine
vleeskalveren	539 (koppels)	92	-	-
slachtkuikens	51 (koppels)	80	94	98
kalkoenen	47 (koppels)	50	-	-
varkens	282	34	84	75
honden	23	26	-	-
katten	24	8	-	-
mensen	824 ^b	2-3	-	-
mensen	117 ^c	12	50	30
mensen	168 ^d	8	-	-

^a het percentage koppels of individuele dieren/mensen waarbij resistentie is vastgesteld

^b prevalentie-onderzoek in zeven ziekenhuizen in Rotterdam en omstreken

^c prevalentie-onderzoek in de regio Roermond/Weert

^d prevalentie-onderzoek bij huisartsenpeilstations, aangesloten bij NIVEL

Finland is bij enterokokken veel minder resistentie tegen macrolidenantibiotica vastgesteld dan in Denemarken. Dit verschil wordt toegeschreven aan het feit dat in Finland macrolidenantibiotica, o.a. tylosine, bij dieren niet als AMGB maar alleen op beperkte schaal therapeutisch worden gebruikt, terwijl in Denemarken met name tylosine vaak wordt toegepast als AMGB (MMM97). De laagste resistentieprevalenties zijn in Denemarken waargenomen voor *S. enterica* en *Y. enterocolitica*; quinoxalinenresistentie (olaquinox) komt daar beperkt voor bij *S. enterica*.

In België is ook bij fecale streptokokken bacitracine-, flavomycine-, en macrolidenresistentie gevonden (Dev93, Dut84); de *Clostridia* spp. bleken in het algemeen gevoelig voor de onderzochte AMGB's (Dev93).

4.1.3 Veldonderzoek en retrospectief onderzoek

Er is veel veldonderzoek gedaan naar de invloed van AMGB's op de bacteriële resistentie in de fecale flora van dieren. Ondanks verscheidene methodologische tekortkomingen wijzen de uitkomsten erop dat de resistentieprevalentie van indicatorbacteriën uit de fecale flora toeneemt bij het gebruik van AMGB's.

In verscheidene onderzoeken is een verband aangetoond tussen het gebruik van avoparcine als AMGB en het vóórkomen van vancomycineresistente enterokokken op het bedrijf in kwestie. Zo vond Mevius op vleeskalverbedrijven waar avoparcine als AMGB werd gebruikt, een significant hoger percentage vancomycineresistente enterokokken in de feces van de dieren (10-100%) dan op bedrijven waar zinkbacitracine als groeibevorderaar werd toegepast (1-10%) (Mev98a). Van den Bogaard en medewerkers stelden een hogere prevalentie van vancomycineresistentie (60%) vast voor fecale enterokokken van koppels kalkoenen die avoparcine als AMGB kregen toegediend dan van koppels die avoparcine-vrij werden gevoederd (8%) (Bog96). Bager e.a. namen in Denemarken een sterk verband waar tussen het gebruik van avoparcine als AMGB en de prevalentie van VRE in de darmflora van varkens en kippen. De kans op aanwezigheid van VRE bij dieren was in de groepen die waren blootgesteld aan avoparcine drie maal zo groot als in de niet-blootgestelde groepen: voor pluimvee was het relatief risico van het gebruik van avoparcine voor het optreden van vancomycineresistente enterokokken 2,9; voor varkens 3,3 (Bag97).

Voor andere AMGB's, zoals tylosine en bacitracine, vond Linton een statistisch significante toename van bacteriële resistentie tegen deze antibiotica bij daarmee gevoederde koppels biggen en pluimvee. Voor virginiamycine was de toename niet significant (Lin85).

Ook voor antibiotica die zijn ontwikkeld tegen voornamelijk Gram-negatieve bacteriën, is een verband aangetoond tussen het gebruik hiervan als AMGB en resistentie ertegen. Linton bestudeerde de ontwikkeling van resistentie tegen olaquinox bij fecale *E. coli* na de introductie van dit antibioticum in 1982. Het resistentiepercentage op bedrijven waar olaquinox als AMGB werd toegepast, steeg in drie jaar van 0,04% naar ruim 6%. De resistente stammen bleken zich ook te verspreiden naar omliggende bedrijven waar geen voeder met olaquinox werd gebruikt (Lin88).

Ohmae en medewerkers namen in de periode 1976-1980 een toename waar van resistentie tegen carbadox bij *E. coli*-isolaten van varkens, maar niet bij isolaten van kalveren en pluimvee (Ohm81). Carbadox werd als AMGB uitsluitend aan varkensvoeder toegevoegd. Wel merken de onderzoekers hierbij op dat carbadox ook aan de varkens werd gegeven ter preventie van varkensdysenterie (Ohm81). Kort geleden is het verschil in resistentie-ontwikkeling onderzocht van *E. coli* op varkenshouderijen met een laag en met een hoog gebruik van deze middelen (Mat98). Duidelijk bleek de resistentie van *E. coli* voor carbadox op de varkenshouderijen met een hoog gebruik van dit middel toe te nemen gedurende de groei van de biggen (van 15 naar 57%). Op de bedrijven met een laag gebruik werd een dergelijke toename niet gevonden.

4.1.4 *Conclusies*

- Er is voldoende overtuigend aangetoond dat het gebruik van avoparcine, bacitracine, tylosine, carbadox en olaquinox als AMGB leidt tot bacteriële resistentie tegen deze middelen bij dieren in de dierhouderij. Voor de overige AMGB's lijkt, gezien de resultaten van onderzoek, aannemelijk.
- Een van nature gevoelige darmflora kan als gevolg van het gebruik van AMGB's resistent worden tegen meerdere AMGB's. Dit kan duiden op het optreden van co-selectie.

4.2 **Overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens**

Overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens kan onder meer plaatsvinden via besmette voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. De resistente bacteriën kunnen zich dan blijvend vestigen in het maagdarmkanaal van de mens (kolonisatie). De kans daarop is groot als op het moment van overdracht een antibioticum wordt gebruikt, omdat dan de met het voedsel overgedragen resistente bacteriën een selectievoordeel kunnen hebben. Ook als geen kolonisatie plaatsvindt, kunnen de resistente bacteriën tijdens de passage door het maagdarmkanaal resistentiegenen overdragen aan de normale darmflora.

4.2.1 *Zoönotische bacteriën*

In het wetenschappelijk onderzoek heeft de overdracht van Gram-negatieve bacteriën van dier naar mens relatief veel aandacht gekregen omdat is gebleken dat verschillende van deze soorten bij de mens voedselinfecties kunnen veroorzaken. Omdat vrijwel alle voedselinfecties als gevolg van Salmonella bij de mens in de westerse wereld van dierlijke herkomst zijn, ligt het voor de hand dat ook resistente Salmonella van dier naar mens zullen worden overgedragen. Die overdracht is dan ook door verschillende onderzoekers vastgesteld (Bez83, Hol84, Mis91, Spi87). Omdat de resistentie van Salmonella-isolaten van mens en dier al sinds lang wordt geregistreerd, is de verspreiding goed gedocumenteerd. Isolaten die zijn verzameld vóór de introductie van antibiotica (de zogenoemde Murray collection) blijken goed gevoelig te zijn voor deze middelen (Dat83).

Asymptomatische infecties en dragerschap komen bij landbouwhuisdieren veel voor. Een groot aantal Salmonella-serotypes kan worden geïsoleerd uit de feces van dieren die geen ziekteverschijnselen hebben. De in de darm aanwezige Salmonella kunnen tijdens het slachtproces het vlees verontreinigen waardoor de consument ervan mee kan worden besmet. Ook bij de mens leidt een Salmonella-infectie niet altijd tot

ziekte. Deleener en Haebaert stelden vast dat de frequentie van en de variatie in het vóórkomen van de verschillende Salmonella-serotypes bij asymptomatische dragers, werkzaam in een vleesverwerkend bedrijf, overeenkwamen met die in het aangevoerde vlees en de geproduceerde vleesproducten (Del80).

Salmonella-bacteriën bij mens en dier zijn over het algemeen gevoelig voor antibiotica. Van tijd tot tijd is er sprake van een epidemische 'uitbraak', veroorzaakt door een stam die in staat is zich snel te verspreiden onder dieren. Als deze stam pathogeen is voor de dieren, zullen zieke dieren worden behandeld met antibiotica waardoor de stam (multi)resistent kan worden. Sinds 1994 zijn er uitbraken van *S. typhimurium* DT104. Hoewel het primaire reservoir van *S. typhimurium* wordt gevormd door kalveren, kunnen ook kleine herkauwers, paarden, varkens en pluimvee geïnfecteerd raken. Tijdens deze uitbraken werden dezelfde stammen regelmatig geïsoleerd uit de feces van mensen en dieren. Type DT104 was vanaf het begin van de uitbraken in 1994 resistent tegen een aantal in de diergeneeskunde gebruikte antibiotica (b.v. ampicilline en tetracycline), maar verwierf in de jaren daarna ook resistentie tegen trimethoprim en ciprofloxacin (Wra97). Deze, of verwante, antibiotica worden veel toegepast bij de behandeling van dieren met Salmonella-infecties.

Manten en medewerkers hebben gedurende vele jaren de prevalentie van antibiotikumresistente Salmonella-isolaten in Nederland gevolgd. Tot 1959 namen zij een duidelijke toename waar in de resistentie tegen tetracycline, bij isolaten van zowel dieren als mensen (Man71). Van Leeuwen e.a. stelden een daling vast van het percentage tetracyclineresistente Salmonella-isolaten in de periode 1974-1980 (Lee82). Zij schreven deze daling toe aan het in 1974 in Nederland ingestelde verbod op het gebruik van tetracycline als groeibevorderaar. Ook in het Verenigd Koninkrijk daalde na het verbod op het gebruik van deze groeibevorderaar het percentage tetracyclineresistente *S. typhimurium*-isolaten van kalveren van 60% in 1970 tot 8% in 1977 (Che84). Een autonome teruggang van de epidemie van deze virulente tetracyclineresistente *S. typhimurium*-stammen kan echter eveneens hebben bijgedragen aan deze daling (NAS80).

Hoewel fluorchinolonen niet als groeibevorderaars, maar als therapeutica bij dieren worden gebruikt, zijn gegevens over het verband tussen gebruik van deze antibiotica in de dierhouderij en het vóórkomen van fluorchinolonresistente bacteriën bij de mens indicatief. Endtz en medewerkers vonden dat de ontwikkeling van fluorchinolonresistente *Campylobacter jejuni* bij de mens parallel verliep met die bij kippen en met de introductie van een fluorchinolon (enrofloxacin) als nieuw therapeuticum (1987) voor deze dieren. (End91). Een jaar daarna kwam het fluorchinolon ciprofloxacin beschikbaar voor de geneeskunde. Tussen enrofloxacin en ciprofloxacin bestaan volledige kruisresistentie. In experimenteel onderzoek is vastgesteld dat fluorchinolonengevoelige *C. jejuni* die geïsoleerd waren uit koppels slachtkuikens na behandeling van deze kuikens met enrofloxacin fluorchinolonresistent werden (Jac94). In Engeland, waar enrofloxa-

cine pas in 1993 is toegelaten voor gebruik bij pluimvee, is in 1993 uit 14% van uit Nederland geïmporteerde kippenkarkassen resistente *C. jejuni* geïsoleerd. Voor de in Engeland gefokte dieren bedroeg dit percentage 1% (Gau96). Inmiddels is het percentage fluorochinolonresistente *C. jejuni*, geïsoleerd uit in Engeland gefokte kippen, gestegen tot gemiddeld 10% (Pid97).

Een ander gevolg van het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar kan een verlaging zijn van de kolonisatieweerstand in de darm van blootgestelde dieren. Door deze verminderde weerstand zouden de dieren makkelijker kunnen worden geïnfecteerd met ziekteverwekkers zoals *Salmonella* spp.. Na kolonisatie van deze bacteriën in de darm kunnen de dieren gedurende langere tijd grotere hoeveelheden *Salmonella* uitscheiden. Dit effect is overtuigend aangetoond voor avoparcine (Bar84, Bar89, Gus82) en, zij het in mindere mate, voor virginiamycine en tylosine (Abo79, Abo83, Geo82). Avilamycine en bacitracine lijken in de gebruikelijke doseringen als AMGB de kolonisatieweerstand niet te beïnvloeden (Hum91, Mat82, Nur74, Smi75, Smi78) terwijl voor avilamycine juist een beschermend effect tegen *Salmonella*-infecties is vastgesteld (For81).

4.2.2 Indicatorbacteriën

Als gevolg van het gebruik van antibiotica neemt de resistentie van bacteriën in de normale darmflora van mens en dier tegen deze middelen toe. Zij vormen dan een groot reservoir van resistentiegenen voor pathogene bacteriën. De mate van resistentie van deze darmbacteriën is een goede indicatie voor de selectiedruk die door antibiotica op de darmflora wordt uitgeoefend (Mur92). Zij worden dan ook wel indicatorbacteriën genoemd.

Resistente indicatorbacteriën uit de darmflora van dieren, zoals *E. coli* en enterokokken, kunnen, evenals zoönotische bacteriën, tijdens het slachtproces de karkassen van slachtdieren besmetten. Vervolgens kunnen zij via voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong in de darm van de mens terecht komen en koloniseren of hun resistentiegenen overdragen op de darmflora. Resistentie-onderzoek bij indicatorbacteriën biedt een goede mogelijkheid om populaties met elkaar te vergelijken en eventuele overdracht van bacteriële resistentie van dier naar mens op te sporen.

Gram-negatieve indicatorbacteriën

Corpet en medewerkers vonden dat het gebruik van gesteriliseerd voedsel leidt tot minder resistentie van uit de feces geïsoleerde *E. coli*-stammen (Cor88). Nijsten trof in de feces van varkenshouders significant meer bacteriële resistentie aan dan in die van ste-

delingen (Nij94, Nij96). In dit onderzoek bleek echter ook dat het antibioticumgebruik van de varkenshouders, veel hoger was dan dat van mensen uit de stad.

Bij kalkoenhouders zijn ook aanwijzingen gevonden voor overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens. Bij kalkoenen wordt enrofloxacin veel gebruikt en bij varkens nauwelijks. Tetracyclinen worden bij beide diersoorten ongeveer in gelijke mate gebruikt. Niet alleen was de prevalentie van resistentie tegen ciprofloxacin (een fluor-chinolon) bij kalkoenhouders veel hoger dan bij stedelingen en varkenshouders (zie tabel 7), maar bovendien zijn *E. coli*-stammen van eenzelfde genotype geïsoleerd bij kalkoenhouders en hun dieren. Het gebruik van enrofloxacin, een ethylester van ciprofloxacin, bij pluimvee wordt verantwoordelijk geacht voor deze bacteriële resistentie bij pluimvee en de mens. Aangezien deze chromosomale resistentie niet overdraagbaar is (via resistentiegenen) moeten de resistente *E. coli*-stammen rechtstreeks van de kalkoenen naar de kalkoenhouders zijn overgegaan. Voor kalkoenslachten bleek het besmettingsrisico veel lager dan voor kalkoenhouders, ondanks het feit dat ciprofloxacinresistente *E. coli* uit de karkassen van kalkoenen kon worden geïsoleerd (Bog96, Bog97a).

Het gebruik van furazolidon, ook een antibioticum waarbij overdraagbare resistentie via genen geen rol speelt, is in 1994 verboden. Dit middel werd voordien bij varkens en bij pluimvee in dezelfde mate gebruikt. In een in Nederland uitgevoerd onderzoek is geen verschil vastgesteld in de prevalentie van tegen dit middel resistente *E. coli* tussen varkens en kalkoenen en tussen personen die in nauw contact stonden met deze varkens of kalkoenen. Ook deze bevindingen wijzen op overdracht van resistente stammen van dier naar mens. De mate van overdracht blijkt te zijn gerelateerd aan de prevalentie bij de dieren die op zich weer positief is gecorreleerd met de hoeveelheid antibiotica waaraan de dierpopulatie is blootgesteld (Bog96, Bog97a).

Tabel 7 Prevalentie van resistente fecale *E. coli* in verschillende populaties (bronnen: Bog96, Bog97a).

populatie	aantal	resistentieprevalentie (%)		
		ciprofloxacin	tetracycline	furazolidon
kalkoenen	47	49	95	14
kalkoenhouders	47	29	82	2
kalkoenslachten	47	2	58	0
varkens	291	2	100	17
varkenshouders	290	1	79	8
varkensslachten	317	0	47	4
stedelingen	117	0	31	0

Gram-positieve indicatorbacteriën

In het zojuist genoemde onderzoek (Bog 96, Bog 97a) zijn voorts bij een kalkoenhouder én bij kalkoenen van zijn bedrijf vancomycineresistente enterokokken (VRE) geïsoleerd die genetisch niet van elkaar waren te onderscheiden (typering met behulp van 'pulsed field gel electroforese'). Bovendien bevatte het *vanA*-gen van de geïsoleerde stammen uit mens én kalkoen een unieke mutatie (Bog97b) (zie ook 4.4). Dit duidt op overdracht van kalkoen naar mens.

4.2.3 Conclusies

- Resistente bacteriën uit de darmflora van dieren kunnen de mens besmetten. Deze besmetting kan direct, maar ook indirect via voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong plaatsvinden. Niet alleen voor pathogene bacteriën, zoals *Salmonella* spp. en *Campylobacter* spp., maar ook voor indicator-bacteriën uit de normale darmflora, zoals *E. coli* en enterokokken, is overdracht van dier naar mens voldoende overtuigend aangetoond.

4.3 Overdracht van resistentiegenen van de dierlijke naar de humane darmflora én van normale darmbacteriën naar pathogene bacteriën

4.3.1 Gastheerbereik van resistentiegenen

Veel AMGB's worden in de (dier)geneeskunde ook voor therapeutische doeleinden gebruikt of zijn verwant aan antibiotica die op die wijze worden toegepast. Daardoor zijn belangrijke gegevens beschikbaar over resistentiemechanismen en overdracht van resistentiegenen. Zo is voor een transposon dat codeert voor resistentie tegen macrolidenantibiotica, overdracht van *Enterococcus faecalis* naar *Listeria monocytogenes* en *Staphylococcus aureus* aangetoond in de darminhoud en op de huid van naakte muizen (Dou91, Nob92). Ook voor andere erytromycineresistentie-genen is overdracht vastgesteld (Def89, Dou91, Rob96).

Resistentie tegen glycopeptidenantibiotica kan worden veroorzaakt door overdracht van *vanA*- of *vanB*-genclusters. De overdracht van deze resistentiegenen van *E. faecium* naar andere enterokokken en naar *Listeria monocytogenes* en verscheidene streptokokkensoorten is *in vitro* aangetoond (Art93, Lec89). Daarnaast is bekend dat op plasmiden verscheidene resistentiegenen kunnen zijn gelokaliseerd die gezamenlijk kunnen worden overgedragen (co-selectie). Het *ermB*-gen, dat codeert voor resistentie tegen antibiotica uit de macrolidengroep, is samen met het *vanA*-gencluster, dat codeert voor glycopeptidenresistentie, aangetroffen op een overdraagbaar plasmide in VRE

(Wer97, Wit97). Zo kan onder invloed van selectiedruk door een antibioticum, een gekoppelde overdracht plaatsvinden van op hetzelfde plasmide gelegen andere resistentiegenen. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de co-selectie van vancomycineresistentie van *Enterococcus faecalis* naar *Staphylococcus aureus* bij het gebruik van erytromycine, een volstrekt niet aan vancomycine verwant antibioticum, die zowel in *in vitro* onderzoek als in onderzoek met muizen is vastgesteld (Nob92).

4.3.2 Overdracht van resistentiegenen tussen dierlijke en humane darmflora

Al in 1976 maakte Levy melding van overdracht van resistentiegenen tussen verschillende *E. coli*-stammen van kip naar kip en van kip naar mens. In een prospectief onderzoek is aangetoond dat de selectiedruk van met tetracycline gesupplementeerd diervoer kan leiden tot overdracht van een resistentieplasmide van de darmflora van kippen naar de darmflora van de pluimveehouder (Lev76).

Het verband tussen het gebruik van AMGB's en de verspreiding van bacteriële resistentie van dier naar mens is door Hummel en Tschäpe gedetailleerd beschreven (Hum86, Tsc84). In 1982 is in de toenmalige DDR het antibioticum nourseotricine, dat behoort tot de streptotricinen, als AMGB geïntroduceerd. Dit middel werd bij varkens gebruikt ter vervanging van oxytetracycline dat voordien als AMGB toepassing vond. Streptotricinenantibiotica worden in de geneeskunde niet toegepast; ook bestaat er geen kruisresistentie met andere klassen van antibiotica. Resistentie tegen nourseotricine werd al snel aangetoond bij *E. coli* uit varkens die deze AMGB met het voeder kregen toegediend. Het resistentiemechanisme bleek te berusten op genen die op het transposon Tn1825 waren gelokaliseerd. Dit transposon werd niet alleen aangetroffen in de darmflora van de varkenshouders en hun gezinsleden, maar ook in die van gezonde volwassenen uit de omgeving van de varkenshouderij, die echter geen direct contact hadden met de varkens noch met de varkenshouders. Bovendien werd het transposon gevonden in *E. coli* die bij mensen urineweginfecties veroorzaakten. Later is het ook aangetroffen in *Salmonella* spp. en *Shigella* spp.. *Shigella* spp. zijn belangrijke verwekkers van bacteriële diarree bij de mens en komen niet bij dieren voor. In streken waar nourseotricine niet werd gebruikt als AMGB zijn geen resistentiegenen gevonden. Dit unieke voorbeeld toont aan dat de verspreiding van resistentiegenen uit de normale darmflora van dieren naar die van de mens en naar voor de mens pathogene bacteriën mogelijk is.

De verspreiding van het *aacC4*-gen (apramycineresistentie) en die van het *hphB*-gen (hygromycineresistentie) zijn andere voorbeelden van overdracht van resistentiegenen van dier naar mens. Hoewel de betreffende antibiotica alleen therapeutisch bij dieren worden toegepast, is er kruisresistentie vastgesteld tegen humaan-therapeutische middelen uit dezelfde klasse van antibiotica. De *aacC4*- en *hphB*-genen, die gekoppeld

worden overgedragen, zijn aangetoond in *E. coli*, *Salmonella* spp. en andere *Enterobacteriaceae* afkomstig van dieren, mensen en isolaten uit het leefmilieu (oppervlaktewater, rioolwater enz.) in verschillende landen waaronder Frankrijk en Engeland (Cha86, Cha89, Cha91, Hun93, Hun94, Thr86, Wra86).

4.3.3 Conclusies

- De overdracht van resistentiegenen van bacteriën van landbouwhuisdieren naar voor de mens pathogene micro-organismen is voldoende overtuigend aangetoond, zowel in laboratoriumonderzoek als in veldonderzoek. Onduidelijk blijft echter de relatieve bijdrage van het reservoir aan resistentiegenen bij dieren aan de prevalentie van resistente pathogene micro-organismen bij de mens.

4.4 Vancomycineresistentie van enterokokken bij mens en dier

In deze paragraaf gaat de commissie meer in detail in op het verschil in vóórkomen van vancomycineresistente enterokokken (VRE) in de Verenigde Staten en Europa en op het vóórkomen van VRE bij de mens in relatie tot bij dieren.

VRE veroorzaken in de Verenigde Staten in ziekenhuizen vaak infecties (Mor95, Qua96, Wel95), maar worden niet of nauwelijks gevonden bij de algemene bevolking (Coq93). In Europa echter is deze situatie omgekeerd: in ziekenhuizen komen infecties als gevolg van besmetting met VRE weinig voor. Dit is vastgesteld in onder meer België, Duitsland, Frankrijk, Italië, Nederland, Scandinavië en Spanje (Boi95, Kla95, Van96). Daarentegen worden uit de feces van niet-gehospitaliseerde mensen wel frequent VRE geïsoleerd. De prevalentie onder de algemene bevolking in Europa varieert van 2-12% (Bog97c, End97, Gor95, Iev97, Jor94, Wil98). Een risicofactor voor het verkrijgen van VRE door de mens lijkt de aanwezigheid van VRE bij landbouwhuisdieren te zijn. Zowel bij kippen, kalkoenen, varkens, paarden en runderen (Bat97, Bog96, Bog97c, Dev97, Bel96, Mev98a) als bij huisdieren (katten en honden) (End97, Dev97) worden VRE gevonden. Gezien de aanwezigheid van VRE op kippen-, varkens-, en rundvleesproducten afkomstig uit de supermarkt (End97, Cha96), lijkt overdracht van dieren naar mensen in de algemene bevolking via besmet voedsel niet uit te sluiten.

In de Verenigde Staten zijn de geïsoleerde VRE meestal ook resistent tegen een groot aantal andere groepen antibiotica (waaronder bèta-lactamantibiotica, macroliden, aminoglycosiden en fluorchinolonen). Omdat infecties met deze resistente bacteriën vrijwel onbehandelbaar zijn, wordt wel gesproken van 'superbugs'. Uit verscheidene onderzoeksresultaten kan worden afgeleid dat het ontstaan van resistentie tegen bèta-lactamantibiotica, aminoglycosiden en fluorchinolonen vooraf is gegaan aan de resistentie-

ontwikkeling tegen vancomycine (Cla93, Fri93, Mor95). De VRE die in Europa zijn geïsoleerd zijn echter meestal niet in die mate multiresistent als de VRE in de Verenigde Staten. Wel zijn zij over het algemeen ook resistent tegen MLS-antibiotica, met name tegen macrolidenantibiotica (Goo97, Gor97). In Europa is het resistentiespectrum tegen antibiotica van VRE, die geïsoleerd zijn uit de mens hetzelfde als dat van VRE afkomstig van dieren (Goo97, Gor97).

De verschillen tussen de Verenigde Staten en Europa laten zich mogelijk verklaren door verschillen in het gebruik van antibiotica bij mens en dier. In de Verenigde Staten zijn in de jaren tachtig na langdurig en intensief therapeutisch gebruik van cefalosporinen (behorend tot de bèta-lactamantibiotica) bij de mens enterokokkenpopulaties ontstaan die verminderd gevoelig waren voor deze antibiotica en mogelijk ook voor aminoglycosiden (Boy92, Boy94, Boy95, Gra91). Het gebruik van vancomycine, zowel parenteraal als oraal, nam eveneens sterk toe. Dit heeft wellicht geleid tot een snelle selectie van multiresistente VRE, nadat het *vanA*-gen (wellicht oorspronkelijk afkomstig uit Europa) op deze multiresistente enterokokken was overgedragen.

In Europa daarentegen zou door het jarenlange gebruik van avoparcine als AMGB een vancomyineresistente enterokokkenpopulatie zijn ontstaan bij landbouwhuisdieren. Deze enterokokken stonden waarschijnlijk weinig bloot aan andere antibiotica, met uitzondering van de MLS-antibiotica (tylosine, spiramycine en virginiamycine), die ook al jaren als groeibevorderaar worden toegepast. Dit verklaart waarom VRE van dierlijke oorsprong die in Europa worden geïsoleerd daarnaast alleen resistent zijn tegen antibiotica uit de MLS-groep. De relatief hoge prevalentie van VRE bij niet-gehospitaliseerde individuen in Europa die, zoals vermeld, hetzelfde resistentiespectrum hebben als de VRE bij dieren, zou kunnen worden verklaard door overdracht van VRE vanuit het 'dierreservoir'. Omdat in de Europese ziekenhuizen vooral het oraal gebruik van vancomycine veel lager ligt dan in de Verenigde Staten, hebben VRE zich in Europese ziekenhuizen minder kunnen verspreiden dan in ziekenhuizen in de Verenigde Staten.

Diverse onderzoeksresultaten ondersteunen deze mogelijke verklaring voor de verschillen in het vóórkomen van VRE tussen de Verenigde Staten en Europa:

- Uit onderzoek in België en Nederland is gebleken dat het resistentietransposon Tn1546 voorkomt bij *vanA*-positieve *E. faecium*-stammen afkomstig van zowel mens als dier (Des98, End97, Wil98). Dit lijkt in tegenspraak met de resultaten van een onderzoek uitgevoerd door Kirk en medewerkers (Kir97). Zij stelden vast dat de transposons, aanwezig in *vanA*-positieve *E. faecium*-stammen van mens en dier, species-specifiek waren. De interpretatie van hun resultaten wordt echter bemoeilijkt doordat de isolaten van mensen niet afkomstig waren van gezonde dragers, maar van patiënten in een risicoafdeling van een ziekenhuis. Het is niet uit te sluiten

- dat er in dat ziekenhuis sprake was van een epidemische verspreiding van een bepaald transposon, waardoor er een grote bias in het onderzoek is ontstaan.
- Onderzoek uitgevoerd bij mensen in België heeft aangetoond dat orale toediening van vancomycine gepaard gaat met een selectie van *vanA*-positieve *E. faecium*-stammen in de darm (Auw96). Deze selectie vindt zeer snel plaats en resulteert in een langdurige uitscheiding van deze VRE. Daarentegen leidde orale toediening van vancomycine aan vrijwilligers in Zweden, waar al meer dan tien jaar geen avoparcine als AMGB wordt toegepast, niet tot selectie van VRE (Edl97). Experimenteel onderzoek naar de selectie van VRE bij dieren als gevolg van het gebruik van avoparcine als AMGB is niet gedaan. Wel blijkt, vooral uit Nederlands onderzoek, dat *vanA*-positieve *E. faecium*-stammen deel uitmaken van de normale darmflora van diverse soorten landbouwhuisdieren, waaronder pluimvee en varkens (Bog97b, End97).
 - Uit Amerikaans onderzoek komt naar voren dat het gebruik van derde-generatie cefalosporinen en van vancomycine een belangrijke risicofactor is voor de ontwikkeling van VRE-infecties (Rao97, Edm95).
 - Verschillende onderzoekers hebben in experimenteel onderzoek vastgesteld dat het *vanA*- en *vanB*-gen zeer mobiel zijn en dat overdracht van deze genen via plasmiden of transposons van cel tot cel gemakkelijk tot stand kan komen (Art93, Lec97).
 - Uit onderzoek van het RIVM blijkt dat in Europa bij mens en dier dezelfde varianten van het vancomycineresistentietransposon *TN1546* voorkomen (Wil98).
 - De resultaten van moleculair-epidemiologisch onderzoek duiden op een zeer grote mobiliteit van het vancomycineresistentietransposon *Tn1546*. In VRE geïsoleerd uit patiënten met ziekenhuisinfecties wordt vaak dezelfde variant van dit transposon aangetroffen, terwijl de enterokokken (de ‘gastheer van het transposon’) verschillend zijn (Art93, Lec97, Wil98).

Het is de vraag of de ontstane situatie is te keren. De commissie verwacht dat vermindering van de selectiedruk door beperking van het gebruik van vancomycine en teicoplanine in de geneeskunde en door beëindiging van de toepassing van avoparcine als AMGB, zal leiden tot een geleidelijke vermindering van het vóórkomen van vancomycineresistente darmbacteriën. Deze veronderstelling wordt gesteund door de resultaten van onderzoek naar het verloop van de resistentie-ontwikkeling bij slachtvarkens in Zweden en Nederland na het verbod van het gebruik van avoparcine als AMGB in respectievelijk 1986 en 1996. In een vergelijkend onderzoek werd in geen enkel fecesmonster van Zweedse slachtvarkens VRE aangetroffen; 39% van de fecesmonsters van Nederlandse slachtvarkens was in 1998 nog positief (Bog98). Als de externe ‘aanvoer’ van VRE via het voedsel vermindert, zal een teruggang van de VRE-populatie in de darm van de mens mogelijk zijn. De mate van deze teruggang hangt echter ook af

van het gemak waarmee de VRE, afkomstig van dieren, in de darm van de mens kunnen koloniseren.

4.4.1 *Conclusies*

- Er zijn voldoende aanwijzingen dat de *vanA*-genen, die zijn aangetoond in enterokokken bij de mens in de algemene bevolking, afkomstig zijn uit de dierpopulatie. Gezien de relatie tussen avoparcinegebruik als AMGB in de dierhouderij en het vóórkomen van VRE bij aan dit antibioticum blootgestelde dieren, is dit een sterke aanwijzing voor een verband tussen dat gebruik en het vóórkomen van VRE bij de mens.
- Verschillen tussen de Verenigde Staten en Europa in de prevalentie van VRE-infecties in ziekenhuizen doen vermoeden dat het gebruik van antibiotica uit de groep van cefalosporinen en glycopeptiden een belangrijke risicofactor is voor het optreden van VRE-infecties in ziekenhuizen in de Verenigde Staten.
- De aanwezigheid van vancomycineresistentiegenen in de normale darmflora van de mens betekent een risico voor de volksgezondheid. Intensief gebruik van antibiotica in het ziekenhuis kan leiden tot infecties met enterokokken die resistent zijn tegen vancomycine. Ook de overdracht van vancomycineresistentiegenen naar voor de mens pathogene bacteriën, zoals MRSA, kan resulteren in vooralsnog onbehandelbare ziekenhuisinfecties.

Beoordeling

5.1 Beschouwend overzicht

Het optreden van infecties bij mensen door bacteriële pathogenen die multiresistent zijn tegen antibiotica, is een volksgezondheidsprobleem dat in Nederland en Europa de komende jaren steeds meer aandacht zal vragen. Kwantitatief gezien is dit probleem in ons land op dit moment nog beheersbaar maar ontwikkelingen in andere delen van Europa en in de Verenigde Staten zijn verontrustend. Ofschoon de gevolgen van antibioticumresistentie, in termen van gezondheidsschade, nog onvoldoende zijn onderzocht, is het belang van het terugdringen van die resistentie duidelijk. Zowel in ziekenhuizen als in de algemene bevolking kan antibioticumresistentie resulteren in een sterke toename van het aantal complicaties, een langere ziekte duur, therapiefalen en een hoger sterfterisico. Dit leidt tot een, op dit moment niet goed kwantificeerbare, toename in de kosten van de medische zorg. Ook heeft het optreden van antibioticumresistentie tot gevolg dat men voor de behandeling van patiënten met infecties vaker moet kiezen voor de schaarse en duurere reserve-antibiotica. Deze problematiek doet zich vooral voor in de afdelingen voor intensieve zorg in ziekenhuizen.

Het voorkómen van een verdere toename van de antibioticaresistentie is alleen mogelijk via effectieve beïnvloeding van een aantal factoren.

Dé risicofactor voor de ontwikkeling van antibioticumresistentie is het antibioticumgebruik. Antibiotica worden bij mens en dier in aanzienlijke hoeveelheden voor therapeutische doelen gebruikt en eveneens in grote hoeveelheden als groeibevorderaar in de dierhouderij. Deze laatste toepassing maakt een belangrijk deel uit van het totale gebruik

van antibiotica in Nederland. Vooral voor klassen van antibiotica die als therapeuticum bij mens en dier én als groeibevorderaar toepassing vinden, zoals de glycopeptiden (avoparcine tot 1996), de streptograminen (virginiamycine) en de macroliden (tylosine, spiramycine), komt het grootste deel van het totale gebruik (in kg actieve stof) voor rekening van het gebruik als groeibevorderaar.

De ervaring heeft geleerd dat het gebruik van een antibioticum voor de behandeling van patiënten met een infectie van een bepaalde bacteriële ziekteverwekker vroeg of laat resulteert in het opduiken van een tegen dit antibioticum resistente variant. Er zijn voldoende aanwijzingen dat de vervanging van een antibioticumgevoelige door een resistente bacteriepopulatie onder invloed van antibioticumselectiedruk snel (binnen enkele dagen) kan plaatsvinden, maar dat het omgekeerde proces na het beëindigen van de blootstelling aan het antibioticum lang (jaren) duurt. Ook is duidelijk dat door het gebruik van een antibioticum co-selectie van meervoudige resistentiegenen kan optreden, waardoor multiresistente bacteriën kunnen ontstaan.

Resistentie-ontwikkeling vindt niet alleen plaats bij gebruik van hoge concentraties antimicrobiële middelen; selectie van verhoogd resistente varianten in een bacteriepopulatie treedt ook op bij concentraties lager dan de minimale remmende concentratie van die middelen.

Resistentie tegen antibiotica die therapeutisch bij de mens én als groeibevorderaar in de dierhouderij worden toegepast, komt zowel voor in de algemene bevolking als in het ziekenhuis. Wat betreft de antibiotica uit de groep van MLS-antibiotica, met name van het type macroliden, vormt resistentie-ontwikkeling vooral een probleem bij de behandeling van patiënten met infecties van luchtwegpathogenen zoals streptokokken en *Haemophilus influenzae*. Resistentie tegen een nieuw MLS-antibioticum, de streptograminencombinatie quinupristine/dalfopristine, is nog nauwelijks aangetroffen: slechts een enkele keer bij streptokokken en enterokokken. Door het gebruik van aan dit preparaat verwante antibiotica als groeibevorderaar (bij voorbeeld virginiamycine) is die resistentie in de toekomst echter niet uit te sluiten; kruisresistentie voor de nieuwe streptograminencombinatie en virginiamycine is al vastgesteld.

Resistentie tegen glycopeptidenantibiotica (vancomycine, teicoplanine, avoparcine) is vastgesteld bij de behandeling van patiënten met infecties van *Enterococcus* spp. en coagulase-negatieve stafylokokken. Het optreden van multiresistente enterokokken die ook vancomycineresistent zijn, leidt op dit moment in de Verenigde Staten al tot bijna onoverkomelijke problemen. Indien, door middel van overdracht van *vanA*- en/of *vanB*-genen, zich bij MRSA eveneens resistentie tegen antibiotica uit de groep van de glycopeptiden ontwikkelt, ontstaat een zeer ernstige situatie voor de volksgezondheid.

Omdat de voor de behandeling van patiënten met infecties van VRE en MRSA onlangs geïntroduceerde antibiotica bacitracine en everninomycine als groeibevorderaar worden toegepast (bacitracine) of verwant zijn aan een groeibevorderaar (everninomy-

cine aan avilamycine), zijn resistentieproblemen bij het gebruik van deze middelen bij de behandeling van patiënten met deze infecties in de toekomst niet uit te sluiten.

Het is duidelijk geworden dat het gebruik van avoparcine, bacitracine, tylosine, carbadox en olaquinox als antimicrobiële groeibevorderaar leidt tot resistentie tegen deze middelen in de dierhouderij. Voor de andere in gebruik zijnde AMGB's lijkt een dergelijk verband aannemelijk.

Resistente bacteriën uit de darmflora van dieren kunnen de mens besmetten. Deze besmetting kan direct, maar ook indirect plaatsvinden via voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. Niet alleen voor pathogene bacteriën, zoals *Salmonella* spp. en *Campylobacter* spp., maar ook voor indicator-bacteriën uit de normale darmflora, zoals *E. coli* en enterokokken, is overdracht van dier naar mens vastgesteld. Daarnaast is de overdracht van resistentiegenen van bacteriën van landbouwhuisdieren naar voor de mens pathogene micro-organismen aangetoond, zowel in laboratoriumonderzoek als in veldonderzoek. Onduidelijk blijft echter de relatieve bijdrage van het reservoir aan resistentiegenen bij dieren aan de prevalentie van resistente micro-organismen bij de mens.

Er zijn voldoende aanwijzingen dat de *vanA*-genen, aangetoond in enterokokken in de algemene bevolking, afkomstig kunnen zijn uit de dierpopulatie. Gezien de relatie tussen avoparcinegebruik als AMGB in de dierhouderij en het voorkomen van VRE bij hieraan blootgestelde dieren, is dit een sterke aanwijzing dat het gebruik van avoparcine als groeibevorderaar is gerelateerd aan het vóórkomen van VRE bij de mens.

Verschillen tussen de Verenigde Staten en Europa in de prevalentie van VRE-infecties in ziekenhuizen doen vermoeden dat het gebruik van cefalosporinen en antibiotica uit de groep van glycopeptiden een belangrijke risicofactor is voor het optreden van VRE-infecties in ziekenhuizen in de Verenigde Staten.

De aanwezigheid van vancomycineresistentiegenen in de normale darmflora van de mens betekent een risico voor de volksgezondheid. Intensief gebruik van antibiotica in het ziekenhuis kan leiden tot infecties met enterokokken die resistent zijn tegen vancomycine. Ook de overdracht van vancomycineresistentiegenen naar voor de mens pathogene bacteriën, zoals MRSA, kan resulteren in vooralsnog onbehandelbare infecties.

Het is op dit moment niet mogelijk de kwantitatieve bijdrage van het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar aan het resistentiegevaar te schatten. Bij de ontwikkeling van resistentie spelen namelijk verschillende, tot nu toe niet systematisch onderzochte factoren, een rol, te weten:

- de omvang en duur van de blootstelling aan antibiotica
- de kans op overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens
- kolonisatie bij de mens van resistente, potentieel pathogene, bacteriën afkomstig van het dier

- de kans op overdracht van resistentiegenen van bacteriën afkomstig van het dier naar bacteriën van de mens en van commensale naar pathogene bacteriën.

De commissie concludeert dat het verschijnsel van bacteriële resistentie tegen antibiotica een niet te verontachtzamen risico betekent voor de volksgezondheid dat om spoedig te nemen maatregelen vraagt. Hoewel de kennis over de bijdrage van het AMGB-gebruik aan de ernst van het probleem nog niet volledig is, meent zij dat met betrekking tot dit gebruik concrete maatregelen gerechtvaardigd en noodzakelijk zijn.

5.2 Beëindiging AMGB-gebruik

Gaat het om te nemen maatregelen met betrekking tot het gebruik van AMGB's dan staan met het oog op de volksgezondheid volgens de commissie twee desiderata centraal:

- vermindering van de kans op resistentie-ontwikkeling tegen antibiotica die bij de mens als therapeutica worden of mogelijk zullen worden gebruikt
- reductie van de totale resistentiegenenpool in het biotische milieu.

Hierbij benadrukt de commissie dat voor het gebruik van AMGB's, in tegenstelling tot therapeutisch en preventief gebruik van antibiotica, geen medische of diergeneeskundige noodzaak bestaat. In principe zijn er drie opties:

- 1 het gebruik van alle thans in gebruik zijnde antimicrobiële groeibevorderaars wordt gecontinueerd
- 2 het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars, wordt beëindigd voor de middelen die structureel verwant zijn aan antibiotica die om therapeutische reden bij mens en dier toepassing vinden of kunnen gaan vinden
- 3 de toepassing van antimicrobiële groeibevorderaars in de dierhouderij wordt beëindigd.

Gezien de gezondheidsrisico's voor de mens acht de commissie eerstgenoemde optie niet aangewezen. Zij meent dat zo snel mogelijk het gebruik moet worden beëindigd van antimicrobiële groeibevorderaars die tevens als therapeutica in de humane en veterinaire geneeskunde worden gebruikt of waarvan niet kan worden uitgesloten dat ze in de toekomst als zodanig zullen worden gebruikt (optie 2). Dit geldt ook voor antimicrobiële groeibevorderaars die verwant zijn aan antibiotica die in de humane en veterinaire geneeskunde worden toegepast. In feite herhaalt de commissie aldus het advies dat al in 1969 door de SWANN-commissie in Engeland is gegeven (SWA96) (zie 1.1). In Nederland gaat het in het bijzonder om de middelen: avoparcine, tylosine, spiramycine, virginiamycine, bacitracine en avilamycine.

Wegens de mogelijk toenemende problemen voor de volksgezondheid door het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars moet volgens de commissie op de langere termijn bovendien worden gestreefd naar een aanzienlijke vermindering en ten slotte naar het volledig beëindigen van dit gebruik (optie 3). De commissie denkt hier aan een termijn van drie jaar. Uit de ontwikkeling van 'nieuwe' antibiotica, zoals everminomycine (Ziracin[®]), het combinatiepreparaat quinupristine/dalfopristine (Synercid[®]) en bacitracine, voor de behandeling van patiënten met infecties van multiresistente enterokokken en stafylokokken blijkt dat men voor de bestrijding van deze pathogenen regelmatig terugrijpt naar (verwante) antibiotica die voordien nog alleen als AMGB werden gebruikt (virginiamycine, avilamycine en bacitracine). Echter, door laatstgenoemd gebruik van deze middelen heeft resistentie ertegen bij bacteriën in de darmflora van blootgestelde landbouwhuisdieren zich al jaren kunnen opbouwen. Overdracht van resistente bacteriën of van resistentiegenen kan vervolgens de effectiviteit van het 'nieuwe' antibioticum beperken en de inzetbaarheid bij de bestrijding van infecties aantasten. Daarnaast wijst de commissie erop dat het gebruik van sommige AMGB's aanleiding geeft tot co-selectie waardoor resistentiegenen tegen AMGB's die niet meer worden toegepast nog lang in de fecale flora van landbouwhuisdieren aanwezig kunnen zijn. Zij pleit er daarom voor om binnen genoemde termijn van drie jaar te streven naar een volledige beëindiging van de toepassing als AMGB dus ook van flavomycine, salinomycine, monensin en olaquinox en geen nieuwe antimicrobiële middelen meer als groeibevorderaar te introduceren.

Gezien het internationale handelsverkeer is het wenselijk dat maatregelen gericht op het terugdringen van resistentie-ontwikkeling als gevolg van AMGB-gebruik niet beperkt blijven tot Nederland. Willen deze maarteregelen optimaal doeltreffend zijn, moeten zij ook in internationaal verband en tenminste op het niveau van de Europese Unie worden genomen.

Zoals gezegd komen de aanbevelingen van de commissie in grote lijnen overeen met hetgeen in 1969 door de SWANN-commissie in Engeland is geadviseerd. Nadere argumenten zijn op dit moment onder meer:

- De aanbevelingen van de SWANN-commissie zijn slechts zeer ten dele in de Europese Unie opgevolgd. Zo zijn wel de tetracyclinen en penicillinen als AMGB verboden, maar tylosine, dat behoort tot de macroliden die ook therapeutisch bij mens en dier worden toegepast, bleef als AMGB toegestaan. Ook is het totale gebruik van AMGB's in de Europese Unie sinds 1969 nauwelijks verminderd. De penicillinen en tetracyclinen werden vervangen door andere antibiotica terwijl de aanbeveling het gebruik van AMGB's in de afmestperiode te verminderen niet is overgenomen.
- Door een verschuiving in de afgelopen decennia in het vóórkomen van infecties van Gram-negatieve bacteriën naar infecties van Gram-positieve bacteriën moet de toepassing als groeibevorderaar van antibiotica die voornamelijk actief zijn tegen

- Gram-positieve bacteriën, zoals avoparcine, virginiamycine, avilamycine, tylosine en spiramycine, kritisch worden gezien. Het blijkt dat voor de behandeling van patiënten met infecties van *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. en *Enterococcus* spp. antibiotica die aan deze AMGB's verwant zijn (onder meer vancomycine, erytromycine, en de combinatie quinupristine/dalfopristine) steeds belangrijker worden.
- Er komen steeds meer aanwijzingen dat het gebruik van antibiotica als AMGB leidt tot de selectie bij de mens van bacteriën die resistentie hebben ontwikkeld. De hoeveelheden waarin deze middelen als groeibevorderaar aan het voeder worden toegevoegd, zijn voldoende hoog voor een selecterend effect op darmbacteriën. Bovendien is sinds het advies van de SWANN-commissie steeds duidelijker geworden dat selectie van resistente stammen ook plaatsvindt bij concentraties lager dan de minimale remmende concentratie van het betreffende antibioticum.
 - De aanwezigheid van resistente bacteriën in de darmflora van de mens is voor de volksgezondheid ongewenst. Deze bacteriën vormen enerzijds een reservoir van resistentiegenen, die ook kunnen worden overgedragen naar meer pathogene bacteriën, anderzijds blijken zij bij patiënten met een verminderde weerstand infecties te kunnen veroorzaken. Gezien de mogelijke overdracht van resistente bacteriën van landbouwhuisdieren naar de mens is het terugdringen van resistentie in de darmflora van deze dieren van belang.

De aanbevelingen van de commissie wijken wel aanzienlijk af van die van het Committee on Drug Use in Food Animals van de National Research Council (National Academy of Sciences) in de Verenigde Staten die onlangs zijn gepubliceerd (NRC98). Deze groep deskundigen concludeerde dat de gegevens op grond waarvan het gezondheidsrisico verbonden aan het gebruik van antibiotica in de dierhouderij in de Verenigde Staten kan worden geschat, te beperkt zijn om restrictieve maatregelen voor dit gebruik te kunnen rechtvaardigen. Het betreft dan therapeutisch en preventief gebruik van antibiotica én het gebruik als AMGB. Volgens de Amerikanen is meer onderzoek nodig voordat dergelijke maatregelen kunnen worden genomen. De commissie deelt deze mening niet en plaatst hieronder enkele kanttekeningen.

Het rapport (NRC98) is opgesteld naar aanleiding van de toenemende bezorgdheid in de Verenigde Staten over de microbiologische kwaliteit van voedingsmiddelen. Forse uitbraken van voedselinfecties in de VS hebben in de afgelopen tijd sterk de aandacht getrokken. Wat betreft de bacteriële resistentie-ontwikkeling bij de mens als gevolg van het gebruik van antibiotica in de dierhouderij concentreert het rapport zich dan ook op de overdracht van resistente pathogene bacteriën van dier naar mens. Het NRC-rapport wijst erop dat deze overdracht, evenals die van niet-resistente pathogenen, is te voorkomen door een goede bewaking van de hygiëne in de productieketen en het verantwoord bewaren en bereiden van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. Eveneens

wordt gesteld dat het restrictiever toepassen van antibiotica in de dierhouderij zal kunnen leiden tot meer dierziekten en een slechtere microbiologische kwaliteit van vlees(producten) waardoor het gezondheidsrisico (voedselinfecties) voor de mens groter wordt. Eerder in dit advies heeft de commissie er al op gewezen dat er geen onderzoeksgegevens zijn die deze veronderstelling rechtvaardigen. Van belang is bovendien dat de meeste voedselinfecties worden veroorzaakt door Gram-negatieve bacteriën terwijl de meeste AMGB's die in Europa worden gebruikt gericht zijn tegen Gram-positieve micro-organismen. Dit in tegenstelling tot in de Verenigde Staten waar nog tetracyclinen worden toegepast die zijn gericht tegen Gram-negatieve bacteriën. Voor de Europese situatie ligt het dus niet erg voor de hand te veronderstellen dat door het staken van het gebruik van AMGB's in de dierhouderij de kans op voedselinfecties bij de mens zal toenemen. Overigens blijkt uit de hoge prevalentie van voedselinfecties in Europa en de Verenigde Staten hoe moeilijk het in de praktijk is om de besmetting van de mens met al dan niet resistente, zoönotische bacteriën te voorkomen.

Bacteriële resistentie-ontwikkeling als gevolg van het (verkeerd) gebruik van antibiotica in de humane geneeskunde wordt in het NRC-rapport als grootste probleem gezien. De commissie deelt deze opvatting voor zover dit de resistentie-ontwikkeling binnen het medisch circuit zelf betreft. Vooral in ziekenhuizen is het duidelijk dat de prevalentie van resistente bacteriën verband houdt met het antibioticumgebruik in die ziekenhuizen. Als het resistentieprobleem echter vanuit een milieu-oogpunt wordt bekeken, dan is in landen met een omvangrijke intensieve dierhouderij de prevalentie van resistente bacteriesoorten volgens de commissie waarschijnlijk veel meer gerelateerd aan het veterinair gebruik van antibiotica en aan het gebruik van AMGB's. Het gevaar van een grote resistentiegenenpool die hierdoor in stand wordt gehouden, met als resultaat het opduiken van nieuwe resistentieproblematiek. In vergelijking met Nederland is de dierhouderij in de Verenigde Staten minder intensief: de dierdichtheid is er geringer dan in ons land en ook de afstand tussen de agrarische en de stedelijke bevolking is in de Verenigde Staten letterlijk veel groter. Dit heeft grote invloed op het ontstaan en de verspreiding van resistente bacteriestammen in de algemene bevolking (Bog97b, Bog97c). De situatie in de Verenigde Staten is daarom niet zonder meer vergelijkbaar met die in Nederland.

Het gebruik van antibiotica als AMGB en het daaraan verbonden risico van resistentie-ontwikkeling krijgen in het NRC-rapport slechts beperkte aandacht. Er wordt bijvoorbeeld niet ingegaan op de relatief grote omvang van dit gebruik: een veelvoud van het therapeutisch (dier)geneeskundig gebruik van antibiotica. Door deze omvang is er een grote invloed op de resistentie-ontwikkeling.

Volgens het NRC-rapport zal het erg moeilijk zijn het gewenste inzicht te krijgen in de omvang en de aard van het resistentiegevaar. Ter illustratie hiervan wordt een opsomming gegeven van de variabelen die bij een op te zetten onderzoek zouden moeten

worden betrokken. Toch menen de Amerikaanse deskundigen dat een dergelijk onderzoek vooraf moet gaan aan eventuele restrictieve maatregelen. Maar zij gaan voorbij aan de al beschikbare voorbeelden die een indicatie geven van het risico van resistentie-ontwikkeling als gevolg van het gebruik van antibiotica in de dierhouderij, zoals de ontwikkeling van glycopeptidenresistentie bij enterokokken, fluorchinolonresistentie bij *Campylobacter* spp. en de verspreiding van nourseotricineresistentie in de toenmalige DDR. Het door de Amerikanen gesuggereerde onderzoek is op korte termijn niet uitvoerbaar, zodat antimicrobiële groeibevorderaars nog lange tijd op grote schaal kunnen worden toegepast. Dit zal volgens de commissie onvermijdelijk resulteren in een verdere toename van de bacteriële resistentie-ontwikkeling tegen middelen die in de toekomst van belang zijn als reserve-antibiotica bij de behandeling van patiënten met moeilijk te genezen infecties. Overigens heeft een eerdere commissie van de National Academy of Sciences de uitvoerbaarheid van een dergelijk onderzoek sterk in twijfel getrokken (NAS80).

5.3 Gevolgen

De commissie geeft in deze paragraaf een globale indicatie van de mogelijke gevolgen van het beëindigen van de toepassing van antimicrobiële groeibevorderaars in diervoeders voor de volksgezondheid, de diergezondheid, de economie van het primaire productiebedrijf en het milieu.

5.3.1 *Gevolgen voor de volksgezondheid*

Sommigen, waaronder de al genoemde deskundigencommissie in de Verenigde Staten, vrezen -zoals gezegd- dat het niet meer toepassen van AMGB's zal leiden tot een slechtere microbiologische kwaliteit van vlees(producten) die de prevalentie van voedselinfecties en -vergiftigingen bij de mens ongunstig zou kunnen beïnvloeden (NRC98). Onderzoeksgegevens die deze vrees rechtvaardigen, ontbreken echter.

5.3.2 *Gevolgen voor de diergezondheid*

Veel AMGB's zijn of worden tevens gebruikt als therapeuticum in de veterinaire geneeskunde. Voor sommigen komen de maximale doseringen in de buurt van de therapeutische. Dit zou kunnen verklaren waarom volgens verscheidene onderzoekers het niet meer toepassen van AMGB's zal leiden tot meer diergezondheidsproblemen (Mco97, Via97). De toepassing van AMGB's vanwege preventieve of therapeutische effecten is echter wettelijk niet toegestaan. Middelen die met dit doel worden gebruikt worden niet

beschouwd als diervoederadditief maar als diergeneesmiddel en vallen daarmee onder een ander wettelijk kader.

In Zweden is onderzoek gedaan naar de gevolgen voor de diergezondheid van het in 1986 ingestelde algemene verbod op het gebruik van voeders met AMGB's. Voor kalveren zijn geen negatieve effecten gerapporteerd. Bij biggen (varkens tot een gewicht van 25 kg) daarentegen stelden Robertson en Lundeheim na het staken van het gebruik van AMGB's de volgende effecten vast: een verdubbeling van de prevalentie van diarree, een verdubbeling van het aantal medicaties (met name olaquinox) in verband met speendiarree en een mortaliteitsstijging van 1,5%, terwijl de biggen het gewicht van 25 kg vijf tot zes dagen later bereikten (Rob94). Bertschinger en Kyriakis hadden al eerder geconstateerd dat olaquinox, toegediend als groeibevorderaar, effectief was ter preventie en behandeling van *E.coli*-diarree (Ber76, Kyr89).

Sinds 1986 zijn in Zweden bedrijfsmatige en zoötechnische maatregelen genomen om deze nadelige effecten tegen te gaan. Alleen in de varkenshouderij hadden in 1996 de productieresultaten in Zweden nog niet het niveau bereikt van voor 1986. Zweedse onderzoekers melden toen dat de gezondheidsproblemen bij biggen die zijn ontstaan na het staken van het gebruik van AMGB's niet eenvoudig door verbetering van de zoötechnische omstandigheden op de bedrijven ongedaan zijn te maken (Wie96). Een recentere inventarisatie laat zien dat de technische resultaten op varkenshouderijen met zo optimaal mogelijke zoötechnische omstandigheden alweer op het niveau liggen van voor 1986 (Wie98).

In Zweden zijn geen bijzondere negatieve gezondheidseffecten vastgesteld bij vleesvarkens (varkens met een gewicht vanaf 25 kg). Uit enkele onderzoeken blijkt wel dat de prevalentie van varkensdysenterie, veroorzaakt door *Serpulina hyodysenteriae*, gunstig wordt beïnvloed door toediening van quinoxalinen, zoals carbadox en olaquinox, in AMGB-doseringen (Hun80, Jac86, Jen85, Wil78).

Na het verbod op het gebruik van AMGB's heeft men in Zweden extra aandacht besteed aan de prevalentie van necrotiserende enteritis bij kuikens, veroorzaakt door *Clostridium perfringens*. Uit verscheidene onderzoeken was gebleken dat AMGB's als bacitracine, virginiamycine en avoparcine in zeer lage doseringen effectief waren tegen infecties van deze bacterie (Jan92, Elw96, Wic77). Blijkens het rapport Antimicrobial Feed Additives (SOU97) is de incidentie van necrotiserende enteritis, na eerst te zijn toegenomen, door verbetering van klimaatbeheersing, bedrijfsvoering, hygiëne en voedersamenstelling en het gebruik van coccidiostatica, een aantal jaren na het verbod zelfs verminderd.

Het preventief gebruik van antibiotica in de dierhouderij nam in Zweden, na het verbod op het AMGB-gebruik, tot 1992 sterk toe. Vooral quinoxalinen (carbadox en olaquinox) en streptograminen (virginiamycine), middelen die voordien als groeibevorderaar werden gebruikt, zijn in die jaren in verhoogde mate preventief toegepast (SOU97).

Na 1992 nam dit preventief gebruik weer sterk af. Na 1993 verminderde ook het totale gebruik van antibiotica in de dierhouderij: van 41 ton in 1980 via 31 ton in 1992, naar 20 ton in 1996 (SOU97). Gedeeltelijk kan deze vermindering worden verklaard door de vervanging van tetracyclinen (laag-actieve middelen) door andere meer hoog-actieve middelen zoals antibiotica uit de groep van fluorchinolonen en macroliden. Ook heeft het gebruik van zinkoxide vanaf 1992 waarschijnlijk bijgedragen aan de vermindering van het preventief gebruik van antibiotica.

De ontwikkelingen in Zweden na het staken van het gebruik van AMGB's kunnen niet zonder meer worden geprojecteerd op de Nederlandse situatie. In Zweden is sprake van een, in vergelijking met Nederland, veel lagere dierdichtheid hetgeen waarschijnlijk een lagere infectiedruk in de Zweedse dierhouderijen tot gevolg heeft. De kans op het optreden van infecties zal in landen met een meer intensieve dierhouderij, zoals Nederland en Denemarken, waarschijnlijk groter zijn.

De commissie concludeert dat niet is uit te sluiten dat het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's zal leiden tot een toename van de prevalentie van bepaalde ziektebeelden in de dierhouderij. Blijkens onder meer Zweedse onderzoeksresultaten en ervaringen moet men rekening houden met een verhoogde kans op spediarrée bij biggen, varkensdysenterie bij vleesvarkens en necrotiserende enteritis bij kuikens. Desondanks zijn er, gezien de ervaringen in Zweden, volgens de commissie aanwijzingen dat, afgezien van aanvangsproblemen, het veterinaire-therapeutisch gebruik van antibiotica na een volledige beëindiging van het gebruik van AMGB's niet hoeft toe te nemen. Volgens een onlangs door het Informatie- en Kenniscentrum Landbouw gepubliceerde verkenning naar de gevolgen van het beëindigen van het gebruik van AMGB's in de dierhouderij zal er bij een juiste inzet van maatregelen slechts een gering effect zijn op de gezondheid en het welzijn van de dieren (IKC98).

5.3.3 *Bedrijfseconomische en milieuhygiënische gevolgen*

In de intensieve dierhouderij zijn de winstmarges klein. Het gebruik van AMGB's is in de eerste plaats gericht op een verbetering van het economisch rendement van het bedrijf. In bijlage C heeft de commissie voor enkele primaire productiebedrijven (varkens, kuikens en kalveren) een schatting gemaakt van de bedrijfseconomische gevolgen van het volledig staken van het gebruik van AMGB's. Voor de individuele dierhouder kunnen deze gevolgen aanzienlijk zijn: uit de schatting blijkt dat het inkomen met de helft kan verminderen.

Het positieve effect van AMGB's op de voederconversie beïnvloedt ook de mestproductie in gunstige zin (Gro97, Rot93). Doordat er minder voeder nodig is om eenzelfde groei van het dier te bewerkstelligen, vermindert de excretie van stikstof en fosfaat

met de mest navenant. Beëindiging van het gebruik van AMGB's zou volgens schatting kunnen leiden tot een toename van de stikstof- en fosfaatuitscheiding met ten hoogste 14%. (zie bijlage D).

5.4 Effectiviteit van de maatregelen, surveillance en registratie

Beëindiging van het gebruik van een antibioticum kan leiden tot een vermindering, maar bijna nooit tot het volledig verdwijnen van de resistentie tegen dat middel. Hernieuwd gebruik, óf toepassing van een structureel analoog middel, kan weer snel leiden tot een toename van de resistentie. Evenzo leidt, wegens co-selectie, vermindering van het gebruik van een bepaald antibioticum niet altijd tot minder resistentie. Als een nieuwe groep antibiotica beschikbaar komt, is het, mits voordien nog geen structureel analoge middelen zijn toegepast, niet waarschijnlijk dat resistentie binnen korte tijd zal optreden. Maar als structureel analoge middelen wel in belangrijke mate, bij voorbeeld als groeibevorderaar, zijn gebruikt, kan resistentie tegen deze nieuwe antibiotica sneller ontstaan, omdat al resistente mutanten aanwezig zijn.

Het effect van het beëindigen van het gebruik van een antibioticum als groeibevorderaar op het vóórkomen van resistentie moeilijk is vast te stellen zolang het gebruik van dit middel, óf van een structureel analoog, als therapeutikum bij mens of dier wordt gecontinueerd. Alleen een goede surveillance naar het vóórkomen van resistente bacteriën bij mens en dier en in voedingsmiddelen kan hier soelaas bieden. Deze surveillance zal volgens de commissie moeten voldoen aan onder meer de volgende eisen.

De surveillance moet plaatsvinden bij isolaten van mens en dier en van producten uit de voedselketen. Voor surveillance bij de mens kan gebruik worden gemaakt van reeds bestaande surveillancesystemen naar resistentie van humane pathogenen, zoals het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS) en het project Resistentiepeiling bij Streeklaboratoria. In deze systemen zijn echter uitsluitend isolaten van patiënten betrokken. Het is noodzakelijk om in de algemene populatie bij indicatorbacteriën (*E. coli* en enterokokken) de resistentie-ontwikkeling tegen verschillende AMGB's en verwante antibiotica voor therapeutische toepassingen te volgen. Daarnaast is de opzet van gelijksoortige surveillancesystemen voor dieren en producten uit de voedselketen noodzakelijk. De eerste initiatieven in deze richting zijn op dit moment in ons land al genomen. In Noord-Limburg loopt sinds zes jaar een surveillance naar de resistentie van indicatorbacteriën in de fecale flora van stedelingen, huisartspatiënten, dierhouders en landbouwhuisdieren. Onlangs is het EMAR-project (Extra-Murale Antibioticum Resistentie) door de Stichting Zorg Onderzoek Nederland voor financiering geaccepteerd. Dit project is een samenwerkingsverband van de universiteiten van Groningen, Maastricht en Rotterdam samen. Ook worden thans initiatieven ontwikkeld door ID-DLO en het RIVM.

Bovendien moeten de gevoeligheidstesten voor isolaten afkomstig van dier, mens en voedingsmiddelen worden gevalideerd. Dit vraagt om de ontwikkeling van een kwaliteitscontrolesysteem dat het mogelijk maakt de uitkomsten van deze gevoeligheidstesten onderling te vergelijken.

Voor een goede resistentie-surveillance is het ook nodig dat de uitkomsten ervan kunnen worden gekoppeld aan adequate gegevens over het gebruik van antibiotica bij mens en dier. De commissie meent dat de overheid ervoor moet zorgdragen dat de gegevens over het gebruik van deze middelen, zowel in de vorm van antimicrobiële groeibevorderaars als in de vorm van therapeutica bij mens en dier, op toegankelijke wijze worden geregistreerd.

In verband met het vrije handelsverkeer binnen de Europese Unie zou de surveillance in Nederland bij voorkeur moeten zijn ingekaderd op ten minste EU-niveau. De commissie benadrukt in dit verband het belang van internationale koppeling van de nationale gegevensbestanden. Een voorbeeld hiervan is het door Nederland gecoördineerde European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) voor resistentie van humane pathogenen. Ook voor de surveillance van het antibioticumgebruik (therapeutisch bij mens en dier én als groeibevorderaar) zou moeten worden overwogen de nationale gegevens voor alle lidstaten van de EU toegankelijk te maken, zodat internationale verschillen in gebruik kunnen worden geanalyseerd en worden vergeleken met verschillen in prevalentie van antibioticumresistentie.

5.5 Alternatieven

In paragraaf 2.2 is gesteld dat AMGB's de nutriëntenhuishouding en de opname van voedingsstoffen in de darm beïnvloeden en hierdoor bijdragen aan de stabilisering van de darmflora. Bij het afschaffen van AMGB's zullen wijzigingen in de voedersamenstelling en alternatieve voederstrategieën mogelijke negatieve gevolgen voor de productie wellicht kunnen opvangen. Daarnaast kunnen ook verbeteringen in het management van dierhouderijbedrijven, gericht op het verminderen van stressmomenten en het voorkomen van besmetting van de dieren met bedrijfsvreemde micro-organismen een bijdrage leveren aan de compensatie van de gevolgen van het beëindigen van het gebruik van AMGB's. In deze paragraaf passeren enkele denkbare alternatieven voor AMGB's de revue. Meer gedetailleerde gegevens zijn te vinden in de in 5.4.2 genoemde verkenning (IKC98). In het algemeen geldt dat tot nu toe nog niet veel adequaat onderzoek op dit terrein is gedaan.

5.5.1 *Probiotica*

Probiotica zijn te omschrijven als producten die één of meer soorten levende micro-organismen bevatten (meestal bacteriën of gisten) en worden toegediend aan mens of dier (bijvoorbeeld via de voeding) met de verwachting de gezondheid hiermee gunstig te beïnvloeden door 'verbetering' van de natuurlijke darmflora. Zij bevatten vaak Bacillus-sporen, *Streptococcus* of *Lactobacillus* spp.. Blijkens een verkennende literatuurstudie hebben diverse veldproeven met probiotica bij biggen en kalveren wisselende resultaten te zien gegeven (Hav95). Bij pluimvee had de toevoeging van probiotica aan het voeder geen effect op uitval, gewichtstoename en voederconversie. Jin en medewerkers melden in een overzichtsartikel eveneens wisselende effecten van de toediening van probiotica op verschillende productietekenen (Jin97).

Inzake de toepassing van probiotica bij landbouwhuisdieren als preventief of therapeutisch middel tegen infectieziekten neemt de veevoeder- en diergeneesmiddelenindustrie nog een afwachtende houding aan. Dit komt door teleurstellende ervaringen met commerciële producten, de complexiteit van het te verrichten onderzoek en de daarmee gepaard gaande hoge ontwikkelings- en productiekosten. Havenaar meent dat toepassing van probiotica met *Lactobacillus* spp. bij biggen en kalveren een interessante mogelijkheid is (Hav95). Het effect van probiotica in de pluimveehouderij zal volgens hem voorlopig beperkt blijven tot het verhogen van de kolonisatieweerstand tegen darmpathogenen en van de weerstand tegen zoönosen, door het opbouwen van een diersoort-eigen, functionele darmflora.

5.5.2 *Enzymen*

Het toevoegen van enzymen aan voeders zal in het algemeen de verteerbaarheid van het voer verhogen, wat met name effectief zou kunnen zijn bij jonge dieren. In enkele experimenten is aangetoond dat het wegvallen van de positieve effecten van AMGB's gedeeltelijk zou kunnen worden opgevangen door het toedienen van enzymen die polysacchariden splitsen waardoor ze gemakkelijker kunnen worden opgenomen (Mil96, Vra96). Maar van een werkelijk alternatief is hier geen sprake omdat nu al, waar mogelijk, enzymen in combinatie met AMGB's worden toegevoegd aan diervoeder.

5.5.3 *Organische zuren*

Organische zuren worden al enkele tientallen jaren toegevoegd aan veevoerders, wegens hun conserverende werking en hun positieve effecten op groei en voederconversie (Fal84, Gie85, Kir82). Voor biggen is een verbetering van groei en voederconversie ge-

rapporteerd van meer dan 5% en voor vleesvarkens van 1-5%. De experimenten zijn echter gedaan met voeders waaraan ook AMGB's waren toegevoegd. De belangrijkste werkingsmechanismen die aan zuren worden toegekend, zijn bevordering van de vertiering van het voeder en beïnvloeding van de darmflora. Propionzuur, maar ook azijnzuur, mierzuur, citroenzuur en wijnsteen zuur, worden vaak toegevoegd aan biggenvoeders. Onlangs is door het instituut Praktijkonderzoek Varkenshouderij een onderzoek bij vleesvarkens afgerond waarin het effect van benzoëzuur op de ammoniak-emissie en voederconversie is nagegaan (Ple98). Benzoëzuur is op dit moment nog niet toegestaan als veevoederadditief. De resultaten wijzen op een gunstig effect van benzoëzuursuppletie op de ammoniak-emissie en de voederconversie. Ook in dit onderzoek zijn echter voeders gebruikt waaraan naast benzoëzuur ook een AMGB was toegevoegd.

Zoals in het geval van enzymen, lijkt dus ook de toevoeging van organische zuren aan diervoeder vooralsnog geen echt alternatief voor antimicrobiële groeibevorderaars.

5.5.4 *Prebiotica*

Prebiotica zijn onverteerbare koolhydraten die in het maagdarmkanaal van mens en dier de aanwezigheid van één of meer soorten 'goede' micro-organismen selectief bevorderen. In de Angelsaksische literatuur worden ze meestal aangeduid als non-digestible oligosaccharides (NDO's). Enkele NDO's die op dit moment worden toegevoegd aan diervoeder zijn: mannose-oligosacchariden (MOS), fructose-oligosacchariden (FOS), lactulose en gluco-oligosacchariden (GOS). Ze beïnvloeden het ecosysteem in de darm (onder meer bevordering van de (melkzuur)fermentatie).

Tot nu toe zijn slechts enkele experimenten beschreven waarin het effect van de toevoeging van NDO's aan diervoeder is vergeleken met dat van andere toevoegingen. Hoewel een positief effect op de voederconversie aannemelijk lijkt, kan ook hier nog niet worden gesproken van een aanvaardbaar alternatief voor AMGB's.

5.5.5 *Conclusie*

Er zijn tot nu toe weinig aanwijzingen dat middelen, zoals organische zuren, enzymen, pro- en prebiotica, antimicrobiële groeibevorderaars voldoende adequaat kunnen vervangen. Hoewel voor sommige middelen, zoals organische zuren, wel een gunstig effect is vastgesteld, worden ze op dit moment al in combinatie met AMGB's toegepast en vormen daarom geen alternatief voor AMGB's.

5.6 Onderzoek

De commissie meent dat de huidige kennis over de risico's voor de volksgezondheid van de toepassing van AMGB's in de dierhouderij voldoende is om het beëindigen van deze toepassing aan te bevelen. Niettemin is er behoefte aan:

- Fundamenteel en kwantitatief onderzoek naar de factoren die bij de ontwikkeling van resistentie een rol spelen. Dit is vooral van belang voor het vaststellen van de omvang van het volksgezondheidsrisico dat voortvloeit uit het gebruik van antibiotica in de verschillende sectoren. Hierbij moet men in het bijzonder denken aan onderzoek naar de omvang en duur van de blootstelling aan antibiotica, aan de kans op overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens, aan kolonisatie bij de mens van resistente, potentieel pathogene, bacteriën afkomstig van het dier, aan de kans op overdracht van resistentiegenen van bacteriën afkomstig van het dier naar bacteriën bij de mens en van commensale naar pathogene bacteriën.
- Onderzoek naar de gevolgen voor de dierhouderij van het beëindigen van het gebruik van AMGB's.
- Goed gecontroleerd onderzoek waarin het effect van pro- en prebiotica, organische zuren en enzymen op groei, voederconversie, mestproductie en diergezondheid kan worden vergeleken met dat van AMGB's

De commissie herhaalt dat zij een adequaat opgezet surveillancesysteem noodzakelijk vindt (zie 5.3).

Rijswijk, 26 augustus 1998,
voor de commissie,

dr W Goettsch,
secretaris

dr JE Degener,
voorzitter

Literatuur

- Aar98 Aarestrup FM. Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for human treatment: everninomycin, and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals: avilamycin. ASM meeting, Vichy, 1998.
- Abo79 Abou Youssef MH, DiCuollo CJ, Miller CR, e.a. Influence of a subtherapeutic level of virginiamycin in feed on the incidence and persistence of *Salmonella typhimurium* in experimentally infected swine *J Animal Sci* 1979; 49: 128-33.
- Abo83 Abou Youssef MH, Cuollo CJ, Free SM, e.a. The influence of a feed additive level of virginiamycin on the course of an experimentally induced *Salmonella typhimurium* infection in broilers. *Poultry Sci* 1983; 62: 30-7.
- Alc96 Alcaide F, Carratala J, Liñares J, e.a. In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (quinupristine-dalfopristine) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2117-20.
- Ama92 Amabile-Cuevas CF, Chicurel ME. Bacterial plasmids and gene flux. *Cell* 1992; 70: 189-99.
- And75 Anderson ES. Viability of and transfer of a plasmid from *E. coli* in the human intestine. *Nature* 1975; 255: 502-4.
- Art93 Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1563-71.
- Auw96 van der Auwera P, Pensart N, Korten V, e.a. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 1129-36.
- Bag97 Bager F, Madsen M, Christensen J, e.a. Avoparcin used as growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *E. faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med* 1997; 31: 95-112.
-

- Baq97 Baquero F, Negri MC, Morosini MI, e.a. The antibiotic selective process: concentration-specific amplification of low-level resistant populations. *Ciba Found Symp* 1997; 207: 93-105.
- Bar84 Barrow PA, Smith H, Tucker JF, e.a. The effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by chickens experimentally infected with natural sources of salmonella. *J Hyg* 1984; 93: 439-44.
- Bar89 Barrow PA. Further observations on the effect of feeding diets containing avoparcin on the excretion of salmonellas by experimentally infected chickens. *Epidemiol Infect* 1989; 102: 239-52.
- Bar96 Barrett MS, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of sparfloxacin tested against erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24: 113-6.
- Bat97 Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. *J Hosp Infect* 1996; 3: 89-101.
- Bel96 van Belkum A, van den Braak N, Thomassen R, e.a. Vancomycin-resistant enterococci in cats and dogs. *Lancet* 1996; 348: 1038-9.
- Ber76 Bertschinger HU. Chemotherapeutic efficacy of olaquinox in experimental coli diarrhoea and enterotoxemia in piglets. *Schw Arch Tierheilkd* 1976; 118: 397-407.
- Bez83 Bezanson GS, Khakhria R, Bollegraaf E. Nosocomial outbreak caused by antibiotic-resistant strain of *Salmonella typhimurium* acquired from dairy cattle. *Can Med Ass J* 1983; 128: 426-7.
- BGVV95 BGVV Expert Review. Does the use of glycopeptide antibiotics in animal nutrition lead to an increase of the risk of nosocomial human infection through vanA-resistant enterococci. Berlin: BGVV, 1995.
- BIB97 Beleidsnota Infectieziektenbestrijding, VWS, GZB/GZ 97-164, Rijswijk: VWS, 1997.
- Bog96 van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Time to ban all antibiotics as animal growth promoting agents? + reply and authors' reply. *Lancet* 1996; 348: 619, 1454-6.
- Bog97a van den Bogaard AE, London N, Driessen C, e.a. Fluoroquinolone usage in animals and resistance in human fecal *E. coli*. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997: C137*.
- Bog97b van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. An identical VRE isolated from a turkey and a farmer.. *New Engl J Med* 1997; 337: 1558-9.
- Bog97c van den Bogaard AE, Mertens P, London NH, e.a. High Prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in The Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 454-6.
- Bog97d van den Bogaard AE. Antimicrobial resistance - Relation to human and animal exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 454-6.
- Bog98 van den Bogaard AE, London N, Driessen C, Stobberingh EE. The effect of antimicrobial growth promoters on the resistance in faecal indicator bacteria of pigs. *Proceedings of the 38th ICAAC-conference San Diego 1998: C077*.
- Boi95 Boice JM. Vancomycin-resistant enterococci: Pervasive and persistent pathogens. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 1995; 16: 676-8.
- Boy81 Boyce JM, e.a. Epidemiologic studies of an outbreak of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infection Control* 1981; 2: 110-6.
-

- Boy92 Boyce JM, Opal SM, Potter-Bynoe G, e.a. Emergence and nosocomial transmission of ampicillin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1032-9.
- Boy94 Boyce JM, Opal SM, Chow JW, e.a. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable *vanB* class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1148-53.
- Boy95 Boyce JM, Mermel LA, Zervos MJ. Controlling vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 634-7.
- Bui91 Buirma RJA, Horrevorts AM, Wagenvoort JHT. Incidence of multiresistant gram-negative isolates in eight Dutch hospitals. The 1990 Dutch Surveillance study. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; 78: 35-44.
- Bul71 Bulger RJ, Larsson E, Sherris JC. Decreased incidences of resistance to antimicrobial agents among *Escherichia coli* and *Klebsiella-Enterobacter*. *Ann Intern Med* 1971; 72: 65-71.
- Bur96 Burnens AP, Heitz M, Brodard I, e.a. Sequential development of resistance to fluoroquinolones and erythromycin in an isolate of *Campylobacter jejuni*. *Zentralbl Bakteriologie* 1996; 283: 314-21.
- Cel96 Cellesi C, Chigiotti S, Zanchi A, e.a. Susceptibility to macrolide and beta-lactam antibiotics of *Streptococcus pyogenes* strains isolated over a four-year period in Central Italy. *J Chemother* 1996; 8: 188-92.
- Cha86 Chaskus-Dancla E, Martel JL, Carlier C, e.a. Emergence of aminoglycoside 3-N-acetyltransferase IV in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* isolated from animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 239-43.
- Cha89 Chaslus-Dancla E, Glupczynski Y, Gerbaud G, e.a. Detection of apramycin resistant Enterobacteriaceae in hospital isolates. *FEMS Microbiol Lett* 1989; 61: 261-6.
- Cha91 Chaslus-Dancla E, Pohl P, Meurisse M, e.a. High genetic homology between plasmids of human and animal origins conferring resistance to the aminoglycosides gentamycin and apramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 590-3.
- Cha96 Chadwick PR, Woodford N, Kaczmarek EB, e.a. Glycopeptide-resistant enterococci isolated from uncooked meat *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 908-9.
- Che84 Cherubin CE. Epidemiological assessments of antibiotic resistance in *Salmonella*. In: Steel JH, Beran GW, red. *CRC Handbook Series in Zoonoses*. Boca Raton: CRC Press Inc., 1984: 173-200.
- Chi95 Chia JK, Nakata MM, Park SS, e.a. Use of bacitracin therapy for infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Inf Dis* 1995; 21: 1520.
- Cla93 Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, e.a. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci isolated from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2311-7.
- Coq96 Coque TM, Tomayko JF, Rieke SC, e.a. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial community, and animal sources in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2605-9.
- Cor88 Corpet D. Antibiotic resistance from food. *N Engl J Med* 1988; 318: 1206-7.
- DAN97 DANMAP. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. *DANMAP*, 1997; 1(Febr), ISSN 1397-078X.
- Dat83 Datta N, Hughes VM. Plasmids of the same Inc groups in Enterobacteria before and after the medical usage of antibiotics. *Nature* 1983; 306: 616-7.
-

- Dav96 Davies P, Morrow M, Funk J, e.a. Erythromycin resistance of *Campylobacter* isolates from pigs. *Vet Rec* 1996; 139: 244.
- Dav97 Davies JE. Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants. *Ciba Found Symp* 1997, 207: 15-27.
- Def89 DeFlaun MF, Levy SB. Genes and their varied hosts. In: Levey SB, Miller RV, red. *Gene Transfer in the Environment*. New York: McGraw-Hill, 1989: 1-32.
- Deg85 Degener JE, Michel MF, Valkenburg HA, e.a. Bacterial drug resistance in the community and in hospitals. *Neth J Med* 1985; 28: 182-91.
- Deg94 Degener JE, Heck MEOC, van Leeuwen WJ, e.a. Nosocomial infection by *Staphylococcus haemolyticus* and typing methods for epidemiological study. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2260-5.
- Deg98 Degener JE, Manson WL. Reservemiddelen bij antibioticumresistentie in het ziekenhuis. *Geneesmiddelenbulletin* 1998; 32: 15-21.
- Del80 Deleener J, Haebeaert K. Enquete sur la role jouJe dans propagation de *Salmonella* et *Shigella* par les porteurs de germes dans dans l industrie de la viande. *Med Mal Infect* 1980; 10: 394-8.
- Des98 Descheemaeker P, Chapelle S, Devriese L, e.a. Transfer of Tn1546 or related elements, conferring high level glycopeptide resistance, among enterococci from animal and human hosts. *ASM Conference on streptococcal genetics*, Vichy, 1998.
- Dev93 Devriese LA, Daube G, Homme J, e.a. In vitro susceptibility of *Clostridium perfringens* isolated from farm animals to growth-enhancing antibiotics. *J Appl Bacteriol* 1993, 75: 55-7.
- Dev96 Devriese LA, Ieven M, Goossens H, e.a. Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2285-7.
- Doe97 Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, e.a. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of β -lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a national multicentre surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 292-7.
- Dou91 Doucet-Populaire F, Trieu-Cuot P, Dosbaa I, e.a. Inducible transfer of conjugative transposon TN1545 from *Enterococcus faecalis* to *Listeria monocytogenes* in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 185-7.
- Dow98 Dowzicky M, Talbot G, Bompart F, e.a. Low rates of emerging resistance and superinfection in synergid (quinupristin/dalfopristin; Q/D) Treated patients during worldwide clinical program . Fourth international conference on the macrolides, streptogramins & ketolides. Barcelona, 1998.
- Dut84 Dutta GN, Devriese L. Observations on the in vitro sensitivity and resistance of Gram positive intestinal bacteria of farm animals to growth promoting antimicrobial agents. *J Appl Bacteriol* 1984; 56: 117-23.
- DVL95 Danish Veterinary Laboratory. The effect of avoparcin used as a feed additive on the occurrence of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in pig and poultry production. Copenhagen: Danish Veterinary Laboratory, 1995.
- Edl97 Edlund C, Barkholt L, Olsson-Liljequist B, e.a. Impact of peroral treatment with vancomycin on the human intestinal microflora. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997: A102*.
-

- Edm95 Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection [see comments]. *Clin Infect Dis* 1995 May 20(5):1126-33.
- Edn96 Ednie LM, Visalli MA, Jacobs MR, e.a. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin, and azithromycin against penicillin- susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1950-2.
- Eli91 Elioupoulos, GE, Moellering RC. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, red. *Antibiotics in laboratory medicine*. 4e druk. New York: Williams and Wilkins, 1996: 330-96.
- Elw96 Elwinger K, Engström B, Berndtson E, e.a. Effect of Maxus (avilamycin), Avotan (avoparcin), Monteban (narasin) and Elancoban (monensin-Na) on the caecal growth of *Clostridium perfringens* in broilers (report). Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences, 1996.
- Emb76 van Embden JD, van Leeuwen WJ, Guinee PA. Interference with propagation of typing bacteriophages by extrachromosomal elements in *Salmonella typhimurium*: bacteriophage type 505. *J Bacteriol* 1976; 127: 1414-26.
- End91 Endtz HP, Ruijs GJ, van Klinger B, e.a. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluorquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 1991; 31: 1197-9.
- End97 Endtz HP, van den Braak N, van Belkum A, e.a. High prevalence and clonal spread of Tn1546, a transposon conferring resistance to vancomycin in enterococci from humans and consumer poultry. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997*: C-138.
- Eve95 Everett SL, Kowalski RP, Karenchak LM, e.a. An *in vitro* comparison of susceptibilities of bacterial isolates from patients with conjunctivitis and blepharitis to newer and topical antibiotics. *Cornea* 1995; 14: 382-7.
- Fal84 Falkowski JF, Aherne FX. Fumaric and citric acid as feed additives in starter pig nutrition. *J Animal Sci* 1984; 58: 935-8.
- Fal95 Falkow S. *Infectious multiple resistance*. London: Pion, 1995.
- Fas93 Fass RJ. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: Use of frequency distribution curves, scattergrams and regression analyses to compare *in vitro* activities and describe cross-resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2080-6.
- Fis92 Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, e.a. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple drug resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992; 117: 184-90.
- For81 Ford AM, Fagerberg DJ, Quarles CL, e.a. Influence of salinomycin on incidence, shedding, and antimicrobial resistance of *Salmonella typhimurium* in experimentally infected broiler chicks. *Poultry Sci* 1981; 60: 2441-53.
- Fre86 Freter R. The need for mathematical models in understanding colonization and plasmid transfer in the mammalian intestine. In: Levy SB, Novick RP, red. *Antibiotic Resistance Genes: Ecology, transfer and expression*. Cold Spring Harbour: Cold Spring Harbor Laboratory, 1986: 81-94.
- Fri93 Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, e.a. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet* 1993; 342: 76-9.
-

- Gau96 Gaunt PN, Piddock LJV. Ciprofloxacin resistant campylobacter in humans: an epidemiological and laboratory study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 747-57.
- Gaz98 Gazagne L, Guedet P, Lecaillon E, e.a. In vitro activity of streptogramins against 45 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* with decreased susceptibility to dalfoipristin. Fourth international conference on the macrolides, streptogramins & ketolides. Barcelona, 1998.
- Geo82 George BA, Fagerberg DJ, Quarles CL, e.a. Effect of bambarmycins on quantity, prevalence, duration, and antimicrobial resistance of *Salmonella typhimurium* in experimentally infected broiler chickens. *Am J Vet Res* 1982; 43: 299-303.
- Gie85 Giesting, DW, Easter RA. Response of starter pigs to supplementation of corn-soybean meal diets with organic acids. *J Animal Sci* 1985; 60: 1288-94.
- Gol61 Goldberg HS, Goodman RN, Logue JT e.a. Long-term low-level antibiotics and te emergence of antibiotic-resistant bacteria in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1961: 80-8.
- Gol96 Goldstein FW, Acar JF and the Alexander Project Collaborative Group. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(Suppl. A): 71-84.
- Goo97 Goossens H, Lammens C, Goossens W, e.a. Multicenter in-vitro evaluation of the susceptibility of 1342 Gram-positive cocci isolated from the blood towards cefepime and ceftiofime compared to other antibiotics. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997*: E130.
- Gor95 Gordts B, van Landuyt H, Ieven M, e.a. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2842-6.
- Gor97 Gordts B, van Landuyt H, Lambert A. e.a. Specific in vitro resistance patterns of glycopeptide resistant enterococci (GRE) collected in a national surveillance study. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997*: E129.
- Gra91 Grayson ML, Elipoulos GM, Wennersten CB, e.a. Increasing resistance of β -lactam antibiotics among clinical isolates of *Enterococcus faecium*: a 22 year review at one institution. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2180-4.
- Gro97 Gropp JM, Shuhmacher A. Antimicrobial growth-promoters in animal husbandry. Meeting on the medical impact of the use of antimicrobial drugs in food animals, Berlin: WHO, 1997: 2.1.1.b.
- Gus82 Gustafson RH, Beck JR, Kobland JD. The influence of avoparcin on the establishment of *Salmonella* in chickens. *Zentralblt Veterinarmed B* 1982; 29: 119-28.
- Hai54 Haight TH and Pierce WE. Influence of small doses of antibiotics on the weight behavior of young males. *J Lab Clin Med* 1954; 44: 807-8.
- Hav95 Havenaar R. Microbiële ecologie van het maag-darmkanaal van landbouwhuisdieren. Den Haag: NRLO, 1995; (NRLO-rapport nr. 95/6).
- Hir97 Hiramitsu K, Aritaka N, Hanaki H, e.a. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-3.
- Hol84 Holmberg SD, Osterholm MT, Senger KA, e.a. Drug resistant salmonella from animals fed antimicrobials. *New Engl J Med* 1984; 311: 617-22.
-

- Hol87 Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1065-78.
- Hug83 Hughes VM, Datta N. Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. *Nature* 1983; 302: 725-6.
- Hum86 Hummel R, Tschäpe H, Witte W. Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *J Basic Microbiol* 1986; 8: 461-6.
- Hum91 Humbert F, Lalande F, L'Hospitalier R, e.a. Effect of four antibiotic additives on the Salmonella contamination of chicks protected by an adult caecal flora. *Avian Pathol JWVP A* 1991; 20: 577-84.
- Hun80 Hunneman WA. Swine dysentery. From acute outbreaks to an almost subclinical situation. *Bull l'Off Int Epizoot* 1980; 92: 915-23.
- Hun93 Hunter JEB, Hart CA, Shelley JC, e.a. Human isolates of apramycin-resistant *Escherichia coli* which contain the genes for AAC(3)IV enzyme. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 253-9.
- Hun94 Hunter JEB, Bennett M, Hart CA, e.a. Apramycin-resistant *Escherichia coli* isolated from pigs and a stockman. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 473-80.
- Iev97 Ieven M, Vercauteren E, Descheemaeker P, e.a. Significant increase in detection of intestinal carriers of glycopeptide resistant enterococci (GRE) by enrichment cultures. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997: D118*.
- IKC98 IKC. Antimicrobiële stoffen als diervoederadditief. Gevolgen van beperken van het gebruik. IKC, Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, Ede, 1998.
- Jac 86 Jacks TM, Judith FR, Feighner SD, e.a. 3-acetyl-4-isovaleryl tylosin for prevention of swine dysentery. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2325-8.
- Jac94 Jacobs-Reitsma WF, Kan CA, Bolder NM. The induction of quinolone resistance in campylobacter in broilers by quinolone treatment. *Lett Appl Microbiol* 1994; 19: 228-31.
- Jac96 Jackson MA, Burry VF, Olson LC, e.a. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Ped Infect Dis J* 1996; 15: 1049-51.
- Jag95 Jagers op Akkerhuis GAJM, den Boer L, Pak GA. Toevoegingen aan veevoer. Verantwoord of verdacht? Den Haag: Centrum voor Landbouw en Milieu, 1995; (CLM193-1995).
- Jan92 Jansson L, Elwinger K, Engstrom B, e.a. Clinical test of the efficacy of virginiamycin and dietary enzyme supplementation against necrotis enteritis (NE) infection in broilers. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences, 1992.
- Jan98 Janknegt R (SWAB). Persoonlijke mededeling, 1998.
- Jen85 Jenkins EM, Froe DL. Comparing carbadox and bacitracin in the prevention of clinical signs of swine dysentery. *Vet Med* 1985; 80: 90-4.
- Jin97 Jin LZ, Ho YY, Abdullah N, e.a. Probiotics in poultry: modes of action. *World's Poultry Sci J* 1997. 53: 351-68.
- Jon92 Jongbloed A. Kwantificering van het effect van voederadditieven op stikstof en fosforuitscheiding, drijfmesthoeveelheid en voerverbruik bij varkens. Wageningen: IVVO-DLO, 1992; (Mededelingen IVVO-DLO, publikatie nr 17).
-

- Jon98 Jongbloed A. Bijdrage hoorzitting van de Commissie Toepassing antimicrobiële middelen van de Gezondheidsraad, Rijswijk, 18 maart 1998.
- Jor94 Jordens JZ, Bates J, Griffiths DT. Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 515-28.
- Juk56 Jukes TH, Hill DC, Branion HD. The effect of feeding antibiotics on the intestinal wall of the chick. *Poultry Sci* 1956; 35: 716-23.
- Kar77 Karney WW, Pedersen AHB, Nelson M, e.a. Spectinomycin versus tetracycline for the treatment of gonorrhoea. *N Engl J Med* 1977; 296: 889-96.
- Kir82 Kirchgessner M, Roth FX. Fumaric acid as a feed additive in pig nutrition. *Pigs News and Information* 1982; 3: 259-64.
- Kir97 Kirk M, Chen HY, Hill RLR, e.a. Novel insertion sequences from vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated from poultry. *Proceedings 37th ICAAC Toronto 1997*: C134.
- Kla95 Klare I, Heier H, Claus H, e.a. *Enterococcus faecium* strains with *vanA* mediated high level resistance isolated from animal foodstuffs and fecal samples of humans in the community. *Microb Drug Res* 1995; 1: 265-72
- Kri84 Krieg NR, Holt JG (red). *Bergey's manual of systemic bacteriology*, vol I. Williams and Wilkins Cy, Baltimore, VS, 1984.
- Kro91 Kroger H. Benefits of pig performance for the environment. Paper. Greenfield, Ind: Lilly Research Laboratories, 1991.
- Kyr89 Kyriakis SC. The effects of avilamycin in the control of strees-induced postweaning diarrhoea in piglets. *J Vet Pharmacol Therapeutics* 1989; 12: 296-301.
- Lec89 Leclercq R, Derlot E, Weber M, e.a. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 10-5.
- Lec97 Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 545-546.
- Lee79 van Leeuwen WJ, van Embden J, Guinee P, e.a. Decrease of drug resistance in *Salmonella* in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16: 237-9.
- Lee82 van Leeuwen WJ, Voogd CE, Guinee PAM, e.a. Incidence of resistance to ampicillin, chloramphenicol, kanamycin, tetracycline and trimethoprim of *Salmonella* strains isolated in the Netherlands during 1975-1980. *Antonie van Leeuwenhoek* 1982; 48: 85-96.
- Len97 Lenski RE. The cost of antibiotic resistance—from the perspective of a bacterium. *Ciba Found Symp* 1997; 207: 131-40.
- Les90 Lester SC, del Pilar Pla M, Wang F, e.a. The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China. *New Eng J Med* 1990; 323: 285-9.
- Lev76 Levy SB, FitzGerald GB, Macone AB. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med* 1976; 295: 583-538.
- Lin85 Linton AH, Hinton MH, Al Chalaby ZAM. Monitoring for antibiotic resistance in enterococci consequent upon feeding growth promoters active against Grampositive bacteria. *J Vet Pharmacol Ther* 1985; 8: 62-70.
-

- Lin88 Linton AH, Hedges AJ, Bennet PM. Monitoring for the development of resistance during the use of Olaquinox as a feed additive on commercial pig farms. *J Appl Bacteriol* 1988; 64: 311-27.
- Lin96 Linden PK, e.a. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 663-70.
- Lom98 Lombaert G, de Graeve D, Sion JP, e.a. Antibiotica-uitgaven: een analyse van consumptie en prijzen. Een casestudy tegen de achtergrond van een veranderde ziekenhuisfinanciering. *Econ Soc Tijdschr* 1998; 1: 117-46.
- Mac57 MacDougall L. The effect of aureomycin on undernourished african children. *J Trop Ped* 1957; 3: 74-81.
- Man71 Manten A, Guinee PA, Kampelmacher EH, e.a. An eleven year study of drug resistance in Salmonella in the Netherlands. *Bull WHO* 1971; 45: 85-93.
- Mar97 Marshall CG, Broadhead G, Leskiw BK, e.a. D-Ala-D-Ala ligases from glycopeptide antibiotic-producing organisms are highly homologous to the enterococcal vancomycin-resistance ligases *VanA* and *VanB*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6480-3.
- Mat82 Matthes S, Leuchtenberger WG, Loliger HC. Influence of antibiotic feed additives on the intestinal flora and persistence of salmonella in chicks. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1982; 89: 19-22.
- Mat98 Matthew AG, Upchurch WG, Chattin SE. Incidence of antibiotic resistance in fecal *Escherichia coli* isolated from commercial swine farms. *J Anim Sci* 1998; 76: 429-34.
- Mco97 McOrist S. Use of oral antibiotics in farm livestock: facts and ethics. *J Vet Pharmacol Therapeutics* 1997; 20 (suppl.1): 175.
- Mev98a Mevius DJ. Persoonlijke mededeling, 1998.
- Mev98b Mevius DJ, Devriese L, Butaye P. e.a. Isolation of glycopeptide resistant *Streptococcus gallolyticus* strains with *vanA*, *vanB* and both *vanA* and *vanB* genotypes from faecal samples of veal calves in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1998; in druk.
- Mil86 Mills KW, Kelly BL. Antibiotic susceptibilities of swine Salmonella isolates from 1979 to 1983. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2349-50.
- Mil87 Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1987; 6: 34-44.
- Mil96 Miles RD, Brown RD, Comer CW, e.a. Influence of an enzyme and an antibiotic on broiler performance. *Appl Animal Res* 1996; 9: 105-17.
- Mis91 Mishu B, Griffin Pm, Tauxe RV, e.a. Salmonella enteritidis gastroenteritis transmitted by intact chicken eggs. *Ann Intern Med* 1991; 115: 190-4.
- MMM97 MMM:njulkaisuja, report of the Ministry of Agriculture and Forestry of Finland, vol 5. Helsinki: Ministry of Agriculture and Forestry, 1997
- Mor95 Morris JG, Shay DK, Hebden JN, e.a. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995; 250-9.
- Mou67 Mouton RP, Gierum JH, van Loenen AC. Relationship between antibiotic consumption and frequency of antibiotic resistance of four pathogens-a seven year study. *J Antimicrob Chemother* 1967; 2: 9-19.
-

- Mul97 Mulder JG, Kosterink JGW, Degener JE. The relationship between use of flucloxacillin, vancomycin, aminoglycosides and ciprofloxacin and the susceptibility patterns of coagulase-negative staphylococci recovered from blood cultures. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 701-6.
- Mur92 Murray BE. Problems and dilemmas of antimicrobial resistance. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 86S-93S.
- NAS80 National Academy of Sciences: Committee to study the human health effects of subtherapeutic antibiotic use in animals feeds. The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animals feeds. Washington DC: National Academic Press, 1980.
- Nee97a de Neeling AJ, van Pelt W, Hendrix MGR, e.a. Antibioticumresistentie in Nederland. Deel II : Gram-negatieve bacteriën. *Infectieziekten Bull* 1997; 8: 192-5.
- Nee97b de Neeling AJ, Pelt van W, Hendrix MGR, e.a. Antibioticumresistentie in Nederland. Deel III: Gram-positieve bacteriën. *Infectieziekten Bull* 1997; 8: 211-5.
- Nij94 Nijsten R, London N, van den Bogaard A, e.a. Resistance in faecal *Escherichia coli* isolated from pigfarmers and abattoir workers. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 45-52.
- Nij96 Nijsten R, London N, van den Bogaard A, e.a. Antibiotic resistance among *Escherichia coli* isolated from faecal samples of pig farmers and pigs. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1131-40.
- Nob92 Noble WC, Zarina Virani R, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93: 195-8.
- NRC98 National Research Council. The use of drugs in food animals: benefits and risks. National Academic Press, Washington DC, 1998.
- Nur74 Nurmi E, Rantala M. The influence of zinc bacitracin on the colonization of *Salmonella infantis* in the intestine of broiler chickens. *Res Vet Sci* 1974; 17: 24-7.
- Oca78 O'Callaghan RJ, Rousset KM, Harkess NK, e.a. Analysis of increasing antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* relative to changes in chemotherapy. *J Inf Dis* 1978; 3: 293-8.
- Ohm81 Ohmae K, Yonezawa S, Terakado N. R-plasmid with carbadox resistance from *Escherichia coli* of porcine origin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 86-90.
- Pal87 Pallares R, e.a. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumoniae caused by penicillin resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317: 18-22.
- Pan94 Pang Y, Brown BA, Steingrube VA, e.a. Tetracycline resistance determinants in *Mycobacterium* and *Streptomyces* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1408-12.
- Pat95 Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, e.a. Analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility and outcome. *Medicine* 1995; 74: 191-200.
- Per88 PerezTrallero E, Zigortaga C, Cilla G, e.a. Animal origin of the antibiotic resistance of human pathogenic *Yersinia enterocolitica*. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 572-3.
- Per90 Perdigon G, De Macias MEN, Alvarez S, e.a. Prevention of gastrointestinal infection using immunobiological methods with milk fermented with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Res* 1990; 57: 255-64.
- Per91 Perdigon G, Alvarez S, De Ruiz Holgado AAP. Oral immunoadjuvant activity of *Lactobacillus casei* influence of dose on the secretory immune response and protective capacity in intestinal infections. *J Dairy Res* 1991; 58: 485-96.
-

- Pid97 Piddock LJV. Quinolone resistance and *Campylobacter*. Proceedings of the WHO meeting on the usage of quinolones in animals, Berlin 20.09 1997.
- Pij98 Pijpers A, Fink-Gremmels J, van Turnhout J. Verbruikcijfers van antibacteriële diergeneesmiddelen bij landbouwhuisdieren. Den Haag.; Ministerie van Landbouw, Visserij en Natuurbeheer, februari 1998.
- Pit95 Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1177-84.
- Ple98 Pleet-Schwering CMC vd, Verdoes N, Plagge JG. Invloed van benzoëzuur in het voer op de technische resultaten en urine pH van vleesvarkens. Praktijkonderzoek Varkenshouderij in voorbereiding, 1998.
- Pri70 Price DJE, Sleigh JD. Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. *Lancet* 1970; ii: 1213-5.
- Qua96 Quale J, Landman D, Saurina G, e.a. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1020-5.
- Rad81 Radetsky MS, Istre GR, Johansen TL, e.a. Multiple resistant pneumococcus causing meningitis: its epidemiology within a daycare centre. *Lancet* 1981; i: 771-3.
- Rao97 Rao GG, Ojo F, Kolokithas D. Vancomycin-resistant Gram-positive cocci: risk factors for faecal carriage. *J Hosp Infect* 1997; 35: 63-9.
- Rob52 Robinson P. Controlled trial of aureomycin in premature twins and triplets. *Lancet* 1952; i: 52.
- Rob94 Robertsson JA, Lundeheim N. Prohibited use of antibiotics as a feed additive for growth promotion - effect on piglet health and production parameters. Proceedings 13th IPVS Congress 1994; Bangkok: 282.
- Rob96 Roberts MC, Chung W, Roe DE. Characterization of tetracycline and erythromycin determinants in *Treponema denticola*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1690-4.
- Ros95 Rosen GD. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: *Biotechnology in Animal Feeds and Feeding*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft GmbH, 1995: 143-12.
- Rot93 Roth FX, Kirchgesser M. The influence of avilamycin and tylosin on fecal excretion of nitrogen and amino acids in growing pigs. *Agrobiol Res* 1994; 47: 147-55.
- Sar82 Saravolatz LD, e.a. Methicillin-resistant *Staphylococcus*: epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 96: 11-6.
- SCAN96 Scientific Committee for Animal Nutrition. Report on the possible risk for humans on the use of avoparcin as feed additive. Brussels: EU, 1996.
- Sch96 Schito GC, Debbia EA, Pesce A, e.a. Susceptibility of respiratory strains of *Staphylococcus aureus* to fifteen antibiotics: results of a collaborative surveillance study (1992-1993). *J Antimicrob Chemother* 1996; 33(Suppl. A): 97-106.
- Sep92 Seppala H, Klaukka T, Järvinen H, e.a. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992; 326: 292-7.
- Sep97 Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, e.a. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 1997; 337: 441-6.
- Sha95 Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, e.a. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 993-1000.
-

- Smi75 Smith-Williams H, Tucker JF. The effect of feeding diets containing permitted antibiotics on the faecal excretion of *Salmonella typhimurium* by experimentally infected chickens. *J Hyg* 1975; 75: 293-301.
- Smi78 Smith-Williams H, Tucker JF. The effect of antimicrobial feed additives on the colonization of the alimentary tract of chickens by *Salmonella typhimurium*. *J Hyg* 1978; 80: 217-31.
- Sne52 Snelling CE. The value of aureomycin in prevention of cross infection in the hospital for sick children. *Can Med Assoc J* 1952; 66: 6-7.
- SOA97 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. SOA diagnostiek en therapie richtlijnen 1997. 2e druk. Utrecht: Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 1997.
- SOU97 SOU. Antimicrobial Feed Additives. Stockholm: Fritzes, 1997: (Government Official Reports (Ministry of Agriculture), vol 132).
- Spe88 Speller DCE. The clinical impact of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 583-586.
- Spi87 Spika JS, Waterman SH, Hoo GW, e.a. Chloramphenicol-resistant *Salmonella newport* traced through hamburger to dairy farms. A major persisting source of human salmonellosis in California. *N Engl J Med* 1987; 316: 565-70.
- Spr77 Sprunt K. Role of antibiotic resistance in bacterial endocarditis. In: Kaplan EL, Taranta AV, red. Proceedings of a seminar on infective endocarditis, American Heart Association Symposium, Dallas: American Heart Association, 1976: 17-9.
- Sto49 Stokestad ELR, Jukes TH. Further observations on the animal protein factor. *Proc Soc Biol Exp Med* 1949; 73: 523-8.
- Sto50 Stokestad ELR, Jukes TH. The multiple nature of the animal protein factor. *J Biol Chem* 1950; 180: 647-54.
- Stu83 Stutz MW, Johnson SL, Judith FR. Effects of the antibiotic thiopeptin on *Clostridium perfringens* and growth and feed efficiency of broiler chicks. *Poultry Sci* 1983; 62: 1633-8.
- SWA96 Swann Committee. Health risks of Feed additives. London: Swann Committee, 1969.
- Tho97 Thomke S, Elwinger K. Growth and feed efficiency responses to antibiotic growth promotants in pigs and poultry. Report to the Commission on Antimicrobial Feed Additives. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences, 1997: 17.
- Thr86 Threfall EJ, Rowe B, Ferguson JL, e.a. Characterization of plasmids conferring resistance to gentamycin and apramycin in strains of *Salmonella typhimurium* phage type 204c isolated in Britain. *J Hyg Camb* 1986; 97: 419-26.
- Tsc84 Tschape H, Tietze E, Prager R, e.a. Plasmid-borne streptothricin resistance in gram-negative bacteria. *Plasmid* 1984; 12: 189-96.
- Van96 Vandamme P, Vercauteren E, Lammens C, e.a. Survey of enterococcal susceptibility patterns in Belgium. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2572-6.
- Ver92 Verbrugh HA, Mouton RP, Polderman AM (red). *Medische Microbiologie. Leerboek voor bacteriologie, mycologie en parasitologie*. Bon Stafleu Van Loghum, Houten, 1992, pp 27-8.
- Ver98 Verstegen M. Persoonlijke mededeling, 1998.
- Via97 Viaene J. The Swedish animal production system. Could it be applied across the European Union. Gent: University of Gent, 1997.
-

- Voo68 Voogd CE, Guinee PA, Manten A, e.a. Incidence of resistance to tetracycline, chloramphenicol and ampicillin among *Salmonella* species isolated in The Netherlands in 1965 and 1966. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1968; 34: 357-64.
- Vow96 Vowels BR, Feingold DS, Sloughfy C, e.a. Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous bacterial flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2598-604.
- Vra96 Vranjes MV, Wenk C. Influence of *Trichoderma viridae* enzyme complex on nutrient utilization and performance of laying hens in diets with and without antibiotic supplementation. *Poultry Sci* 1996; 75: 551-5.
- Wai97 Wain J, Hoa NTT, Chinh NT, e.a. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Vietnam: Molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Inf Dis* 1997; 25: 1404-10.
- Wei97 Weiss I, Gorodnitzky Z, Korenman Z, e.a. Serotyping and Susceptibility to macrolides and other antimicrobial drugs of *Streptococcus pyogenes* isolated from patients with invasive diseases in Southern Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 20-3.
- Wei98 van der Weide A (NEFATO). Persoonlijke mededeling, 1998.
- Wel95 Wells CL, Juni BA, Cameron SB. Stool carriage, clinical isolation and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 45-50.
- Wel98 Welton LA, Thal LA, Perri MB, e.a. Antimicrobial resistance in enterococci isolated from turkey flocks fed virginiamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 705-8.
- Wer97 Werner G, Klare I, Witte W. Arrangement of the *vanA*-gene cluster in enterococci of different ecological origin. 4th International Meeting on Bacterial Epidemiological Markers. Denmark.1997; (Abstract No P18).
- Wes98 Westerhuis J. Bijdrage hoorzitting van de Commissie Toepassing antimicrobiële middelen van de Gezondheidsraad, Rijswijk, 18 maart 1998.
- WHO98 WHO. The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Berlin: WHO, 1997.
- Wic77 Wicker DL, Isgrigg WN, Trammel JH. The control and prevention of necrotic enteritis in broilers with zinc bacitracin. *Poultry Sci* 1977; 56: 1229-31.
- Wie96 Wierup M. Sverige förbjöd antibiotika i tillväxtbefrämjande syfte 1986 - vad hände med djurhälsan och hur löstes problemen. *Kungliga Skogs- och Lantbruksakademiens* 1996: 135: 69-78.
- Wie98 Wierup M. Preventive methods replace antibiotic growth promoters: Ten years experience from Sweden. *APUA Newsletter* 1998; 16(2): 1-4
- Wil78 Williams BJ, Shively JE. *In vitro* antitreponemal activities of carbadox, virginiamycin, olaquinox, and tylosin as indices of their effectiveness for preventing swine dysentery. *Vet Med Small Animal Clin* 1978; 73: 432-6.
- Wil98 Willems RJL. Molecular epidemiology of vancomycin resistance among enterococci from man and animals. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 1998; 6: S31-2.
- Wir97 Wireman J, Liebert CA, Smith T, e.a. Association of mercury resistance with antibiotic resistance in the gram-negative fecal bacteria of primates. *Appl Environ-Microbiol.* 1997; 63: 4494-503.
-

- Wit97 Witte W. Vancomycin resistance in enterococci - Human infection from animal reservoirs? The role of typing. 4th International Meeting on Bacterial Epidemiological Markers. Denmark. 1997; (Abstract No OL2).
- Wra86 Wray C, Hedges RW, Shannon KP e.a. Apramycin and gentamicin resistance in *Escherichia coli* and salmonellas isolated from farm animals. J Hyg Camb 1986; 97: 445-56.
- Wra97 Wray C. Medical impact of antimicrobial use in food animal production: Scenarios and risk assessment Salmonella and *E. coli* in England and Wales. Proceedings of the WHO meeting on the usage of quinolones in animals, Berlin: WHO, 1997.
- You97 Young H, Moyes A, McMillan A. Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. Int J of STD & AIDS. 1997; 8: 299-302.
- ZFR96a Ziekenfondsraad. GIPeilingen. Kengetallen farmaceutische hulp 89-95. Amstelveen: Ziekenfondsraad Geneesmiddelen Informatie Project, 1996.
- ZFR96b Ziekenfondsraad GIPeilingen. Kengetallen farmaceutische hulp 1995. Amstelveen:Ziekenfondsraad Geneesmiddelen Informatie Project, 1996.
- Zun80 Zund P, Lebek GE. Generation time-prolonging R plasmids: correlation between increases in he generation time of *Escherichia coli* caused by R plasmids and their molecular size. Plasmid 1980; 3: 65-9.
-

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Bedrijfseconomische gevolgen van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's
-
- D Gevolgen van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's voor de mestproductie
-
- E Meest gebruikte antibiotica in de (dier)geneeskunde
-
- F Medisch belangrijke micro-organismen
-
- G Resistentiepercentages van darmbacteriën in enkele EU-lidstaten

Bijlagen

De adviesaanvraag

De Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij schreef op 7 juli 1997 aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk DL972243):

Mede namens de Staatssecretaris voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport verzoek ik de Gezondheidsraad mij te adviseren over de gezondheidsrisico's, die voortvloeien uit het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars in de dierhouderij.

Antimicrobiële groeibevorderaars zijn in de huidige, intensieve dierhouderijsystemen, die soms gepaard gaan met een hoge infectiedruk, een belangrijk hulpmiddel om te komen tot een hogere voerefficiëntie. Deze hoge voerefficiëntie draagt mede bij aan een geringere milieubelasting. De toelating van deze middelen is communautair geharmoniseerd op basis van richtlijn 70/524/EEG betreffende toevoegingsmiddelen in de diervoeding. Belangrijke toelatingscriteria zijn veiligheid voor mens en dier, alsmede de kwaliteit en effectiviteit van het middel. Bij toetsing op deze criteria spelen de Lid-staten en het EU-Wetenschappelijk Comité voor Diervoeding (SCAN) een belangrijke rol bij de beoordeling van het door de producent opgestelde dossier.

Achtergrond van dit verzoek is de aanhoudende discussie, zowel in nationaal als in Europees verband, over de relatie die zou kunnen bestaan tussen het gebruik van deze middelen in de veehouderij en het ontstaan van resistente bacteriestammen in de humane populatie.

Door het EU-Wetenschappelijk Comité voor Diervoeding (SCAN) is in juli 1996 een rapport uitgebracht over avoparcine(=antibioticum). Hoewel in dit rapport wordt geconstateerd dat het door Duitsland en Denemarken aangedragen onderzoeksmateriaal geen bewijs vormt voor resistentievorming, worden aanwijzingen in deze richting ook niet afdoende weerlegd. SCAN beveelt monitoring van resistentie-ontwikkeling in combinatie met het voorlopig niet toelaten van andere glycopeptiden aan.

Op grond hiervan heeft de Europese Commissie geconcludeerd dat vanuit het voorzorgsprincipe de EU-toelating van avoparcine opgeschort dient te worden. In het Permanent Comité Diervoerders d.d. 18/19 december 1996 is bovengenoemd voorstel door de Lidstaten aangenomen

Aan de Gezondheidsraad stel ik de volgende vragen:

- 1 Welke kwantitatieve en kwalitatieve tendensen bestaan er met betrekking tot resistentievorming in de humane populatie?
- 2 Hoe ernstig moet deze problematiek worden genomen?
- 3 In welke mate is het op grond van wetenschappelijke informatie aannemelijk dat er een verband bestaat met het gebruik van antimicrobiële middelen als groeibevorderaar in de dierhouderij: in welke mate en bij welke middelen?
- 4 Welke maatregelen dienen vanuit gezondheidsoptiek overwogen te worden en wat is de inschatting van de effectiviteit van de maatregelen.
- 5 Ontstaan er andere risico's voor de volksgezondheid indien deze maatregelen worden getroffen en hoe moeten die worden beoordeeld?
- 6 Treden diergezondheidsgerelateerde effecten op voor de dierhouderij?

Het antwoord op deze vragen ontvang ik graag uiterlijk op 1 december 1997; een gefaseerde oplevering van de antwoorden is mogelijk. Ik verzoek u een commissie in te stellen waarbij zowel de medische als de zoö-technische expertise voldoende is ingebed.

De Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij,
w.g. JJ van Aartsen

De commissie

-
- dr JE Degener, *voorzitter*
hoogleraar medische microbiologie; Academisch Ziekenhuis Groningen
 - drs AEJM van de Bogaard
dierenarts-microbioloog; Universiteit Maastricht
 - ir W Bosman, *adviseur*
Gezondheidsraad, Rijswijk
 - dr CPA van Boven
emeritus hoogleraar medische microbiologie; Universiteit Leiden (tot 19 januari 1998)
 - dr AA Dijkhuizen
hoogleraar economie van de diergezondheidszorg; Landbouwniversiteit Wageningen
 - dr JDA van Embden
microbioloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr H.Ph. Endtz
arts-microbioloog; Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
 - dr H Goossens
hoogleraar medische microbiologie; Academisch Ziekenhuis Antwerpen
 - dr B van Klingeren
microbioloog, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr DJ Mevius
dierenarts-microbioloog; Instituut voor Dierhouderij en Diergezondheid, Lelystad
-

- dr A Pijpers
hoogleraar pluimveegezondheidszorg; Universiteit Utrecht
- dr M Verstegen
hoogleraar veevoeding; Landbouwniversiteit Wageningen
- dr W Goettsch, *secretaris*
Gezondheidsraad, Rijswijk

Administratieve ondersteuning: mevrouw I Prins.

Bedrijfseconomische gevolgen van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's

In vergelijking met andere agrarische bedrijfstakken vormt in de intensieve dierhouderij het inkomen slechts een kleine marge van de totale omzet. Dit komt vooral doordat al het voeder moet worden aangekocht. Daardoor moeten per dier naar verhouding hoge kosten worden gemaakt en zijn veel dieren (c.q. een grote omzet) nodig om de dierhouder een aanvaardbaar inkomen op te leveren. In tabel C.1 geeft de commissie een aantal bedrijfseconomische kengetallen van éénmansbedrijven waarin het gebruik van AMGB's een grote rol speelt.

Op de betrokken bedrijven is sprake van een grote aantallen dieren. De jaaromzet wordt geschat op Dfl 1,1-1,75 miljoen per dierhouder. Bij normale bedrijfsomstandigheden en prijzen levert dit een bruto inkomen op van ongeveer Dfl 65.000. Het bedrag dat de dierhouder normaal gesproken ontvangt voor de afgeleverde dieren ligt voor alle drie bedrijfstypes lager dan de kostprijs. Dit betekent dat de dierhouder voortdurend verlies leidt. Dat deze bedrijven niet (meteen) failliet gaan, komt door de buffering van de relatief grote hoeveelheid eigen arbeid en vermogen van de dierhouder. Indien alle benodigde arbeid zou moeten worden ingehuurd en het kapitaal tegen normale rente zou moeten worden geleend, zouden deze bedrijven niet in stand kunnen worden gehouden.

Relatief kleine veranderingen in technische resultaten, zoals groei, voederconversie en uitval hebben al een groot effect op het inkomen van de dierhouder. Een kostprijsverhoging van 1% leidt al gauw tot een daling van het inkomen met 20%.

Wat betreft het effect van (het staken van) het gebruik van AMGB's op de technische resultaten zijn in de vakliteratuur uiteenlopende en onvolledige gegevens gepubli-

Tabel C.1 Enkele bedrijfseconomische kengetallen van bedrijven met vleesvarkens, vleeskuikens of vleeskalveren.

algemene gegevens	vleesvarkens		vleeskuikens		vleeskalveren	
aantal afgeleverde dieren / persoon / jaar	50 000		3 200 000		10 150	
aantal aanwezige dieren / persoon	10 850		500 000		650	
jaaromzet / persoon (Dfl)	1 415 000		1 100 000		1 750 000	
jaarinkomen / persoon (Dfl) ^a	65 000		65 000		65 000	
jaarinkomen / afgeleverd dier (Dfl) ^a	13		0,2		57	
jaarinkomen (% van jaaromzet)	4,6		5,9		3,7	
kostprijs / kg product (Dfl)	3,30		1,90		10,10	

inkomensdaling per afgeleverd dier bij:	Dfl		%		Dfl		%	
- 100 gram extra voer per kg groei	3,9		29,5		0,11		52,7	
- 10 gram minder groei per dag	1		7,6		0,02		7,4	

toename kostprijs per kg product bij:	Dfl		%		Dfl		%	
- 100 gram extra voer per kg groei	0,04		0,02		0,06		28,6	
- 10 gram minder groei per dag	0,01		0		0,01		3,9	

^a inkomen berekend als opbrengsten minus alle kosten, behalve eigen arbeidskosten

ceerd. Voor vleesvarkens gevoederd zonder AMGB's zou 2-4% meer voerder nodig zijn om hetzelfde gewicht te bereiken. De groei zou bij het wegvallen van de AMGB's met 1-3% verminderen. Uitgedrukt in absolute eenheden komt dit gemiddeld neer op 80 gram extra voeder per kg groei en 15 gram minder groei per dag. Blijkens de gegevens in de tabel betekent dit een vermindering van het inkomen van de varkenshouder met 35% en een verhoging van de kostprijs per kg met ruim 5 cent. Jongbloed en medewerkers komen op basis van de *maximale* effecten van het beëindigen van het gebruik van AMGB's op groei en voederconversie tot een verhoging van de kostprijs met ruim 10 cent per kg (Jon98). Wanneer wordt uitgegaan van een volgens de commissie meer realistisch effect op groei en voederconversie (50% van het maximale effect) leidt deze berekening tot een kostprijsverhoging van ongeveer 6 cent per kg.

Eenzelfde benadering resulteert voor pluimvee in een verslechtering van de voederconversie met 2,5- 6% en van de groei met 2-4%. Uitgedrukt in absolute eenheden komt dit gemiddeld neer op 70 gram extra voeder per kg en 1,35 gram minder groei per dag. Volgens de gegevens in de tabel geeft dit een vermindering van het inkomen van de pluimveehouder met 38% en een verhoging van de kostprijs met ruim 4 cent per kg.

Bij bovenstaande berekeningen is uitgegaan van het gemiddelde effect van AMGB's op groei en voederconversie over de gehele mestperiode. Het is nog onduidelijk hoe dit effect zich verhoudt voor de verschillende fasen van de mestperiode. Resultaten van onderzoek suggereren wel dat het effect van AMGB's kleiner is in het laatste gedeelte van de groei. Dit zou kunnen betekenen dat het niet toepassen van AMGB's tijdens de tweede helft van de mestperiode een relatief geringer bedrijfseconomisch effect heeft.

Samengevat: Het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's gedurende de gehele mestperiode zal resulteren in een daling van het inkomen van de dierhouder tot maximaal 50%, terwijl de kostprijs van het product (als basis voor de consumentenprijs) slechts toeneemt met 1 à 2%. Het resultaat van de gepresenteerde berekeningen komt goed overeen met hetgeen elders in de vakliteratuur is gepubliceerd (Jon98, Via97). Indien het gebruik van AMGB's alleen gedurende de tweede helft van de mestperiode achterwege zou blijven, lijkt het aannemelijk dat de effecten op groei en voederconversie (en daarmee op het inkomen en de kostprijs) meer dan evenredig kleiner zullen zijn.

Onlangs heeft het Informatie- en Kenniscentrum Landbouw een verkenning verricht naar het effect van een verminderd gebruik van AMGB's op onder meer het inkomen van dierhouders. Hierbij is uitgegaan van vier scenario's waarin dit gebruik in meer of mindere mate werd beperkt (IKC98). De uitkomsten van de hierboven beschreven schatting komen goed overeen met de resultaten van deze verkenning.

Gevolgen van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's voor de mestproductie

In 1992 heeft Jongbloed het effect berekend van het gebruik van AMGB's op de stikstof- en fosfaatuitscheiding, de hoeveelheid drijfmest en het voedergebruik bij varkens (Jon92). Hij heeft is gebruik gemaakt van een overzicht van representatief geachte resultaten van een groot aantal Europese onderzoeken naar het effect van tylosine (Kro91). Jongbloed ging uit van een verbetering als gevolg van AMGB's van 3,2% respectievelijk 4,3% op groei en voederconversie bij vleesvarkens en 9,1% respectievelijk 6,7% op groei en voederconversie bij biggen. Zijn resultaten zijn vermeld in tabel D.1.

Uitgaande van deze berekening is in 1990 door biggen en vleesvarkens gezamenlijk dankzij het gebruik van AMGB's ongeveer 4 900 ton stikstof en 866 ton fosfaat minder uitgescheiden. Zonder AMGB's zou de stikstof- en fosfaatuitscheiding met bijna 14% stijgen. De drijfmestproductie door deze dieren zou in 1990 door het gebruik van AMGB's met bijna 250 000 m³ zijn teruggebracht.

Onlangs heeft Jongbloed deze berekening herhaald voor 1996 op basis van vergelijkbare gegevens. Hij kwam tot ongeveer dezelfde uitkomsten (Jon98). Opgemerkt moet worden dat de gehanteerde percentages voor de verbetering van de voederconversie en de bevordering van de groei als gevolg van het gebruik van AMGB's aan de hoge kant zijn (zie de percentages vermeld in tabel 2 van dit advies). In zijn berekening van 1998 heeft Jongbloed ook een variant uitgewerkt waarbij wordt uitgegaan van 50% van de maximale toename in groei en verbetering van de voederconversie als gevolg van het gebruik van AMGB's. Met dit, volgens de commissie meer realistische effect op groei en voederconversie, komt de schatting uit op een toename van 2 450 ton en 450

Tabel D.1 Effect van AMGB's op de stikstof- en fosfaatexcretie en hoeveelheid drijfmest bij biggen en vleesvarkens per mestperiode (bron: Jon92).

	met AMGB	zonder AMGB
	biggen 8-25 kg	
stikstofexcretie (kg/dier)	0,47	0,54
via de mest	0,13	0,14
via de urine	0,34	0,39
hoeveelheid drijfmest (L/dier) ^a	56,5	60,6
	vleesvarkens 25-108 kg	
stikstofexcretie (kg/dier)	4,56	4,86
via de mest	1,29	1,35
via de urine	3,27	3,51
fosfaatexcretie (kg/dier)	0,77	0,82
hoeveelheid drijfmest (L/dier) ^a	526	550

^a 8% droge stof

ton voor respectievelijk de stikstof- en fosfaatuitscheiding en van 100 000 m³ drijfmest na het staken van het gebruik van AMGB's bij biggen en vleesvarkens volledig zou worden beëindigd.

In de onlangs gepubliceerde verkenning van het Informatie- en Kenniscentrum Landbouw naar de gevolgen van een beperking van het gebruik van AMGB's zijn meer gedetailleerde berekeningen opgenomen voor meer diersoorten (IKC98). De zojuist vermelde schatting van het effect van het volledig beëindigen van het gebruik van AMGB's op de stikstof- en fosfaatuitscheiding past goed in het beeld dat uit deze verkenning naar voren komt.

Meest gebruikte antibiotica in de (dier)geneeskunde

Meest gebruikte antibiotica in de (dier)geneeskunde, met klinische indicaties en opmerkingen over de toepassing voor zover relevant voor dit advies weergegeven in tabel E.1 (Ver92). Antibiotica die (ook) als AMGB worden toegepast zijn cursief weergegeven.

Tabel E.1 Meest gebruikte antibiotica in de (dier)geneeskunde, met klinische indicaties en opmerkingen over de toepassing voor zover relevant voor dit advies (Ver92). Antibiotica die (ook) als AMGB worden toegepast zijn cursief weergegeven.

groep	subgroep	antibiotica	werkingspectrum	opmerkingen over de toepassing
penicillinen (<i>betalactams</i>)	betalactamase-gevoelig	penicilline G	<i>N.meningitidis</i> , streptokokken, enterokokken	
	betalactamase-resistent extra actief tegen Gram-negatieven	meticilline, flucloxaciline ampicilline, amoxicilline	stafylokokken streptokokken, enterokokken, <i>H.influenzae</i> , <i>E.coli</i> , <i>P.mirabilis</i>	
cefalosporines (<i>betalactams</i>)	eerste generatie	cefalotine		worden nauwelijks meer gebruikt
	tweede generatie	cefactor, cefamandol, cefuroxim	stafylokokken, <i>H.influenzae</i> , <i>E.coli</i> , <i>P.mirabilis</i>	
	derde generatie	cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefixim	<i>N.meningitidis</i> , <i>N.gonorrhoea</i> , stafylokokken, <i>H.influenzae</i> , Enterobacteriaceae	
	vierde generatie	cefpirom, cefepim imipenem, meropenem	idem (grotere betalactamresistentie) enterokokken, Enterobacteriaceae, <i>P.aeruginosa</i>	
andere betalactams				
aminoglycosiden		streptomycine, gentamicine, amikacine	breed (b.v. stafylokokken, Enterobacteriaceae)	
tetracyclinen		tetracycline, doxycycline	breed (luchtwegpathogenen, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia, Brucella, Yersinia)	tetracycline werd vroeger ook als AMGB gebruikt, wordt tegenwoordig nog in grote hoeveelheid therapeutisch en preventief in de dierhouderij
MLS-antibiotica	macroliden	erytromycine, claritromycine, roxytromycine, azitromycine, <i>tylosine</i> , <i>spiramycine</i>	betalactamresistente stafylokokken, streptokokken, <i>C. jejuni</i> , Chlamydia	tylosine en spiramycine worden als AMGB gebruikt, tylosine wordt ook therapeutisch in de dierhouderij toegepast
	lincosamiden	lincomycine, clindamycine	anaerobe bacteriën, stafylokokken	clindamycine wordt therapeutisch in de dierhouderij gebruikt
	streptograminen	Synercid® = (quinupristine/dalfopristine) <i>virginiamycine</i>	MRSA, VRE	Synercid® zal binnenkort worden toegelaten als therapeuticum voor de mens., <i>virginiamycine</i> wordt als AMGB gebruikt
glycopeptiden		vancomycine, teicoplanine, <i>avoparcine</i>	MRSA, VRE, <i>C.difficile</i>	avoparcine werd tot 1997 als AMGB gebruikt;
chinolonen	eerste generatie	nalixidinezuur	Gram-negatieve aërobe bacteriën	worden bijna niet meer gebruikt
	tweede generatie fluorchinolonen	pipemidinezuur ciprofloxacine, enrofloxacin, norfloxacine, ofloxacine	vooral Gram-negatieven breed (b.v. , stafylokokken en <i>P.aeruginosa</i>)	enrofloxacin wordt therapeutisch in de dierhouderij gebruikt.
diversen	quinoxalinen	<i>carbadox</i> , <i>olaquinox</i>	anaërobe bacteriën, Salmonella	worden alleen als AMGB en preventief in de dierhouderij gebruikt, <i>carbadox</i> is vanaf 1998 verboden
	glycolipiden	<i>flavomycine</i>	Gram-positieven	wordt alleen als AMGB gebruikt
	orthosomycinen	<i>avilamycine</i> , everninomycine	MRSA, VRE	everninomycine wordt op dit moment in klinische trials getest, <i>avilamycine</i> wordt als groeibevorderaar gebruikt
	nitrofurantoïne bacitracine	nitrofurantoïne bacitracine	<i>E. coli</i> bij urineweginfecties Gram-positieven (locaal toegepast)	bacitracine wordt ook als AMGB ge-

Medisch belangrijke micro-organismen

Medisch belangrijke micro-organismen, die in dit advies ter sprake komen. Voor sommige voor dit advies belangrijke soorten zijn in tabel F.1 de klinische symptomen/ ziekteverschijnselen vermeld (bronnen: Kri84, Ver92).

Tabel F.1 Medisch belangrijke micro-organismen, die in dit advies ter sprake komen. Voor sommige voor dit advies belangrijke soorten zijn in de klinische symptomen/ ziekteverschijnselen vermeld (bronnen: Kri84, Ver92).

sectie	familie	genus	species	klinische symptomen/ziekteverschijnselen	
spirillen en gebogen bacteriën	Spirillaceae	Spirillum	<i>S.minor</i>		
		Campylobacter	<i>C.jejuni</i>	gastro-enteritis, syndroom van Guillain-Barré	
Gram-negatieve aërobe kokken en staafjes	Pseudomonadaceae	Pseudomonas	<i>P.aeruginosa</i>	wondinfecties, neus- en bijholte-infecties, oorontsteking	
		Alcaligenes	<i>A.faecalis</i>		
		Brucella	<i>B.abortus</i>		
		Bordetella	<i>B.pertussis</i>		
	Neisseriaceae	Francisella	<i>F.tularensis</i>		
		Neisseria	<i>N.meningitidis</i>	meningitis (hersenvliesontsteking)	
Gram-negatieve facultatief anaërobe staafjes	Enterobacteriaceae	Moraxella	<i>M.catarrhalis</i>	bronchitis, neusinfecties	
		Acinetobacter	<i>A.calcoaceticus</i>		
		Escherichia	<i>E.coli</i>	gastro-enteritis, urineweginfecties, sepsis	
		Salmonella	<i>S.typhi, S.enteritidis</i>	gastro-enteritis	
		Shigella	<i>S.dysenteriae</i>	dysenterie (bloederige infectie van de darm)	
		Klebsiella	<i>K.pneumoniae</i>	luchtweginfecties, urineweginfecties	
		Enterobacter	<i>E.aerogenes</i>	urineweginfecties	
		Serratia	<i>S.marcescens</i>	urineweginfecties	
	Vibrionaceae	Proteus	<i>P.mirabilis</i>	urineweginfecties	
		Yersinia	<i>Y.pestis, Y.enterocolitica</i>	gastro-enteritis, pest	
		Vibrio	<i>V.cholerae</i>	cholera	
		Acromonas	<i>A.hydrophila</i>		
		niet bij een familie ingedeelde genera	Flavobacterium	<i>F.meningosepticum</i>	
			Haemophilus	<i>H.influenzae</i>	luchtweginfecties
			Pasteurella	<i>P.multocida</i>	
Gram-positieve aërobe en/of facultatief anaërobe kokken	Micrococcaceae	Streptobacillus	<i>S.moniliformis</i>		
		Micrococcus	<i>M.luteus</i>		
	Streptococcaceae	Staphylococcus	<i>S.aureus</i>	wondinfecties, urineweginfecties, endocarditis, sepsis,	
		Streptococcus	<i>S.pyogenes,</i>	luchtweginfecties, longontsteking, roodvonk,	
		Enterococcus	<i>S.pneumoniae, E.faecium/faecalis</i>	urineweginfecties, endocarditis, sepsis	
	Actinomyces en verwante organismen	Coryneforme groep	Corynebacterium	<i>C.diphtheriae</i>	
		Propionibacteriaceae	Eubacterium	<i>E.multiforme</i>	
			Propionibacterium	<i>P.acnes</i>	
		Actinomycetaceae	Actinomyces	<i>A.israeli</i>	
	Mycobacteriën	Mycobacteriaceae	Bifidobacterium	<i>B.bifidum</i>	
Mycobacterium			<i>M.tuberculosis</i>	tuberculose	
	Streptomycetaceae	Streptomyces	<i>S.albus</i>		

Resistentiepercentages van darmbacteriën in enkele EU-lidstaten

Resistentiepercentages van darmbacteriën in enkele EU-lidstaten (zie tabel G.1) (bronnen: DAN97, Dev93, Dev95, Dut84,MMM97).

Tabel G.1 Resistentiepercentages van darmbacteriën in enkele EU-lidstaten (bronnen: DAN97, Dev93, Dev95, Dut84,MMM97).

bacterie en diersoorten	avila- mycine	avopar- cine	vanco- mycine	teico- planine	bacitra- cine	flavo- mycine	monen- sin	salino- mycine	spira- mycine	tylosine	erytro- mycine	virginia- mycine	prista- mycine	carba- dox	olaquin- dox
() = aantal onderzochte dieren															
Denemarken:															
<i>E. faecium</i>															
kuiken (54)	69	59	56	17	41	72	0	0	54	59	65	43	37	-	-
rund (13)	0	0	0	0	8	85	0	0	8	8	38	8	15	-	-
varken (58)	2	29	24	7	31	93	2	2	88	90	91	47	53	-	-
<i>E. faecalis</i>															
varken (225)	1	0	0	1	3	0	3	0	89	91	91	-	-	-	-
<i>C. coli</i>															
kuiken (13)	-	-	-	-	-	-	-	-	38	38	38	-	-	0	8
varken (99)	-	-	-	-	-	-	-	-	60	67	55	-	-	0	0
<i>C. jejuni</i>															
kuiken (55)	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	4	-	-	0	0
rund (29)	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	3	-	-	0	0
<i>S. enterica</i>															
kuiken (40)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3
rund (59)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	14
varken (150)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	3
<i>Y. enterocolitica</i>															
varken (73)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0
Finland:															
Enterokokken															
kuiken (533)	-	-	7	-	-	-	-	-	9	9	14	-	-	-	-
varken (204)	-	-	0	-	-	-	-	-	14	15	15	-	-	-	-
België															
<i>E. faecalis</i>															
kuiken (8)	-	0	-	-	62	25	-	-	50	50	-	0	-	-	-
<i>E. faecalis</i> subsp. <i>liquefaciens</i>															
kuiken (23)	-	0	-	-	21	0	-	-	83	83	-	0	-	-	-
<i>E. faecium</i>															
kuiken (15)	-	0	-	-	67	0	-	-	67	67	-	0	-	-	-

Vervolg tabel G.1

bacterie en diersoorten	avila- mycine	avopar- cine	vanco- mycine	teico- planine	bacitra- cine	flavo- mycine	monen- sin	salino- mycine	spira- mycine	tylosine	erytro- mycine	virginia- mycine	prista- mycine	carba- dox	olaquin- dox
() = aantal onderzochte dieren															
<i>C. perfringens</i>															
pluimvee, run- deren en var- kens (95)	0	0	-	-	5	100	-	0	8	-	-	3	-	-	-
<i>E. faecalis</i>															
varken (36)	-	0	0	-	100	-	-	-	-	64	69	100	-	-	-
<i>E. faecium</i>															
varken (5)	-	0	0	-	100	-	-	-	-	40	40	0	-	-	-
<i>E. hirae</i>															
varken (12)	-	0	0	-	0	-	-	-	-	50	50	0	-	-	-