

# Zorgvuldig omgaan met desinfectantia

aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
aan: de staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu  
Nr.2016/18, Den Haag 21 december 2016

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>3</b>		
<b>01 Inleiding</b>	<b>9</b>		
1.1 Achtergrond	10		
1.2 Adviesaanvraag	10		
1.3 Commissie en werkwijze	11		
1.4 Opzet van het advies	13		
<b>02 Desinfectie met chemische stoffen</b>	<b>14</b>		
2.1 Omschrijving van begrippen	15		
2.2 Stoffen en werkingsmechanismen	16		
2.3 Huidig gebruik van desinfectantia	18		
2.4 Omvang van het gebruik en trends in de tijd	23		
2.5 Conclusies	24		
<b>03 Resistentie tegen desinfectantia</b>	<b>25</b>		
3.1 Wat is resistentie?	26		
3.2 Hoe ontstaat resistentie?	27		
3.3 Selectie en verspreiding van resistente bacteriën	30		
3.4 Omvang van het resistentievraagstuk en de gezondheidskundige betekenis	33		
		3.5 Interactie met resistentie tegen antibiotica	36
		3.6 Test op het risico op resistentievorming door biociden	39
		3.7 Conclusies	41
		<b>04 Overige risico's</b>	<b>42</b>
		4.1 Toxicologische risico's	43
		4.2 Effect op het humaan microbioom en mogelijke gevolgen voor de gezondheid	45
		4.3 Conclusies	48
		<b>05 Antwoorden op de vragen van de bewindspersonen</b>	<b>49</b>
		<b>Literatuur</b>	<b>54</b>
		<b>Bijlagen</b>	<b>79</b>
		A Deelnemers aan de hoorzitting	80
		B Uitbraken van bacteriële infecties in ziekenhuizen	81



# samenvatting

Desinfectiemiddelen ('desinfectantia') kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan het tegengaan van infecties bij mens en dier. Op die manier helpen ze bij het verminderen van ziekte en sterfte als gevolg van infecties. Ook helpen ze in de levensmiddelenindustrie om bederf tegen te gaan en worden ze gebruikt om hinderlijke effecten, zoals stank en schimmel of aanslag van algen te verhelpen.

Bij overmatig of onjuist gebruik van desinfectiemiddelen kunnen echter nadelige gevolgen optreden. Mensen kunnen bijvoorbeeld een vergiftiging oplopen of een allergie ontwikkelen. Daarnaast kan door het gebruik van desinfectantia resistentie ontstaan tegen desinfectantia zelf én ook tegen antibiotica. Mede vanwege dit soort risico's bestaat er Europese wetgeving voor de toelating van desinfectantia op de markt (de zogenoemde Biocidenverordening; biociden zijn chemische of biologische middelen om levende organismen te doden). Ook gelden er

richtlijnen voor het gebruik van desinfecterende middelen in specifieke sectoren, zoals in de gezondheidszorg, de agrarische sector en de levensmiddelensector.

In 2001 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om terughoudend te zijn met het gebruik van desinfectantia in consumentenproducten, omdat er geen bewijs is dat ze daar de gezondheid ten goede komen. De bewindspersonen van VWS en van IenM vragen nu aan de Gezondheidsraad of dat advies ook met de huidige stand van wetenschap nog geldt. Daarnaast willen zij weten of terughoudendheid ook in andere sectoren geboden is en of hiervoor nationaal beleid moet worden ontwikkeld. Verder vragen de bewindspersonen of er aanwijzingen zijn dat de resistentie tegen desinfectantia groeit door het toenemende gebruik ervan. En tot slot willen zij weten in hoeverre de resistentie tegen desinfectantia invloed heeft op de resistentie tegen antibiotica.

De Commissie Desinfectantia van de Gezondheidsraad heeft zich over de vragen van de bewindspersonen gebogen. Haar antwoorden berusten op een uitvoerige analyse van de wetenschappelijke literatuur en een hoorzitting met vertegenwoordigers uit verschillende sectoren waarin desinfectiemiddelen worden toegepast.

## **Toepassingen van desinfectantia soms wel, soms niet bewezen effectief**

Er is een grote verscheidenheid aan desinfectiemiddelen op de markt, die voor uiteenlopende toepassingen worden gebruikt. Voorbeelden zijn handdesinfectie met alcohol bij medisch personeel, preoperatieve huiddesinfectie met chloorhexidine, desinfectie van medische apparatuur (endoscopen) met glutaraaldehyde, desinfectie van oppervlakken en leidingen in de levensmiddelenindustrie met quaternaire ammoniumverbindingen, desinfectie van stallen met formaldehyde en desinfectie van zwembadwater met



chloorverbindingen. De meeste van deze middelen vallen onder de biocidenwetgeving. Maar de werkzame stoffen worden ook toegepast in producten die onder andere wettelijke regimes vallen: geneesmiddelen, diergeneesmiddelen, medische hulpmiddelen en cosmetica.

Sectoren waarin desinfectantia veel worden gebruikt zijn de gezondheidszorg, de agrarische sector (vooral de dierhouderij), de levensmiddelenindustrie en de waterzuivering. De inzet van de middelen is meestal preventief (bedoeld om besmettingen en infecties te voorkomen), maar soms ook curatief (bedoeld om infecties te bestrijden).

Hoeveel desinfecterende middelen in Nederland worden toegepast, is niet precies bekend, omdat dit niet wordt gemeten en bijgehouden. In de ons omringende landen neemt het gebruik geleidelijk toe. Naar schatting ligt het gebruik (uitgedrukt in kilogrammen) van desinfectantia ten minste een factor tien hoger dan het gebruik van antibiotica.

Voor de gezondheid van mens en dier en voor

de veiligheid van levensmiddelen is een juiste inzet van desinfectiemiddelen in veel gevallen onmisbaar. Er zijn echter ook toepassingen waarvan de effectiviteit niet is bewezen of ter discussie staat. Dit geldt bijvoorbeeld voor het dagelijks wassen van patiënten op de intensive care met chloorhexidine en voor routinematige desinfectie van vloeren, muren en plafonds in ziekenhuizen.

Aan consumenten worden desinfectantia steeds vaker aangeboden, vooral voor gebruik in het huishouden. Het gaat dan bijvoorbeeld om antibacteriële handzeep, desinfectiedoekjes en 'hygiënische' schoonmaakmiddelen. Er is echter geen wetenschappelijk bewijs dat het routinematig gebruik van desinfectiemiddelen door consumenten thuis gezonder is dan schoonmaken met 'gewoon' water en zeep. Hetzelfde geldt voor het gebruik van desinfectiemiddelen op kantoor. Desinfectantia kunnen wel nuttig zijn in situaties waarin water en zeep niet altijd beschikbaar zijn, zoals op vakantie. Ook bij bepaalde medische indicaties levert gebruik van desinfectantia in het huishouden gezondheids-

winst op, bijvoorbeeld bij de bestrijding van MRSA-bacteriën.

## Resistentie kan op verschillende manieren ontstaan

Net als antibiotica kunnen desinfectantia resistentieontwikkeling veroorzaken. Niet alleen bij verkeerd gebruik (bijvoorbeeld in te lage concentraties of bij te korte inwerktijden) maar ook bij juist gebruik kan dit gebeuren. Bacteriën kunnen van nature resistent zijn of zij kunnen resistent worden tegen desinfectantia, waardoor deze minder goed of helemaal niet meer werken. Op de plaatsen waar desinfectantia worden toegepast en elders in het milieu komen bacteriepopulaties namelijk onvermijdelijk in contact met concentraties van de werkzame stof die niet voor alle bacteriën dodelijk zijn. Dat activeert resistentiemechanismen en werkt selectie van resistente bacteriën in de hand. Bacteriën met een verminderde gevoeligheid kunnen onder deze omstandigheden gevoelige soortgenoten verdringen en zich verspreiden.



Daarnaast kunnen de resistentiemechanismen zelf zich verspreiden, omdat bacteriën de genen die ervoor coderen onderling kunnen uitwisselen. Eenmaal ontstane resistentie blijkt slechts moeizaam weer te verdwijnen, ook als het gebruik van de desinfecterende middelen stopt. Resistentie tegen desinfectantia en tegen antibiotica komen geregeld samen voor. Sommige resistentiemechanismen werken zowel tegen desinfectantia als tegen antibiotica (kruisresistentie) en daarnaast kunnen resistentiegenen tegen desinfectantia en tegen antibiotica gekoppeld voorkomen in het DNA (coresistentie). Hierdoor vergroot resistentie tegen desinfectantia ook het probleem van antibioticaresistentie. Immers, resistente bacteriën die blootstelling aan een desinfectiemiddel overleven kunnen zich verspreiden. Vanwege hun 'dubbele resistentie' neemt hiermee ook het aandeel bacteriën toe dat resistent is tegen antibiotica.

## Omvang van de resistentieproblematiek is onduidelijk

Hoe groot het probleem van de resistentie tegen desinfectantia in de praktijk precies is en in welke mate het zich verspreidt, valt op dit moment niet te zeggen. Wel zijn er aanwijzingen dat resistentie zich bij desinfectantia minder voortvarend ontwikkelt dan bij antibiotica. Hoge niveaus van resistentie die de werkzaamheid van desinfectantia bedreigen, zijn tot nu toe maar zelden waargenomen.

Een belangrijke kanttekening bij deze constatering is dat de gevoeligheid voor desinfectantia in de praktijk vaak niet wordt onderzocht – zelfs niet bij uitbraken van ziekteverwekkende bacteriën die gerelateerd zijn aan het (onjuiste) gebruik van desinfectantia. Bovendien zijn niet alleen hoge, maar ook lage niveaus van resistentie gezondheidskundig van belang. Ook lage niveaus van resistentie kunnen namelijk afbreuk doen aan de effectiviteit van desinfectantia en verhogen de kans dat beoogde desinfectieresultaten (voorkomen van ziekte, bederf en hinder)

in de praktijk niet worden gehaald.

Het is op dit moment onbekend in hoeverre het gebruik van desinfectantia bijdraagt aan het ontstaan van resistentie tegen antibiotica. Desinfectantia kunnen aan de ene kant een gunstig effect hebben: als ze helpen infecties te voorkomen, is inzet van antibiotica minder vaak nodig. Aan de andere kant valt op grond van de huidige kennis over kruis- en coresistentie te verwachten dat desinfectantiagebruik de ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica juist kan bevorderen. Laboratoriumonderzoek bevestigt dat. Onderzoek op plaatsen waar desinfectiemiddelen worden gebruikt, laat op dit punt echter een wisselend beeld zien. Of het gebruik van desinfecterende middelen een grote of een beperkte bijdrage levert aan antibioticaresistentie, is op dit moment niet duidelijk. Evenmin is duidelijk welke middelen en toepassingen in de praktijk vooral bijdragen aan de resistentieontwikkeling.



## Toelatingsprocedures dekken niet alle risico's af

Voor producten die desinfectantia bevatten geldt op Europese leest geschoeide regelgeving. Deze moet de werkzaamheid en veiligheid garanderen van producten die op de markt komen. Vooral bij biociden, gewasbeschermingsmiddelen en (dier)geneesmiddelen zijn er zeer uitgebreide toelatingsprocedures. Toch dekken ze niet alle risico's af. De procedures kunnen bijvoorbeeld geen rekening houden met gebruik van desinfectantia dat afwijkt van de voorschriften. In de praktijk komt dat echter geregeld voor. Door kennisgebrek en onkunde worden desinfectantia soms onjuist gebruikt, niet toegepast waar dat wel nodig is of juist wel toegepast waar dat niet nodig is. De toelatingsprocedures houden verder slechts beperkt rekening met de omvang van het gebruik van desinfectantia en met de effecten van stapeling van diverse biocide stoffen in het milieu. Daarnaast wordt in de toelatingsprocedures geen rekening gehouden met de invloed van

desinfectiemiddelen op de micro-organismen die zich van nature in en op het menselijk lichaam bevinden (het natuurlijke microbiom). Als gevolg daarvan kan het gebruik van producten voor de persoonlijke verzorging waarin zich desinfectantia bevinden, negatieve bijeffecten hebben. Zo is mondwater met chloorhexidine weliswaar effectief tegen tandplak en tandvleesontstekingen, maar zijn er aanwijzingen dat het tegelijkertijd de natuurlijke rol verstoort van het microbiom van de mond bij regulatie van de bloeddruk.

## Aanbevelingen

### Beleid ontwikkelen voor desinfectantia

Met het oog op de volksgezondheid is het wenselijk dat er aanvullend beleid komt om zorgvuldig gebruik van desinfectantia te bevorderen. De middelen zijn onmisbaar voor het voorkomen van infecties en schade, maar het gebruik ervan geeft ook aanleiding tot ongewenste effecten zoals resistentievorming. 'Gebruik desinfectantia op de juiste manier en

alleen wanneer het echt nodig is' zou het motto moeten zijn van een toekomstgericht desinfectiebeleid. Dat beleid zal per sector nadere invulling moeten krijgen door een nauwe samenwerking tussen overheid, (professionele) gebruikers, producenten en experts. De commissie beperkt zich in haar advies tot globale aanbevelingen die in meer of mindere mate voor alle sectoren gelden. Omdat de genoemde samenwerking zich in de consumentensector lastig laat organiseren, moet daar het accent deels op andere maatregelen liggen.

Waar mogelijk zouden methoden moeten worden gestimuleerd om gezondheids-, cosmetische en esthetische doelen te behalen zonder gebruik van desinfectantia. Dat sluit aan bij het huidige beleid op het gebied van de gewasbescherming, waar de overheid ook propageert dat eerst niet-chemische methoden worden beproefd ter voorkoming of bestrijding van plagen. Het gebruik van desinfectantia moet worden beperkt tot die situaties waarin is aangetoond dat het gunstig is voor de gezondheid, voor de houdbaarheid of veiligheid van





producten of voor cosmetische doeleinden (bijvoorbeeld geurbestrijding).

In professionele sectoren zou het gebruik van desinfectiemiddelen alleen moeten worden bevorderd waar ze een duidelijke meerwaarde hebben bij de preventie of bestrijding van infecties of schade. Inzet van desinfectantia in toepassingen waarvan de effectiviteit (voorkomen van infecties of schade) of doelmatigheid in de praktijk niet is aangetoond, moeten zo veel mogelijk worden vermeden. Het verdient aanbeveling om dit vast te leggen in sectorale richtlijnen en protocollen. Voor een juist gebruik is (bij)scholing van professionele gebruikers van groot belang.

Het routinematig gebruik van desinfectiemiddelen op kantoor of door consumenten thuis om de gezondheid te beschermen, moet worden ontraden. Er is niet aangetoond dat dit gebruik zonder medische indicatie gezondheidswinst oplevert. Het verdient aanbeveling om producten met een dergelijke bestemming van de markt te weren. Consumenten kan door middel van voorlichting duidelijk worden gemaakt dat gebruik

van desinfectantia in de dagelijkse routine en het huishouden niet nodig en onverstandig is. Daarbij kan ook worden uitgelegd dat veel micro-organismen onschadelijk en zelfs nuttig zijn.

### **Gebruik en resistentieontwikkeling systematisch registreren**

Voor de aanpak van het resistentievraagstuk is een geïntegreerde aanpak nodig, die alle antimicrobiële middelen (desinfectantia en antibiotica) omvat.

De commissie beveelt aan om een surveillancesysteem op te zetten om het gebruik van desinfectiemiddelen en de resistentieontwikkeling bij te houden, vergelijkbaar met de surveillancesystemen die al bestaan voor het gebruik van en resistentie tegen antibiotica. Op die manier kan inzicht worden verkregen in de omvang en ernst van de resistentieproblematiek en in de factoren die daarbij een rol spelen. Nederland kan hiermee zelf beginnen, maar het is aan te raden ook internationale samenwerking te zoeken op dit terrein. Resistente micro-organismen trekken

zich immers niets aan van landsgrenzen.

### **Toelatingsprocedures verscherpen**

Volgens de commissie is het op korte termijn niet mogelijk om voor de toelating van een nieuw desinfectiemiddel een test te ontwikkelen waarmee kan worden vastgesteld wat het resistentiebevorderend vermogen van dat middel is. Op langere termijn kan de kennis die de surveillance oplevert mogelijk helpen bij de ontwikkeling van een dergelijke voorspellende test. Dat is van belang, omdat de Europese Biocidenverordening bepaalt dat biociden geen onaanvaardbare resistentie mogen veroorzaken bij de bacteriën die ze moeten bestrijden. Het is aan te bevelen om bij de toelating van desinfectantia werkzaamheidstesten te gaan gebruiken die beter aansluiten bij de omstandigheden waaronder desinfectiemiddelen in de praktijk hun werk moeten doen. Dit sluit aan bij de nieuwe Europese regels die nu in veel gevallen ook een gesimuleerde praktijktest vragen.



## Nader onderzoek stimuleren

Tot slot verdient het aanbeveling om onderzoek te stimuleren naar:

- de effectiviteit van toepassingen van desinfectiemiddelen in de praktijk en de meerwaarde ten opzichte van andere hygiëne- en preventiemaatregelen, zoals reiniging
- methoden om gezondheidswinst en cosmetische doelen zo veel mogelijk te behalen zonder gebruik van desinfectiemiddelen
- het ontstaan van verworven resistentie tegen desinfectantia en antibiotica in relatie tot het gebruik van desinfectantia
- de invloed van desinfectantia op de samenstelling en functies van menselijke en dierlijke microbiomen – in het bijzonder bij beroepsmatig blootgestelde gebruikers, patiënten en consumenten – en van microbiomen in het milieu.





# 01 inleiding



## 1.1 Achtergrond

In 2001 bracht de Gezondheidsraad een signalerend advies uit met de titel *Desinfectantia in consumentenproducten*.<sup>1</sup> Daarin pleitte de raad voor terughoudendheid bij het op de markt brengen en het gebruik van producten voor consumenten met een desinfecterende, antiseptische of antibacteriële werking. Dit omdat er geen bewijs was dat het gebruik van dergelijke producten door leken thuis extra gezondheidswinst oplevert ten opzichte van hygiëne met water en zeep, behalve in geval van medische indicaties. Tegenover de onbewezen baten zag de raad nadelen, vooral bij overdadig en onjuist gebruik. Zo zou de inzet van dergelijke producten een misplaatst gevoel van veiligheid kunnen oproepen, wat infectieziekten juist in de hand kan werken. Andere risico's betroffen onder meer vergiftigingen en allergieën, verstoring van de natuurlijke humane microflora, ontwikkeling van resistentie tegen desinfectantia zelf en ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica. De inschatting van de laatstgenoemde risico's berustte vooral op theoretische overwegingen en laboratoriumonderzoek. In de praktijk waren er weinig aanwijzingen voor een toename in resistentie door het gebruik van desinfecterende stoffen door consumenten.

Mede op grond van het advies van de Gezondheidsraad heeft de Nederlandse overheid het afgelopen decennium geprobeerd het op de markt brengen en het gebruik van consumentenproducten met een desinfecterende werking te beperken of te ontmoedigen. Deels vallen dergelijke

producten onder de biocidenwetgeving. Tot voor kort gold binnen de Europese Unie de Biocidenrichtlijn (98/8/EG) uit 1998. Deze liet de lidstaten een zekere interpretatieruimte bij de implementatie. Per 1 september 2013 geldt echter de Biocidenverordening (528/2012/EG) die rechtstreeks wet is in alle lidstaten.<sup>2</sup> Een belangrijk onderdeel van de verordening is de mogelijkheid van een centrale toelating voor de hele unie. Daarbij kunnen fabrikanten in plaats van nationale toelatingen één Europese toelating aanvragen. Uitzonderingen op het niveau van de afzonderlijke lidstaten zijn bij unietoelatingen alleen nog mogelijk op grond van nationale specifieke omstandigheden, maar dat is een zware procedure.

## 1.2 Adviesaanvraag

Door de veranderde wetgeving neemt de bewegingsruimte voor een nationaal beleid af. Daarom hebben de beleidsverantwoordelijke bewindspersonen van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en van Infrastructuur en Milieu (IenM) op 4 februari 2015 de Gezondheidsraad om advies gevraagd. Ze willen van de raad weten of de aanbeveling uit 2001 om terughoudend te zijn bij het toevoegen van desinfectantia aan consumentenproducten nog van toepassing is in het licht van de huidige stand van wetenschap. Het vraagstuk van resistentieontwikkeling heeft hun bijzondere belangstelling. De bewindspersonen vragen of er aanwijzingen zijn voor een toename van de microbiële resistentie tegen desinfectantia door een stijgend gebruik van deze stoffen en of daar gezondheidsschade



uit kan voortvloeien. Ook willen ze graag weten of ook de resistentie tegen antibiotica toeneemt door het (toegenomen) gebruik van desinfectantia. De bewindspersonen suggereren het advies te verbreden tot andere toepassingen van desinfectantia dan het gebruik in producten voor consumenten. Mocht de conclusie van de raad luiden dat er nog steeds voldoende grond voor terughoudendheid is, dan vragen de bewindspersonen welke blootstellingsroutes, toepassingen en producten het meest bijdragen aan de ontwikkeling of instandhouding van de microbiële resistentie, of nationaal beleid nodig is, of zich dat ook moet uitstrekken tot toepassingen van desinfecterende stoffen door professionals en of dat beleid ook soortgelijke stoffen uit andere wettelijke kaders (cosmetica, detergenten) moet omvatten. Verder informeren de bewindspersonen naar een prioritering van denkbare Europese maatregelen, zoals methodieken of richtlijnen voor gebruik. Tot slot hopen ze dat het advies kan bijdragen aan de operationalisering van de eis in de Biocidenverordening dat biociden geen onaanvaardbare resistentie mogen veroorzaken bij te bestrijden organismen. De volledige adviesaanvraag is te vinden in bijlage A van dit advies.

### 1.3 Commissie en werkwijze

Op 21 januari 2015 heeft prof. dr. J.L. Severens, vicevoorzitter van de raad, de Commissie Desinfectantia geïnstalleerd. In de commissie zitten deskundigen uit meerdere, relevante vakgebieden, waarbij bewust is

gekozen voor deskundigen met uiteenlopende opvattingen over het te bestuderen vraagstuk. De samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B. ????

#### 1.3.1 Taakopvatting en afbakening

Zoals in de adviesaanvraag is geopperd, heeft de commissie zich niet beperkt tot toepassingen voor en door consumenten. Ook in andere maatschappelijke sectoren, waaronder het medisch domein, de agrarische sector, de levensmiddelenbranche en de waterbehandeling, worden aanzienlijke hoeveelheden desinfectantia gebruikt, veelal door professionals. Het gaat vaak om dezelfde antimicrobiële stoffen. Voor een adequate analyse van het resistentievraagstuk is het nodig om alle toepassingen zoveel mogelijk in samenhang te beschouwen.

De commissie heeft nog een tweede verbreding nodig geacht, die in feite ook in het advies uit 2001 plaatsvond. Of een middel als desinfectans geldt, hangt (althans binnen de Europese Unie) uitsluitend af van het doel waartoe het middel op de markt wordt gebracht: het bestrijden van bacteriën en virussen op oppervlakken. De chemische samenstelling doet er niet toe. Dezelfde of soortgelijke antibacteriële stoffen die de werkzame bestanddelen in desinfectantia vormen, worden ook voor andere doeleinden gebruikt, zoals het bestrijden van onaangename geuren (in cosmetica en producten voor persoonlijke verzorging), het voorkomen van bederf (conserveringsmiddelen in tal van producten) of ter voorkoming of bestrijding van infecties (in medische hulpmiddelen, zoals zilverkom-



pressen). Dergelijke toepassingen en producten vallen wettelijk niet onder de desinfectantia. Voor het resistentievraagstuk zijn ze echter wel relevant. Daarom heeft de commissie niet de desinfectantia zelf, maar de werkzame antibacteriële stoffen die erin zitten als uitgangspunt gekozen voor haar beschouwingen.

Gezien de omvang van haar taak, heeft de commissie zich wat de micro-organismen betreft uitsluitend gericht op bacteriën, omdat daar resistentie-ontwikkeling en hoge ziektelast hand in hand gaan. Virussen en schimmels blijven buiten beschouwing. Voor een breed overzicht van resistentieontwikkeling bij ziekteverwekkers en plaagorganismen onder invloed van de blootstelling aan biociden, verwijst de commissie naar een rapport van het RIVM.<sup>3</sup>

De commissie heeft haar beschouwingen beperkt tot de gezondheidskundige kant van het vraagstuk. Zij realiseert zich dat er ook ecologische, landbouwkundige en economische aspecten aan kleven die voor de besluitvorming van belang zijn.

### 1.3.2 Aanpak

In de Europese Unie waren op 1 januari 2016 desinfectiemiddelen op de markt op basis van in het totaal 127 werkzame, antibacteriële stoffen. Het voert te ver om deze allemaal tot in detail te bespreken. Voor de beantwoording van de vragen van de bewindspersonen acht de commissie dat ook niet nodig. Om de hoeveelheid te bestuderen literatuur te beperken, heeft ze zich hoofdzakelijk gebaseerd op een nadere analyse van de

resistentieontwikkeling bij vijf (groepen van) desinfectantia: chloorhexidine, quaternaire ammoniumverbindingen, triclosan, zilververbindingen en chloorafgevendende verbindingen. Deze *case studies* zijn opgenomen in het achtergronddocument *Resistentie door desinfectantia* bij dit advies.<sup>369</sup>

Samen vormen deze middelen een goede afspiegeling van de grote verscheidenheid aan chemische verbindingen die voor desinfectie worden gebruikt. Tevens doet deze selectie recht aan de omvang van het gebruik in belangrijke maatschappelijke sectoren. Tot slot is over de genoemde groepen relatief veel informatie beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur. Door de inperking wordt dan ook geen afbreuk gedaan aan de mogelijkheid om de vragen van de bewindspersonen te beantwoorden. Waar nodig betreft de commissie in de hoofdtekst ook andere middelen bij haar bespreking. Omdat het zoekprofiel 'disinfectant name AND resistance' per stof vele honderden artikelen opleverde (bijvoorbeeld 781 voor chloorhexidine), heeft de commissie zich vooral laten informeren door de vele reviews, editorials en opiniërende artikelen die de laatste jaren in gezaghebbende tijdschriften zijn verschenen. Waar zij dat nodig achtte, heeft de commissie publicaties van origineel onderzoek bestudeerd. Daarnaast heeft ze recente rapporten geraadpleegd van gezaghebbende organisaties, zoals het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). De commissie heeft zich nadrukkelijk tot taak gesteld om niet alleen in beeld te brengen wat wetenschappelijk gezien bekend is, maar ook waar kennishiaten en onzekerheden liggen. Ze heeft zelf geen



laboratorium-, praktijk- of veldonderzoek gedaan en evenmin metingen verricht.

Om te voorzien in de informatiebehoefte van alle maatschappelijke partijen die belang hebben bij het advies en om kennis te nemen van hun perspectieven en hun praktijkervaring heeft de commissie op 25 januari 2016 te Utrecht een hoorzitting gehouden. De namen van de deelnemers staan vermeld in bijlage C. Een van de secretarissen van de commissie heeft deelgenomen aan een studiedag over het professioneel gebruik van desinfectiemiddelen op 15 maart 2016 in Brussel, georganiseerd door de *International Association for Soap, Detergents and Maintenance Products* (A.I.S.E.).

Het conceptadvies is ter toetsing voorgelegd aan de Beraadsgroep Volksgezondheid en de Beraadsgroep Gezondheidszorg.

#### 1.4 Opzet van het advies

In hoofdstuk 2 beschrijft de commissie wat desinfectie met chemische stoffen inhoudt, welke stoffen ervoor worden gebruikt en hoe die werken. Daarbij gaat ze ook in op de verschillen tussen desinfectantia en antibiotica. Verder komen de wettelijke kaders aan de orde en bespreekt de commissie in welke sectoren de middelen worden toegepast en wat er bekend is over de omvang van het gebruik. Hoofdstuk 3 gaat over resistentie: wat houdt resistentie precies in, hoe ontstaat deze en welke gevolgen heeft het voor de gezondheid? Verder gaat de commissie in op

de vraag in hoeverre resistentie tegen desinfecterende middelen en resistentie tegen antibiotica elkaar kunnen beïnvloeden en op een eventuele voorspellende test om op voorhand vast te kunnen stellen in hoeverre een nieuw op de markt te brengen antimicrobieel middel resistentie zal veroorzaken. In hoofdstuk 4 bespreekt de commissie mogelijke andere bezwaren tegen de inzet van desinfecterende stoffen: de toxicologische risico's en andere nadelige gevolgen voor de gezondheid. Tot slot geeft de commissie in het slothoofdstuk antwoord op de vragen van de bewindspersonen.



# 02 desinfectie met chemische stoffen





In dit hoofdstuk bespreekt de commissie wat desinfectie inhoudt, welke chemische stoffen ervoor gebruikt kunnen worden en hoe die werken. Daarbij gaat de commissie ook in op verschillen tussen desinfectantia en antibiotica. Verder komt het gebruik van desinfectantia aan de orde: de wettelijke kaders, toepassing in diverse sectoren en wat er bekend is over de omvang van het gebruik.

## 2.1 Omschrijving van begrippen

Micro-organismen zijn alomtegenwoordig in onze omgeving. Ze maken deel uit van ecosystemen en levensgemeenschappen en vervullen functies die essentieel zijn voor de instandhouding daarvan. Vanuit hun natuurlijke omgeving komen micro-organismen ook terecht op of in voorwerpen en producten die de mens maakt. Onder sommige omstandigheden kunnen ze ziekte, bederf of hinder veroorzaken. Dan kan het nodig zijn om ze te bestrijden, bijvoorbeeld door desinfectie.

Volgens de definitie van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP) is desinfectie “de irreversibele inactivering van micro-organismen (vegetatieve bacteriën en/of schimmels en/of virussen en/of bacteriesporen) op levenloze oppervlakken, alsmede op intacte huid en slijmvliezen”.<sup>4</sup> Desinfectie is gericht op het minimaliseren van het risico van overdracht van micro-organismen, waarbij niet alle micro-organismen noodzakelijkerwijs worden geïnactiveerd.<sup>4</sup> Huid- of slijmvliesdesinfectie wordt ook wel aangeduid met antiseptis. Deze omschrijvingen zijn afkomstig uit het medisch domein. In

de levensmiddelenbranche geldt dat desinfectie het aantal micro-organismen moet terugbrengen tot een niveau dat de voedselveiligheid of de geschiktheid voor consumptie niet aantast.<sup>5</sup> Het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb) hanteert EU-breed geharmoniseerde minimale werkzaamheidseisen (pass criteria) voor toelating van desinfectantia tot de markt. Een desinfectans moet het aantal levensvatbare bacteriën op een te behandelen oppervlak binnen een vastgestelde tijd ten minste met een bepaalde factor kunnen reduceren. Deze factor varieert van  $10^3$  tot  $10^7$ , afhankelijk van het type product en het type test waaraan het onderworpen wordt.<sup>6</sup>

Een rigoureuzere aanpak voor de bestrijding van micro-organismen is sterilisatie. Dit houdt in dat ook de moeilijker te bestrijden bacterievormen worden gedood of geïnactiveerd (de kans op aanwezigheid van levende organismen per gesteriliseerde eenheid is kleiner dan 1 op  $10^{-6}$ ).<sup>4</sup> Een minder vergaande vorm van bescherming is reiniging. Doel hiervan is het verwijderen van vuil en organisch materiaal, om te voorkomen dat micro-organismen zich kunnen handhaven en vermeerderen en worden verspreid.<sup>4</sup> Reiniging zal in de regel ook leiden tot een reductie in het aantal aanwezige micro-organismen. Een laatste proces dat verwant is aan desinfectie is conservering. Conservering wordt toegepast in situaties waarin uitgroei van micro-organismen moet worden voorkomen, omdat deze een besmettingsrisico inhoudt.<sup>4</sup> Behalve het voorkomen van besmetting, is ook tegengaan van bederf van het product door micro-organismen of ongewenste chemische reacties een belangrijk oogmerk van conserve-



ring.

Desinfectie kan onder meer worden uitgevoerd met heet water, stoom of met chemische stoffen. Chemische producten die daartoe worden gebruikt, duidt men aan als desinfectiemiddelen of desinfectantia (enkelvoud desinfectans). Doorgaans gaat het om mengsels van meerdere chemicaliën, namelijk één of enkele werkzame ingrediënten (de stoffen die de micro-organismen inactiveren of doden) en één of meer hulpstoffen (oplosmiddelen, dragers, stabilisatoren, opnamebevorderaars, werkingversterkers). Gemakshalve worden de werkzame ingrediënten doorgaans zelf ook aangeduid als desinfectans. De commissie doet dat ook.

Hoewel het onderscheid niet altijd even scherp is, verschillen desinfectantia op een aantal punten van een andere bekende groep antimicrobiële stoffen, de antibiotica.<sup>7-9</sup> Antibiotica zijn organische verbindingen die doorgaans door micro-organismen zelf worden geproduceerd of die afgeleid zijn van door micro-organismen geproduceerde verbindingen. Desinfectantia zijn synthetische organische verbindingen, eenvoudige anorganische verbindingen of zuivere scheikundige elementen. Antibiotica zijn uitsluitend werkzaam tegen prokaryote cellen (cellen zonder celkern, in het bijzonder de bacteriële cel). Desinfectantia zijn minder selectief en werken ook tegen eukaryote cellen (cellen met een kern, dat wil zeggen die van schimmels, planten en dieren, inclusief de mens). Antibiotica zijn bij grote verdunning werkzaam, desinfectantia bij veel hogere concentraties. Antibiotica moeten hun taak doorgaans volbrengen binnen een tijdsbestek van enkele dagen, soms langer. Desinfectantia daarentegen

krijgen meestal slechts enkele minuten de tijd. Tot slot is het werkingsmechanisme van antibiotica heel specifiek: ze grijpen aan op één bepaald proces of één bepaalde structuur op of in de cel, waarvan ze de functie verstoren. Desinfectantia grijpen aan op meerdere structuren op of in de cel. Het feit dat antibiotica bij lage concentraties effectief zijn tegen bacteriële cellen en juist niet tegen eukaryotische cellen, maakt deze middelen bij uitstek geschikt voor de bestrijding van bacteriën op en vooral in het lichaam van mens en dier. Ze krijgen daarbij steun van het immuunsysteem van de gastheer. Desinfectantia zijn in werkzame concentraties doorgaans te toxisch voor inwendig gebruik.

## 2.2 Stoffen en werkingsmechanismen

In de Europese Unie zijn desinfectiemiddelen op de markt op basis van 127 werkzame antimicrobiële stoffen (stand op 1 januari 2016). In tabel 1 presenteert de commissie een overzicht van de belangrijkste groepen van desinfectantia met per groep enkele veelgebruikte vertegenwoordigers, hun werkingsmechanismen en hun toepassingen. De indeling is gebaseerd op de chemische verwantschap van de stoffen. Het werkingsmechanisme van een desinfectans verschilt per middel<sup>10-21</sup> en is concentratieafhankelijk<sup>13,19,20</sup>. In de praktijk worden desinfectantia doorgaans in hoge concentraties gebruikt (grammen/L) en hebben ze een brede, weinig specifieke werking. Als een middel op huid- of slijmvliezen wordt toegepast (antiseptis), zal de toxiciteit van het middel grenzen stellen aan de



hoogte van de gebruikconcentratie. Als het middel op levenloze oppervlakken wordt toegepast, wordt de gebruikconcentratie naar boven toe alleen begrensd door de oplosbaarheid, de kosten en eventuele corrosieve eigenschappen.<sup>8</sup> Voor conserveringsdoeleinden worden meestal lagere concentraties toegepast dan voor desinfectie.<sup>13,22</sup> Kwaliteitseisen die gelden voor een product stellen in het algemeen grenzen aan de hoeveelheid conserveringsmiddel die eraan kan worden toegevoegd. Vaak kan dezelfde chemische stof gebruikt worden voor verschillende doeleinden, waarbij de gebruikte concentratie het belangrijkste verschil vormt. Chloorhexidine bijvoorbeeld, wordt als desinfectans gebruikt in concentraties van 0,5-4 procent (5-40 g/L), als antisepticum in concentraties van 0,02-4 procent (0,2-40 g/L) en als conserveringsmiddel in concentraties van 0,0025-0,01 procent (25-100 mg/L).<sup>23</sup> De effectiviteit van een antimicrobiële stof is in de eerste plaats afhankelijk van de aard, de aantallen en de verschijningsvorm van het micro-organisme dat moet worden bestreden.<sup>23</sup> Door de hoge gebruikconcentraties en de vele aangrijpingspunten zijn desinfectantia werkzaam tegen een breed scala aan micro-organismen. Niettemin zijn sommige middelen effectiever tegen de ene groep van micro-organismen en andere werkzaam tegen de andere.

**Tabel 1.** Desinfecterende stoffen, hun werking en hun toepassingen<sup>12,19</sup>; de stoffen die de commissie uitvoeriger bestuurd heeft in de case studies zijn vetgedrukt weergegeven.

stofgroep	stof	werkingsmechanisme	toepassing
alcoholen	ethanol	denaturatie van eiwitten in cytoplasma en membraan	antiseptis, desinfectie, conservering
aldehyden	isopropanol glutaaraldehyde formaldehyde	alkylering van aminogroepen in eiwitten en nucleïnezuren	desinfectie, sterilisatie, conservering
aniliden	o-ftaalaldehyde (OPA) triclocarban	remt vetzuursynthese, in hoge concentraties ook membraanschade	antiseptis, deodorant
biguaniden	<b>chloorhexidine</b> alexidine	binding aan fosfaatgroepen en vetzuurketens van fosfolipiden	antiseptis, antitandplakmiddel, conservering, desinfectie
bisfenolen	polymerische biguaniden <b>triclosan</b>	van de celmembranen remt enzym in vetzuursynthese, bij hoge concentratie niet specifieke	antiseptis, antitandplakmiddel, deodorant, conservering
	hexachlorofeen	membraanschade, remming electronentransportketen in membraan	
diamidinen	propamidine dibromopropamidine	membraanschade, lekkage van aminozuren	antiseptis, conservering
halogeenvrijgevende verbindingen	<b>chloorverbindingen</b> jodiumverbindingen	oxidatie van thiolgroepen, halogenering van aromatische aminozuren in eiwitten	desinfectie, reiniging, antiseptis
halofenolen	chloroxylenol (PCMX)	vermoedelijk membraanschade	antiseptis, desinfectie, conservering
zware metalen	<b>zilververbindingen</b> kwikverbindingen koperverbindingen zinkverbindingen	interactie met thiolgroepen van eiwitten	antiseptis, conservering, desinfectie
peroxiden	waterstofperoxide ozon	oxidatie van thiolgroepen en dubbele bindingen	desinfectie, sterilisatie, antiseptis
fenolen en cresolen	perazijnzuur fenol	denaturatie van eiwitten in cytoplasma en membraan	desinfectie, conservering
quaternaire ammonium-verbindingen	cresol <b>cetrimoniumchloride</b> <b>benzalkoniumchloride</b> <b>cetylpyridiniumchloride</b>	binding aan fosfaatgroepen en vetzuurketens van fosfolipiden	desinfectie, antiseptis, conservering, reiniging, deodorant
gasvormige stoffen	ethyleenoxide formaldehyde	van de celmembranen alkylering van aminogroepen in eiwitten en nucleïnezuren	sterilisatie, desinfectie



De effectiviteit van desinfectantia hangt ook af van andere factoren.<sup>23</sup> De belangrijkste daarvan zijn de concentratie van het gebruikte middel en de inwerk- of contacttijd. Deze staan in het gebruiksvorschrift dat door de fabrikant bij het desinfectiemiddel wordt verstrekt. Te korte inwerktijden of te sterke verdunning zijn veel voorkomende oorzaken van een niet geslaagde desinfectie. Daarnaast zijn ook externe omstandigheden van invloed, zoals de temperatuur, de zuurgraad, de hardheid van water en vooral de aanwezigheid van organisch materiaal. Door contact met dat materiaal kan de effectieve concentratie werkzame stof drastisch afnemen. Sommige desinfectiemiddelen zijn daar bijzonder gevoelig voor. Daarom wordt geadviseerd om desinfectie altijd vooraf te laten gaan door een reiniging. Bijkomend voordeel is dat een deel van de micro-organismen al bij de reiniging wordt verwijderd.

Sommige desinfectantia, zoals bepaalde quaternaire ammoniumverbindingen, chloorhexidine, triclosan en zware metalen laten resten (residuen) na op het behandelde oppervlak en hebben een langdurige antimicrobiële werking. Andere middelen, zoals alcoholen, chloorverbindingen en ozon, daarentegen vervluchtigen of desintegreren snel. Hun antimicrobieel effect is bijgevolg van korte duur.

## 2.3 Huidig gebruik van desinfectantia

### 2.3.1 Wettelijke kaders

In Nederland zijn honderden chemische producten op de markt met een

desinfecterende werking. Afhankelijk van de beoogde toepassing en de claim van de fabrikant vallen ze onder verschillende wettelijke regimes. De meeste desinfectiemiddelen ressorteren onder de Biocidenverordening. Op 1 januari 2016 waren er in Nederland 760 verschillende desinfectiemiddelen als biocide op de markt op basis van 45 werkzame antimicrobiële stoffen. Op grond van de aard van hun toepassing zijn deze middelen onder te verdelen in vijf producttypen:

- PT01: producten voor menselijke hygiëne
- PT02: desinfecteermiddelen die niet rechtstreeks op mens of dier worden gebruikt, maar zijn bedoeld voor desinfectie van oppervlakken, materialen, uitrusting, meubilair, zwem- en afvalwater
- PT03: producten voor dierhygiëne
- PT04: producten voor desinfectie van uitrusting, houders, eet- en drinkgerei, oppervlakken of pijpleidingen voor de productie, het vervoer, de opslag of consumptie van voedingsmiddelen of diervoeders
- PT05: producten voor desinfecteren van drinkwater.

Daarnaast zijn er ook desinfectiemiddelen die onder de (dier)geneesmiddelenwet vallen. Dat geldt voor desinfectiemiddelen die worden aangebracht op de niet-intacte huid (wonddesinfectie) of op huid die aansluitend wordt geopend (voor een operatie of de plaatsing van piercings of tatoeages).<sup>24</sup> Andere, zoals desinfectiemiddelhoudend wondverband, vallen onder de wetgeving voor medische hulpmiddelen. Dat geldt ook voor middelen die bestemd zijn voor gebruik in endoscoopdesinfectors.<sup>25</sup> Op



producten met antimicrobiële eigenschappen die niet zo zeer een medisch als wel een cosmetisch doel dienen, zoals (sommige) deodorants, tandpasta's en mondwater, is de cosmeticawetgeving van toepassing. Bij antimicrobiële, zeephoudende middelen waar (hygiënische) reiniging voorop staat, kan wetgeving op het gebied van detergents van kracht zijn.

Afhankelijk van het wettelijk kader dat van toepassing is, moeten middelen al of niet een toelatingsprocedure doorlopen voor ze op de markt mogen worden gebracht en worden verschillende eisen gesteld aan de onderbouwing van de werkzaamheid van het product en de veiligheid voor mens en milieu. De afgrenzing tussen de diverse wettelijke regimes is niet scherp. Daarom zijn er diverse handleidingen verschenen waarmee te is bepalen onder welk regime een bepaald product moet vallen en aan welke eisen het dus moet voldoen.<sup>24,26,27</sup> Om een indruk te geven van de enorme verscheidenheid aan toepassingen van desinfectantia gaat de commissie in de volgende paragrafen kort in op het gebruik van desinfectantia in enkele belangrijke maatschappelijke sectoren. Ze maakt daarbij onderscheid tussen professioneel en particulier gebruik.

### 2.3.2 Beroepsmatig gebruik in diverse sectoren

#### Medische sector (biociden PT01 en PT02, geneesmiddelen, medische hulpmiddelen)

In het ziekenhuis komen patiënten met (besmettelijke) infectieziekten en

patiënten met een door verwondingen, ziekte of behandeling verminderde afweer bij elkaar. Ook worden er invasieve handelingen verricht. Het gevaar van ziekenhuisinfecties ligt daarom altijd op de loer. In 2015 had 4,6 procent van de Nederlandse ziekenhuispatiënten een of meer zorggerelateerde infecties.<sup>28</sup> Het hygiënebeleid in ziekenhuizen is er dan ook op gericht het infectierisico zo laag mogelijk te houden. Cruciale maatregelen in dit verband zijn de isolatie van patienten met besmettelijke ziekten of multiresistente pathogenen, desinfectie van de huid van patienten vóór invasieve ingrepen, handhygiëne bij het medisch personeel en reiniging, desinfectie of sterilisatie van medische apparatuur en oppervlakken in de ziekenhuisomgeving.<sup>29</sup> De WIP<sup>a</sup> heeft een groot aantal richtlijnen opgesteld voor ziekenhuizen, verpleeghuizen, revalidatiecentra en de thuiszorg, waarin nauwkeurig wordt beschreven welke hygiënemaatregelen in een bepaalde situatie te treffen zijn en hoe ze moeten worden uitgevoerd. Ze worden geregeld aangepast als nieuwe wetenschappelijke inzichten daartoe aanleiding geven. Artsen-microbioloog en deskundigen infectiepreventie geven het hygiënebeleid vorm, zien toe op een goede uitvoering en doen onderzoek en treffen maatregelen in geval van uitbraken van infecties. De Inspectie Gezondheidszorg oefent toezicht uit. Onlangs stelde deze instantie vast dat de infectiepreventie in ziekenhuizen verbetering behoeft.<sup>30</sup>

<sup>a</sup> [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep\\_Infectie\\_Preventie\\_WIP](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/W/Werkgroep_Infectie_Preventie_WIP).





Het terrein van de hygiëne in de gezondheidszorg vormt een actief onderzoeksgebied: voortdurend wordt gezocht naar nieuwe manieren om het risico op ziekenhuisinfecties verder terug te dringen. Daarbij gaat het zowel om technische ontwikkelingen als om nieuwe procedures. Zo wordt veel geëxperimenteerd met oppervlakken en materialen op of in kamers, meubilair, instrumenten en textiel die door coating of impregnatie met desinfectantia (onder andere metalen als zilver, koper en titaniumoxide, triclosan) zelf-desinfecterend zijn gemaakt.<sup>31,32</sup> Een specifiek voorbeeld vormt hechtmateriaal met een antimicrobiële coating om het risico op infectie van een gehechte wond te verminderen.<sup>33</sup> Vernieuwingen van meer procedurele aard betreffen onder meer het dagelijks wassen van patiënten op intensivecareafdelingen met chloorhexidine<sup>34,35</sup> en de desinfectie van niet-kritische oppervlakken (zoals wanden, vloeren, instrumentenpanelen) waarmee de patiënt zelf niet in aanraking komt<sup>36,37</sup>. Voor veel van deze vernieuwingen geldt dat hun effectiviteit in het verminderen van ziekenhuisinfecties nog nader onderzocht moet worden voor ze ingang kunnen vinden in de praktijk. Andere zijn op kleinere of grotere schaal al in gevoerd in de praktijk, hoewel hun effectiviteit of balans tussen kosten en baten nog onderwerp is van wetenschappelijk debat.

### **Agrarische sector (PT03 en diergeneesmiddelen) en de levensmiddelensector (PT04)**

Goede reiniging en desinfectie zijn ook in de agrarische sector van groot belang. Dat geldt in het bijzonder in de dierhouderij.<sup>38</sup> Een goede hygiëne

dient in de eerste plaats de gezondheid en het welzijn van de dieren, maar is indirect ook van betekenis voor de gezondheid van de mens, omdat ze het risico op uitbraken van zoönosen en voedselvergiftigingen door bijvoorbeeld *Salmonella enteritidis* of *Campylobacter* verkleint. De praktijken verschillen sterk per deelsector. Toepassingen van desinfectantia kunnen te maken hebben met de reiniging en desinfectie van stallen, vooral bij de wisseling van koppels. Desinfectiemiddelen worden ook ingezet om de verspreiding van infectieziekten te voorkomen. Voorbeelden zijn de ontsmetting van veetransportwagens en bakken met desinfectiemiddel voor de ontsmetting van laarzen bij de staldeur. Desinfectiemiddelen kunnen ook op de dieren zelf worden toegepast. Dat kan preventief gebeuren, bijvoorbeeld op de uiers van melkvee vóór het melken om besmetting van de melk met bacteriën uit mest te voorkomen of erna om de melkgangen te beschermen tegen binnendringende ziekteverwekkers. Middelen die curatief worden ingezet, bijvoorbeeld ter behandeling van uierontsteking of klauwaandoeningen, vallen onder de diergeneesmiddelenwet. In slachthuizen vinden dagelijks en uitgebreid reiniging en desinfectie plaats.

Desinfectiemiddelen worden op kleinere schaal ook in andere deelsectoren ingezet. In de teelt van kiemgroenten, zoals taugé, alfalfa en tuinkers, bijvoorbeeld vindt decontaminatie plaats van het uitgangsmateriaal, omdat de teeltomstandigheden bevorderlijk zijn voor de groei van bacteriën die gemakkelijk tot voedselinfecties kunnen leiden door onder meer salmonella- of colibacteriën.<sup>39</sup> Andere sectoren waarin wordt gedesinfecte-





teerd, zijn de champignonteelt en de viskwekerij.

Reiniging en desinfectie zijn ook uitermate belangrijk in de levensmiddelenindustrie om de kwaliteit van het product te bewaken, de houdbaarheid te vergroten en om de voedselveiligheid te kunnen garanderen. Een grote verscheidenheid aan reinigings- en desinfectiemiddelen wordt dagelijks ingezet voor de ontsmetting van oppervlakken en leidingen die tijdens de productie, transport en opslag met levensmiddelen en drank in contact komen. Vooral in grote bedrijven zijn reinigings- en desinfectiestappen en kwaliteitsbewaking volledig ingebouwd in het productieproces.

De productie van voedingsmiddelen moet voldoen aan de eisen van de Warenwet en die schrijft voor dat de producent de veiligheid van zijn producten moet waarborgen. Daartoe dient hij een zogenoemde Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) procedure te implementeren. Dat gebeurt veelal door de opstelling en toepassing van sector- of branchespecifieke hygiënecodes die voorschrijven welke hygiënemaatregelen waar, wanneer en op welke wijze te treffen zijn. Dat omvat ook de inzet van chemische desinfectiemiddelen.

In grote levensmiddelenbedrijven worden reiniging en desinfectie vaak uitbesteed aan daartoe gespecialiseerde bedrijven. In kleinere bedrijven en in de primaire productiesector is de kennis vermoedelijk beperkter. Daarbij komt dat het ontwerp van stallen en veetransportwagens alsmede de aanwezigheid van veel organisch materiaal een goede reiniging en desinfectie in de weg staan. Toezichthouder voor de voedselveiligheid is de Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA).

### **Andere sectoren (PT02, PT05, PT11, PT12)**

Professionele reiniging en desinfectie vinden uitvoerig plaats in tal van andere maatschappelijke sectoren. Een van de belangrijkste is die van de waterbehandeling. Daartoe behoren de desinfectie van zwembadwater (PT02), koelwater (PT11) en afvalwater. Vroeger werd in ons land gebruik gemaakt van chloor voor de primaire desinfectie van drinkwater (PT05), maar die vorm van desinfectie is in 2005 beëindigd vanwege de vorming van voor de gezondheid schadelijke nevenproducten.<sup>40</sup> Ook in de sport- en recreatiesector, de horeca en de kinderopvang vindt regelmatig desinfectie plaats, ook hier veelvuldig volgens sectorspecifieke hygiënecodes.

### **2.3.3 Particulier gebruik in huishouden en bij persoonlijke verzorging (PT01, PT02, (dier)geneesmiddelen, cosmetica)**

Een goede hygiëne in het huishouden en vooral bij de bereiding van voedsel, is van groot belang ter voorkoming van infectieziekten.<sup>41</sup> Naast water en gewone zeep, staan de consument ook tal van producten ter beschikking die door toevoeging van desinfecterende stoffen een antibacteriele werking hebben. Het gaat daarbij onder meer om handzeep, handalcohol, reinigingsdoekjes en schoonmaakmiddelen. Volgens de fabrikanten bieden ze de gebruiker een extra veiligheidsmarge. Het gebruik van dergelijke producten is controversieel. In 2001 schreef de Gezondheidsraad dat er geen bewijs was dat het gebruik van dergelijke producten (zonder medische indicatie) door particulieren een extra bijdrage levert aan een vermindering van de ziektelast door infectieziekten



ten opzichte van een goede hygiëne met water en zeep.<sup>1</sup> De commissie meent dat recenter onderzoek dat beeld niet heeft gewijzigd. Weliswaar is uit een latere meta-analyse gebleken dat antibacteriële handzeep een iets sterkere reductie (0,5 log) van het aantal bacteriën op besmette handen kan bewerkstelligen dan gewone zeep<sup>42</sup>, maar of gebruik van antibacteriële handzeep of -gel thuis, op school of op het werk ook tot gezondheidkundige baten leidt, daarvoor ontbreekt wetenschappelijk bewijs.<sup>41,43-54</sup>

Mede daarom heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration onlangs de toelating tot de markt van een aantal antibacteriële zeepproducten voor de consument beëindigd.<sup>55</sup> Gebruik van alcoholhoudende handgel wordt aanbevolen in situaties waarin water en ‘gewone’ zeep niet beschikbaar zijn, bijvoorbeeld op vakantie.<sup>a</sup> In geval van medische indicaties – er is dan sprake van een verhoogd risico op infecties – is het gebruik van antibacteriële producten thuis wel nuttig, maar alleen in overleg met en na instructie door een arts of andere deskundige. Dat kan bijvoorbeeld het geval zijn bij de bestrijding van MRSA<sup>56</sup> of het norovirus<sup>57</sup> of bij hemo- of peritoneaaldialyse thuis<sup>58</sup>.

Het bewijs dat gebruik van antimicrobiële stoffen in tandpasta gezondheidswinst oplevert, lijkt sterker. Triclosan in tandpasta vermindert de hoeveelheid tandplak, tandvleesontsteking, tandvleesbloeding en caries van de tandkroon met enkele tot enkele tientallen procenten.<sup>59</sup> Ook mondwater met desinfecterende stoffen (vooral met chloorhexidine) blijkt effec-

tief te zijn tegen tandplak en tandvleesontstekingen.<sup>60</sup> Tegenover deze gezondheidswinst staan echter ook gezondheidkundige risico's (zie hoofdstuk 4).

Door particulieren worden desinfectantia ook gebruikt om situaties te behandelen die als hinderlijk worden ervaren. Voorbeelden zijn desinfectantia voor het bestrijden van groene aanslag (algen), schimmelplekken op vochtige muren en stank van airco's van auto's.

Daarnaast zijn er grote aantallen, zeer uiteenlopende producten voor consumenten op de markt waaraan antimicrobiële stoffen (vaak zilver of triclosan) zijn toegevoegd.<sup>61,62</sup> Het betreft onder meer textiel, bouwmaterialen, keukengerei, badkameraccessoires, schoonmaakgerei, kantoorartikelen en artikelen voor de verzorging van baby's en jonge kinderen. Producenten en importeurs benadrukken hun positieve effect op de hygiëne en hun bijdrage aan het voorkomen van ziekte. Hun werkzaamheid is echter beperkt onderzocht, laat staan hun bijdrage aan een vermindering van de ziektelast door infecties. Onderzoek naar het nut van met desinfectantia behandelde artikelen en oppervlakken bij de voedselbereiding heeft geen gezondheidkundige voordelen aan het licht gebracht.<sup>63-65</sup> Producten kunnen ook antimicrobiële stoffen bevatten om het ontstaan van hinderlijke geuren tegen te gaan. Het gaat daarbij zowel om producten voor persoonlijke verzorging (deodorants, wasgels) als om textiel (bijvoorbeeld sokken met zilver).

<sup>a</sup> Zie bijvoorbeeld de Amerikaanse CDC: <http://www.cdc.gov/handwashing/when-how-handwashing.html>



Tot slot bevatten veel consumentenproducten, zoals cosmetica, lage concentraties antimicrobiële stoffen om het product zelf voor bederf te behoeden.

## 2.4 Omvang van het gebruik en trends in de tijd

### 2.4.1 Omvang van het gebruik

Gegevens over de omvang van het gebruik van desinfectiemiddelen zijn uiterst schaars.<sup>38</sup> Over het gebruik in eigen land heeft de commissie nauwelijks bruikbare gegevens kunnen vinden. In 1998 is het gebruik van desinfectantia in Nederlandse ziekenhuizen geschat.<sup>66</sup> De verbruikscijfers lagen tussen de 12 ton per jaar voor het middel Sekusept en 165 ton per jaar voor chloorbleekloog. De combinatie van chloorhexidine en cetrimide kwam uit op 16 ton per jaar. Onduidelijk is echter of de cijfers betrekking hebben op het geformuleerde product of op de werkzame stoffen. Het gebruik van desinfectiemiddelen in de levensmiddelenindustrie werd destijds geschat op 14.000 ton werkzame stof per jaar (van Haelst 1996; aangehaald in<sup>66</sup>).

In enkele van de ons omringende landen is meer informatie beschikbaar over de omvang van het gebruik, vooral in België. Daar moeten toelatinghouders van biociden sinds 2010 jaarlijks opgeven hoeveel ze van elk biocide op de markt hebben gebracht. In 2011 werd ruim 10.000 ton werkzame stoffen op de markt gebracht.<sup>67</sup> Daarvan was circa 6.000 ton verwerkt in desinfectiemiddelen. De grootste hoeveelheden werden

gebruikt in PT02 (niet-levende oppervlakken en waterbehandeling) en PT04 (levensmiddelen). De werkzame stoffen die verantwoordelijk zijn voor het grootste gebruik zijn hypochloriet en waterstofperoxide. In de hele Europese Unie bedroeg de totale jaarlijkse productie en import van biociden rond de eeuwwisseling circa 400.000 ton werkzame stoffen, waarvan bijna tweederde deel desinfectantia.<sup>68</sup>

Voor bovenstaande cijfers geldt, dat er niet de verbruikscijfers in verdisconteerd zijn van antimicrobiële stoffen uit producten die onder andere wettelijke regimes vallen, de geneesmiddelen, diergeneesmiddelen, medische hulpmiddelen, cosmetica, detergenten en voedseladditieven. De commissie heeft geen overzicht van de hoeveelheden werkzame antimicrobiële stoffen in deze producten, maar duidelijk is wel dat het bij sommige stoffen om grotere hoeveelheden gaat dan die in biociden zitten. Zo wordt er in Europa jaarlijks circa 350 ton triclosan toegepast, onder meer in cosmetica en producten voor persoonlijke verzorging.<sup>69</sup>

### 2.4.2 Trends in de tijd

In Europa vertegenwoordigt de biocidenmarkt ongeveer een waarde van 10-11 miljard euro. De afgelopen vijftien jaar is deze met vier tot vijf procent per jaar gegroeid.<sup>a</sup> Verwacht wordt dat wereldwijd de markt voor biociden en desinfectantia de komende jaren met ruim tien procent per jaar zal groeien. Deze cijfers zijn vooral gebaseerd op de verwachte groei

<sup>a</sup> <http://www.pan-europe.info/campaigns/biocides> (geraadpleegd 5-10-2015).



in Zuidoost-Azië en China. Voor Europa en de Verenigde Staten wordt een groei van een à twee procent voorzien.<sup>a</sup>

De trends van individuele antimicrobiële stoffen en toepassingen kunnen sterk van dit algemene beeld afwijken. Zo is het aantal patent publicaties op gebied van nanozilver in consumentenproducten gestegen van een à twee per jaar in de jaren 80 tot 162 in 2010.<sup>370</sup> Volgens het RIVM is tussen 2006 en 2008 het aantal consumentenproducten met nanozilver gestegen van 47 naar 235.<sup>371</sup>

## 2.5 Conclusies

Desinfectantia zijn vaak van grote betekenis, zeker in gezondheidszorg, levensmiddelensector en de agrarische sector. De werkzaamheid van desinfectantia staat vaak buiten kijf, maar er zijn toepassingen waarvoor de effectiviteit in de praktijk onderwerp van wetenschappelijk debat is, zoals het dagelijks wassen van patiënten met chloorhexidine op de intensivecareafdelingen van ziekenhuizen of routinematige desinfectie van vloeren, muren en plafonds in ziekenhuizen. De gezondheidkundige betekenis van toepassingen in producten voor consumenten is nauwelijks onderzocht en doorgaans niet aangetoond. De gebruikte hoeveelheden desinfectantia zijn niet precies bekend, maar ze liggen op gewichtsbasis minstens tien keer hoger dan die van antibiotica.

<sup>a</sup> <http://www.european-coatings.com/Markets-companies/Raw-materials-market/Study-analysis-emerging-markets-and-opportunities-of-specialty-biocides> (geraadpleegd 5-10-2015).



# 03 resistentie tegen desinfectantia



Resistentie tegen antibiotica wordt tegenwoordig gezien als één van de grootste bedreigingen voor de volksgezondheid.<sup>70,71</sup> Deskundigen achten het gevaar reëel dat antibiotica als geneesmiddelen (grotendeels) verloren gaan en de geneeskunde de facto terugkeert naar de tijd dat er nog geen antibiotica waren.<sup>72-80</sup> Dat zou niet alleen ernstige gevolgen hebben voor de behandeling van infecties, maar ook voor allerlei veel voorkomende medische ingrepen, die vanwege het infectiegevaar alleen maar veilig plaats kunnen vinden dank zij de profylactische inzet van antibiotica.<sup>70,81</sup> In dit hoofdstuk gaat de commissie in op de vraag in hoeverre het probleem van resistentie ook speelt bij desinfectantia. Ze bespreekt eerst wat resistentie inhoudt, hoe deze ontstaat en hoe resistentie zich verspreidt.

Daarna volgen de omvang en de gezondheidskundige betekenis van het verschijnsel en de interactie met resistentie tegen antibiotica. Tot slot gaat de commissie in op een eventuele test waarmee beoordeeld kan worden in hoeverre een nieuw desinfecterend middel bijdraagt aan resistentieontwikkeling.

### 3.1 Wat is resistentie?

#### 3.1.1 Klinische definitie bij antibiotica

Bij antibiotica wordt meestal een klinische definitie van ‘resistentie’ gebruikt. Een bacteriestam is resistent tegen een bepaald antibioticum, als die stam niet meer wordt gedood of in zijn groei wordt geremd door concentraties van het antibioticum die in de medisch/veterinaire praktijk

haalbaar zijn op de plaats in het lichaam waar een infectie met die bacteriën is gelokaliseerd. Van elke van een patiënt geïsoleerde bacteriestam wordt bepaald wat de minimale remmende concentratie (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) van het betreffende antibioticum is, dat wil zeggen de laagste concentratie die de groei van de bacteriestam nog kan remmen. Deze MIC wordt vergeleken met in internationaal verband vastgestelde referentiewaarden, de zogenoemde breekpuntconcentraties. Bacteriestammen met een MIC boven het hoogste breekpunt worden als klinisch resistent beschouwd. Zelfs door maximaal te doseren wordt de benodigde concentratie in de infectiehaard dan niet bereikt.

#### 3.1.2 Bredere definitie bij desinfectantia

Deze klinische definitie van resistentie is voor desinfectantia niet goed bruikbaar. Voor deze groep van stoffen zijn namelijk geen breekpuntconcentraties vastgesteld die correleren met de uitkomst van de behandeling in de praktijk. Dit heeft tot gevolg dat wetenschappers en professionals bij desinfectantia de term ‘resistentie’ in wisselende betekenissen hanteren.<sup>82</sup> Soms wordt de term gebruikt om aan te duiden dat gangbare gebruikconcentraties van een desinfectans niet in staat zijn om het aantal bacteriën van de onderzochte stam in een standaard testopstelling voldoende snel te reduceren (bijvoorbeeld met een factor 100.000 binnen vijf minuten). Soms wordt de term gebruikt voor bacteriestammen die een hogere MIC of MBC (*Minimum Bactericidal Concentration*, de concentratie die minimaal nodig is om een bacteriestam te doden) hebben voor een





bepaald desinfectans dan de meeste (bijvoorbeeld 95 procent) andere onderzochte stammen van dezelfde bacteriesoort. Tot slot wordt de term geregeld gebruikt voor een bacteriestam die door verwerving van een nieuwe genetische eigenschap een hogere MIC of MBC heeft voor een bepaald desinfectans dan de moederstam.

De commissie hanteert de term resistentie in de betekenis van ‘een verminderde gevoeligheid’. Daarmee omvat ze alle drie de bovenstaande definities. Op deze wijze gedefinieerd is resistentie geen absoluut, maar een relatief begrip; het geeft slechts aan dat een bacteriestam minder gevoelig is dan een andere of dat hij door een verandering minder gevoelig is geworden dan hij daarvoor was. In de praktijk zal zo’n bacteriestam pas bij hogere blootstellingsniveaus of na langere inwerktijden groeiremming en sterfte laten zien. Een voordeel van deze definitie is dat zij ook kleine, graduele en trendmatige veranderingen in gevoeligheid afdekt, die de opmaat kunnen vormen voor hogere resistentieniveaus in de toekomst. De commissie realiseert zich dat, aldus gedefinieerd, niet alle waargenomen resistenties tegen desinfectantia direct te vertalen zijn naar beperking van de werkzaamheid van deze middelen in de dagelijkse praktijk. Dat is bij de klinische definitie die voor resistentie tegen antibiotica wordt gehanteerd wel het geval.

## 3.2 Hoe ontstaat resistentie?

### 3.2.1 Mechanismen

In grote lijnen zijn er vier mechanismen waarmee bacteriën hun gevoeligheid voor antimicrobiële middelen kunnen verminderen:

- verminderen van de doorlaatbaarheid van de celwand (celwandpermeabiliteit), waardoor de antimicrobiële middelen minder goed de bacteriecel kunnen binnendringen
- binnengedrongen antimicrobiële middelen de cel uit pompen (met zogenoemde effluxpompen) voordat ze schade kunnen aanrichten
- aangrijpingspunten voor de antimicrobiële middelen minder gevoelig maken door deze van structuur te veranderen, door ze door alternatieven te vervangen of door ze in overmaat te produceren
- productie van enzymen die antimicrobiële middelen afbreken of zodanig modificeren dat hun werkzaamheid verloren gaat.

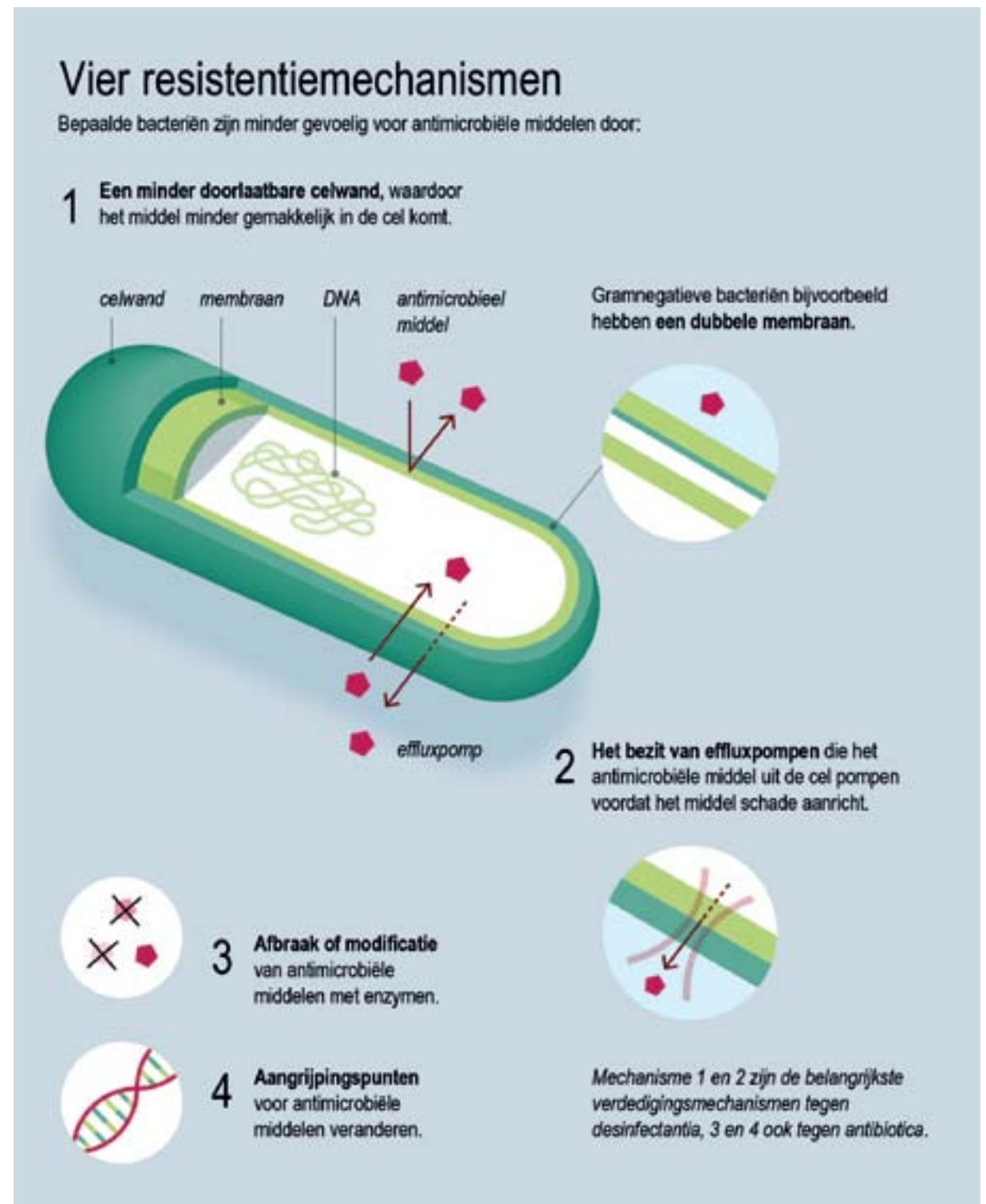
Bij resistentie tegen antibiotica spelen alle vier de mechanismen een rol, waarbij vooral het veranderen van aangrijpingspunten en de afbraak of modificatie van antibiotica tot hoge niveaus van resistentie kunnen leiden. De genetische informatie voor deze resistentiemechanismen is van oudsher al aanwezig binnen populaties micro-organismen; antibiotica en resistentie tegen antibiotica zijn natuurlijke fenomenen die een rol spelen in de ecologie van microbiële populaties. Anders dan antibiotica hebben desinfectantia, althans bij hogere concentraties, niet één specifiek aangrij-



pingspunt in of op de cel, maar vele.<sup>8,19,20,83</sup> Modificatie van aangrijpingspunten is daarom in de meeste gevallen geen haalbare optie voor bacteriën.<sup>84</sup> Ook afbraak of inactivering van het desinfectans zal doorgaans van ondergeschikt belang zijn bij de hoge gebruikconcentraties.<sup>14,84</sup> Daarom vormen afscherming van de cel met een moeilijk doordringbare celwand en effluxpompen de twee belangrijkste verdedigingsmechanismen van bacteriën tegen desinfectantia.<sup>85</sup>

### 3.2.2 Hoe komen bacteriën aan hun resistentiemechanismen?

Een geringe gevoeligheid voor – of resistentie tegen – antimicrobiële stoffen kan intrinsiek, adaptief of verworven zijn.<sup>86</sup> Bacteriële sporen zijn intrinsiek, dat wil zeggen van nature, resistent tegen (de meeste) desinfectantia.<sup>16</sup> Hun ongevoeligheid berust voornamelijk op de ondoordringbare sporewand. Mycobacteriën (zoals de tuberkelbacterie) danken hun hoge intrinsieke resistentie tegen desinfectantia aan de bijzondere samenstelling en structuur van hun celwand. Bacteriën met een dubbele membraan in hun celwand (zogenoemde Gramnegatieve bacteriën, zoals *Escherichia coli* en *Salmonella enteritidis*) zijn van nature vaak minder gevoelig voor desinfectantia dan bacteriën met een enkele membraan (zogenoemde Grampositieve bacteriën, zoals stafylokokken).<sup>16</sup> Ook het bezit van effluxpompen kan eraan bijdragen dat sommige bacteriën van nature weinig gevoelig zijn voor (bepaalde) desinfectantia.<sup>87</sup>



Blootstelling aan niet-dodelijke (subletale) concentraties desinfectans kan bij gevoelige bacteriën stressreacties oproepen die tijdelijke veranderingen in de activiteiten van genen induceren. Dat kan resulteren in wijzigingen in de samenstelling en de permeabiliteit van de celwand<sup>88</sup> of in een verhoogde activiteit van effluxpompen<sup>89-91</sup>. Deskundigen duiden dit aan als een adaptieve vermindering van de gevoeligheid. Adaptieve veranderingen zijn doorgaans reversibel; ze verdwijnen zodra de blootstelling stopt. Toch zijn er aanwijzingen dat de gevoeligheid niet altijd helemaal terugkomt op het oude niveau.<sup>86,92</sup>

Tot slot kan de gevoeligheid voor desinfectantia blijvend afnemen door de verwerving van nieuwe genetische eigenschappen, hetzij door mutaties in bestaande genen, hetzij door de verkrijging van nieuwe genen van andere bacteriën. Bacteriën zijn in staat om onderling genetisch materiaal uit te wisselen, zelfs over soortgrenzen heen, een fenomeen dat bekend staat als horizontal gene transfer (HGT). Door de nieuwe genetische eigenschappen kan de celwand blijvend minder permeabel worden voor een desinfectans, kunnen reeds in bezit zijnde effluxpompen permanent actief worden of kunnen geheel nieuwe pompen ter beschikking komen. Resistentiemechanismen tegen antimicrobiële middelen ontstaan waarschijnlijk door aanpassing van natuurlijke structuren of processen in de cel.<sup>93,94</sup>

Blootstelling aan subletale concentraties desinfectans kan bacteriën ook aanzetten tot de vorming van biofilms.<sup>95-107</sup> Daarbij strijken bacteriën vanuit een vloeistof neer op een oppervlak, hechten zich eraan vast en omgeven zich met een beschermende laag van organische polymeren.<sup>108</sup> De

concentraties antimicrobiële stoffen die nodig zijn om bacteriële biofilms in hun groei te remmen, kunnen een factor tien tot duizend hoger liggen dan de concentraties die nodig zijn om de groei van planktonisch levende soortgenoten te remmen.<sup>109</sup> Biofilms vormen bovendien een optimale omgeving voor HGT<sup>110,111</sup> en mogelijk ook voor het ontstaan van mutaties<sup>110</sup>. Ook vergroot blootstelling aan subletale concentraties antimicrobiële middelen de frequentie waarmee mutaties of HGT optreden.<sup>112-120</sup> Hierdoor stijgt de kans dat in een gestreste populatie van miljarden bacteriën enkele individuen bij toeval een gunstige genetische verandering ondergaan die hen minder gevoelig maakt voor de betreffende stressveroorzakende factor.

### 3.2.3 Stapeling van resistentiemechanismen

Bacteriën kunnen in de loop der tijd meerdere resistentiegenen en -mechanismen tegen hetzelfde desinfectans verwerven.<sup>121</sup> Zo is de aanwezigheid van effluxpompen in Gramnegatieve bacteriën extra zorgelijk, omdat hun dubbele membraan al een obstakel vormt voor diverse antimicrobiële middelen om binnen te komen.<sup>122,123</sup> Resistentiemechanismen die zelf tot een beperkte vermindering van de gevoeligheid leiden, banen de weg voor de verwerving van additionele mechanismen.<sup>124-127</sup> Intrinsieke en adaptieve resistentie werken het ontstaan van verworven resistentie in de hand.<sup>86,128-132</sup> Stapeling van mechanismen die elk afzonderlijk de gevoeligheid slechts beperkt verminderen, kan dankzij de combinatie tot een hoge, klinisch relevante resistentie leiden. In veel



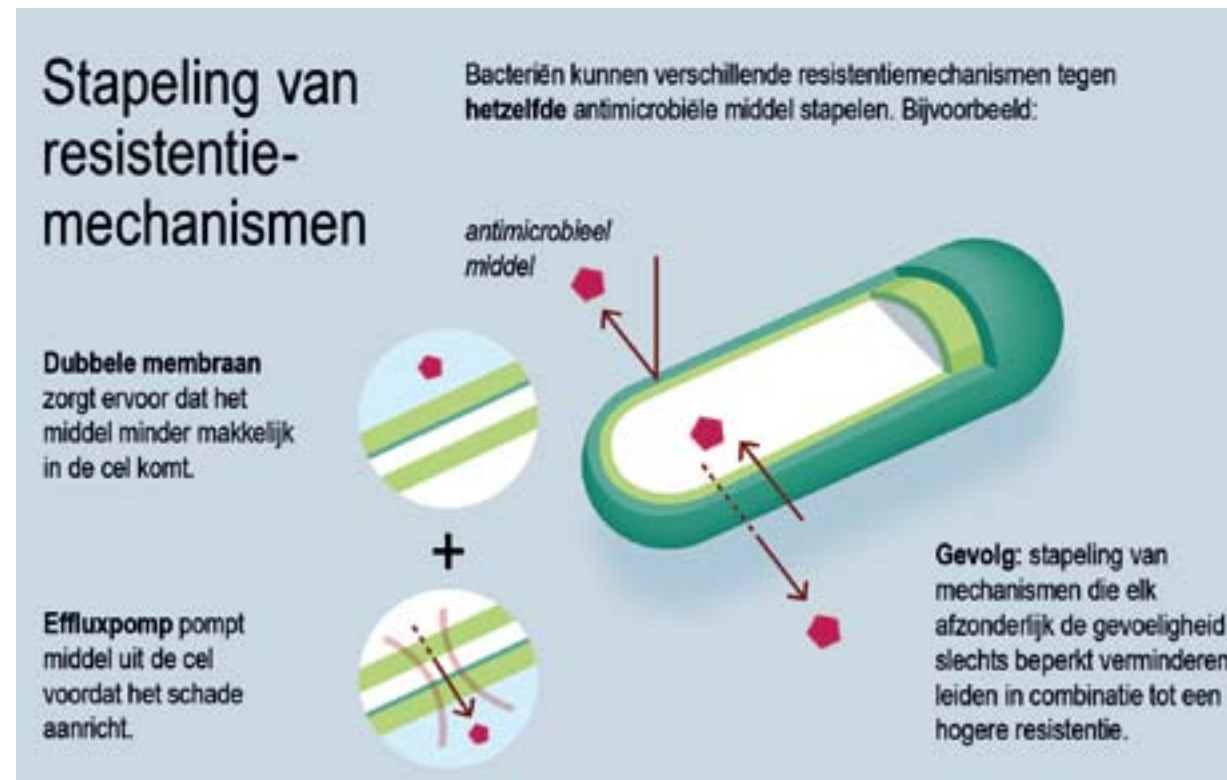
gevallen is resistentieontwikkeling dan ook een geleidelijk en meerstappig proces.<sup>129,133-135</sup>

### 3.3 Selectie en verspreiding van resistente bacteriën

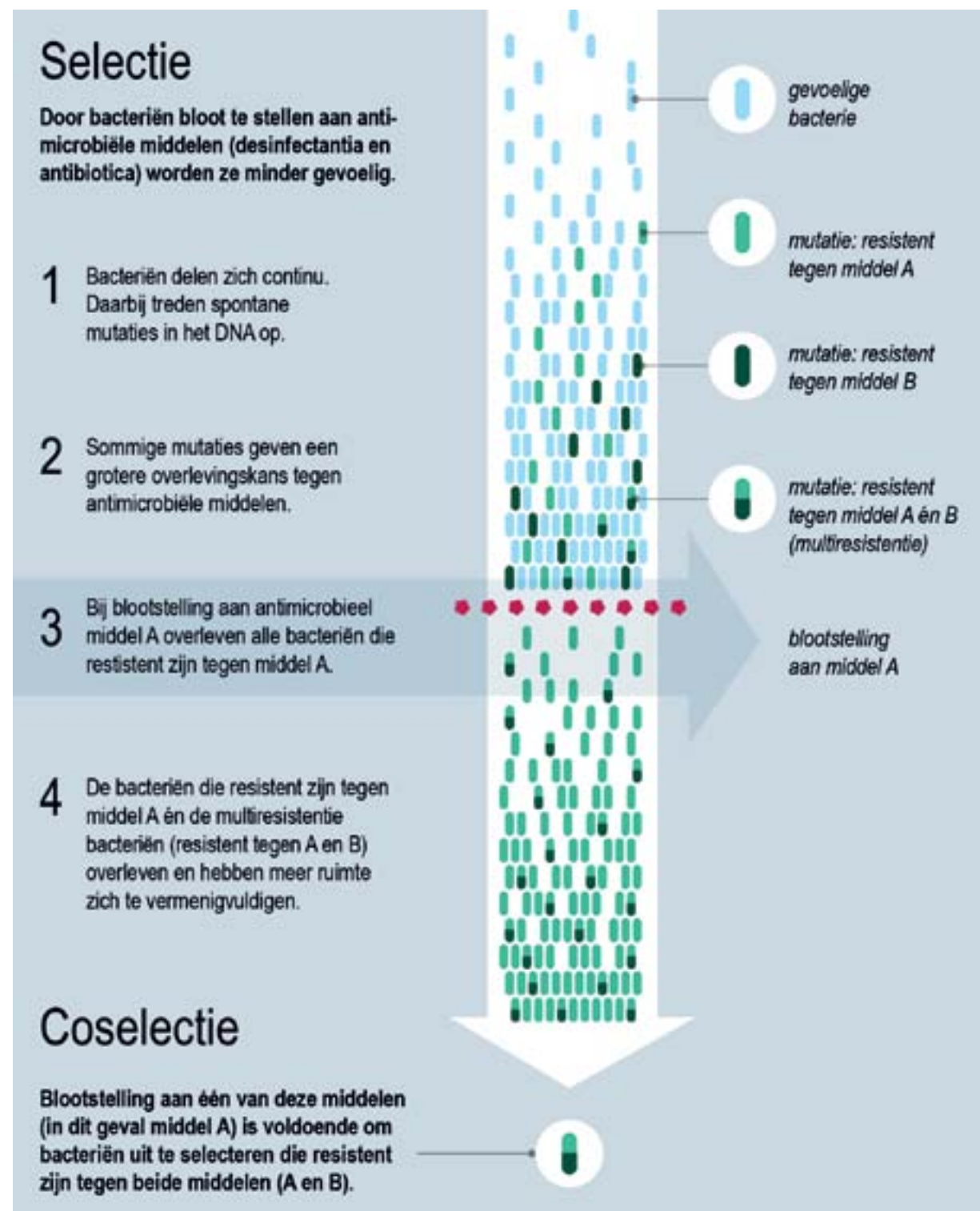
#### 3.3.1 Survival of the fittest

Een juist uitgevoerde desinfectie zal resulteren in een aanzienlijke reductie van aantal aanwezige bacteriën (in het ideale geval ten minste met een factor 100.000 in vijf minuten). Er blijven echter (vrijwel) altijd levende bacteriën achter. Doorgaans is op de te desinfecteren plaats een heterogene bacteriepopulatie aanwezig, bestaande uit gevoelige en

minder gevoelige bacteriestammen en -soorten. Daaronder kunnen zich exemplaren bevinden die resistent genoeg zijn om de desinfectie te overleven. Verder kunnen bacteriën zich schuil houden in biofilms, resten van moeilijk verwijderbaar organisch materiaal en in kieren, spleten en naden. Daar, en aan de randen van gedesinfecteerde gebieden, kunnen bacteriën aan lagere concentraties of korter zijn blootgesteld, waardoor ze eveneens de desinfectie overleven. Onoordeelkundig gebruik van desinfectiemiddelen kan dit verder in de hand werken. Subletale blootstelling kan de ontwikkeling of verwerving van resistentiemechanismen bevorderen. Herhaalde desinfectie zal resulteren in de eliminatie van gevoelige bacteriën en in de selectie van stammen en soorten met een verminderde gevoeligheid. Deze laatste kunnen zich vermenigvuldigen en de ruimte gaan innemen die door het wegvallen van de gevoeligere bacteriën ontstaan is. Er is sprake van *survival of the fittest*. Resistente bacteriën kunnen zich met water-, lucht- en goederenstromen of via mens en dier verspreiden. Daarnaast kunnen bacteriën resistentieveroorzakende genen aan elkaar doorgeven via HGT, wat de verspreiding van resistentie verder bevordert.







### 3.3.2 Kruisresistentie, coresistentie en coselectie

Zoals eerder aangegeven kunnen bacteriën verschillende resistentiemechanismen tegen dezelfde antimicrobiële stof stapelen en zo een hoger resistentieniveau bereiken. Bacteriën kunnen echter ook resistentiemechanismen tegen verschillende antimicrobiële stoffen verzamelen. Dergelijke bacteriën noemt men multiresistent. Een resistentiemechanisme tegen een bepaald desinfectans of antibioticum kan tevens (enige) bescherming bieden tegen een of meerdere middelen.<sup>136</sup> Bepaalde effluxpomp kunnen bijvoorbeeld zowel chloorhexidine als andere middelen.<sup>136</sup> Bepaalde effluxpomp kunnen bijvoorbeeld zowel chloorhexidine als quaternaire ammoniumverbindingen uit de cel pompen. Deskundigen duiden dit aan als kruisresistentie.

Daarnaast kunnen bacteriën over verschillende resistentiemechanismen beschikken die elk tegen een ander middel bescherming bieden. Als deze bacteriën zich vermenigvuldigen, worden deze resistentiemechanismen tezamen doorgegeven aan de dochtercellen. Als de genetische informatie voor verschillende resistentiemechanismen fysiek gekoppeld is op hetzelfde stukje DNA, bijvoorbeeld een chromosoom of een plasmide, kan ze ook samen via HGT doorgegeven worden aan andere bacteriën. Deze overdraagbare vorm van gekoppelde resistentiemechanismen tegen verschillende antimicrobiële stoffen heet coresistentie.

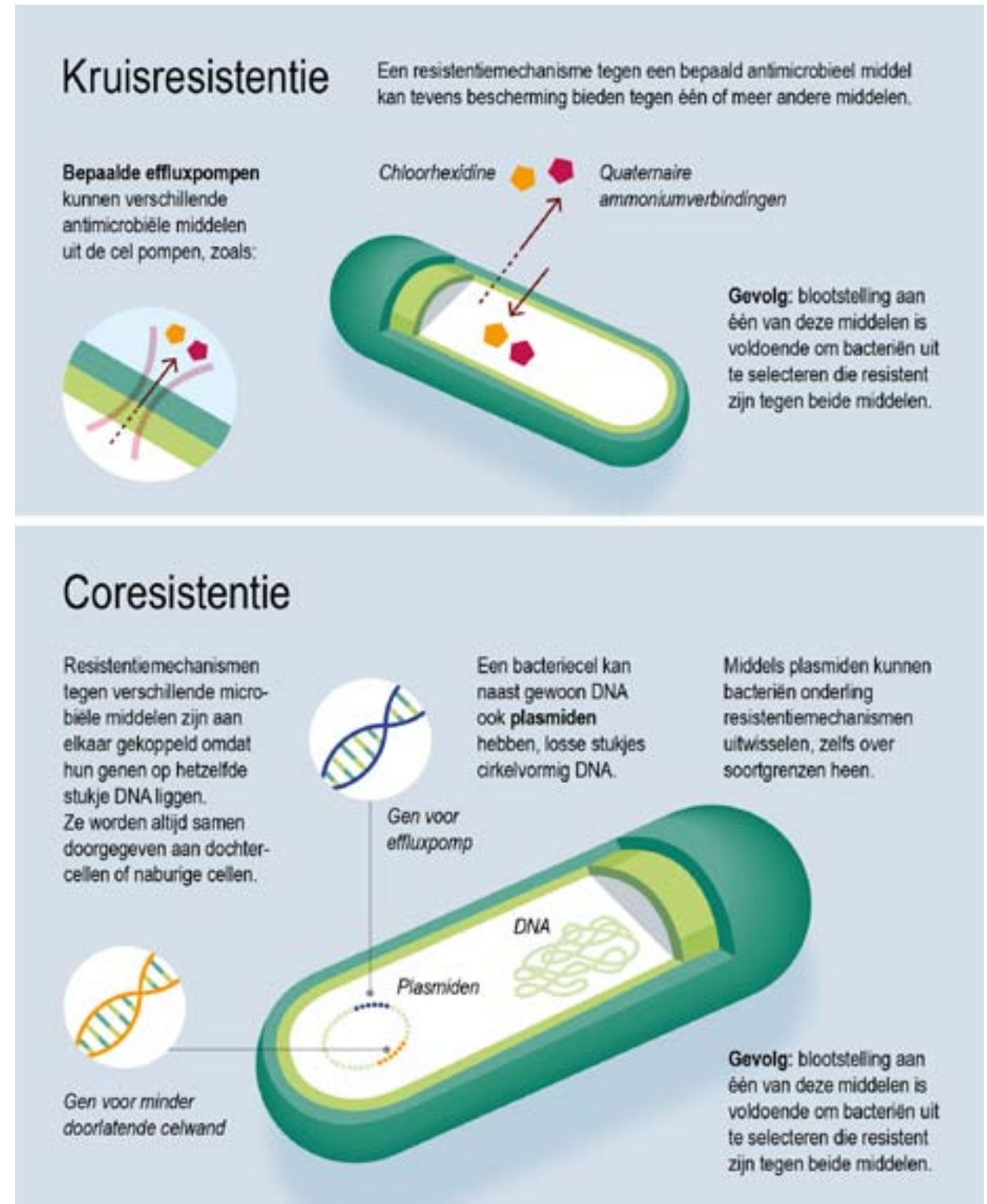
Kruisresistentie en coresistentie leiden ertoe dat blootstelling aan één van de middelen voldoende is om de betreffende bacterie uit te selecteren. Als deze bacterie zich vervolgens gaat vermenigvuldigen en verspreiden of



genetische informatie doorgeeft aan andere bacteriën via HGT, wordt daarmee automatisch ook de resistentie tegen de andere antimicrobiële middelen bevorderd. Dit verschijnsel wordt aangeduid als coselectie.<sup>137</sup> Het verklaart waarom het ene antimicrobiële middel de resistentie tegen een ander middel in de hand kan werken.

### 3.3.3 Selectie in het milieu

Sommige desinfectantia, zoals waterstofperoxiden, ethanol en chloor, vallen na de toepassing snel uiteen of vervluchtigen. Andere, zoals quaternaire ammoniumverbindingen, triclosan en triclocarban, komen uiteindelijk in het riool terecht en vandaar via de afvalwaterzuiveringsinstallatie in het oppervlaktewater. Via uitgereden (drijf)mest kunnen desinfectantia ook op het land terechtkomen. Door verdunning en afbraak liggen de concentraties en gehalten in het milieu beduidend onder de concentraties waarmee in de praktijk wordt gewerkt.<sup>138-146</sup> Desalniettemin zijn sommige desinfectantia in hogere concentraties in het milieu aanwezig dan welk antibioticum dan ook.<sup>145,147</sup> Afbraak- en transportprocessen resulteren bovendien in continu fluctuerende concentraties. Langs deze transportroutes zullen bacteriepopulaties worden blootgesteld aan subletale concentraties die kunnen resulteren in de inductie, selectie en verspreiding van bacteriën met een verminderde gevoeligheid. In competitieproeven in het laboratorium met antibiotica en desinfectantia is aangetoond dat concentraties ver onder de MIC minder gevoelige bacteriën in staat stellen om hun gevoeligere soortgenoten geleidelijk te over





groeien.<sup>135,148-150</sup> In het laboratorium gebeurt dit al bij concentraties die in de buurt liggen van de hoogste concentraties die in het buitenmilieu zijn aangetroffen. Bij gelijktijdige aanwezigheid van meerdere antimicrobiële stoffen, gebeurt deze verdringing in het laboratorium zelfs bij nog lagere concentraties.<sup>150</sup> Dat zou erop kunnen duiden dat selectie van verminderd gevoelige bacteriën wellicht niet beperkt blijft tot de plaats van toepassing, maar ook elders in het (buiten)milieu optreedt.<sup>151</sup> Of dit in de praktijk ook daadwerkelijk gebeurt en op welke schaal is echter niet onderzocht.

### 3.3.4 Resistentie is hardnekkig

Voor de verwerving van resistentiemechanismen tegen antimicrobiële stoffen betalen bacteriën vaak een prijs in de vorm van een verminderd groeivermogen. Deze zogenoemde *fitness costs* kunnen bijvoorbeeld voortvloeien uit de consumptie van grote hoeveelheid grondstoffen en energie die het produceren en in bedrijf houden van effluxpompen met zich meebrengt. Die hadden anders voor groei kunnen worden gebruikt. Een verminderde membraanpermeabiliteit kan de opname van bepaalde voedingsstoffen bemoeilijken en zo de groei vertragen. De hoogte van de *fitness costs* varieert per resistentiemechanisme en bacterie.

Deze *fitness costs* impliceren dat resistente bacteriën, althans in theorie, in het nadeel zijn ten opzichte van hun gevoelige soortgenoten en door deze weer weggeconcurrereerd worden, zodra het antimicrobiële middel waartegen ze resistent zijn uit hun omgeving is verdwenen. Ook dan is immers sprake van *survival of the fittest*. Dat zou betekenen dat resisten-

tieproblemen snel en volledig verdwijnen wanneer het betreffende antimicrobiële middel niet meer wordt toegepast. De ervaring leert echter dat dit in de praktijk tegenvalt.<sup>121,134,152-157</sup> De verklaring hiervoor is dat resistente bacteriën er via aanvullende mutaties in kunnen slagen de *fitness costs* te drukken.<sup>158</sup> Bovendien is gebleken dat bij zeer lage blootstellingsconcentraties van antimicrobiële middelen mutanten worden geselecteerd met lage *fitness costs* die zich goed kunnen handhaven, nadat het middel uit het milieu is verdwenen.<sup>159</sup> Dit wil echter niet zeggen dat vermindering van het gebruik zinloos is. Dat laat de recente daling van het gebruik van antibiotica in de Nederlandse veehouderij zien: deze heeft wel degelijk geleid tot een aanmerkelijke vermindering van het aandeel resistente bacteriën.<sup>160</sup>

## 3.4 Omvang van het resistentievraagstuk en de gezondheidkundige betekenis

### 3.4.1 Mate waarin resistentie is verbreid

Een verminderde gevoeligheid voor desinfectantia is – net als antibiotica-resistentie – een wereldwijd verschijnsel. Bij alle desinfectantia die daarop zijn onderzocht, is resistentie bij een of meer bacteriesoorten waargenomen.<sup>83</sup> In de *case studies* (zie het achtergronddocument *Resistentie door desinfectantia* bij dit advies<sup>369</sup>) geeft de commissie een gedetailleerd overzicht van de resistentieontwikkeling tegen enkele veelgebruikte desinfectantia. In deze paragraaf beperkt ze zich tot de hoofdlijnen.



Bacteriën met een verminderde gevoeligheid voor desinfectiemiddelen worden met grote regelmaat in de praktijk aangetroffen op plaatsen waar deze middelen frequent worden ingezet. Dat geldt voor alle maatschappelijke sectoren waarin deze middelen worden gebruikt, maar is het best onderzocht in de klinische setting (ziekenhuizen)<sup>12,16-18,83,161,162</sup>, de levensmiddelensector<sup>20,136,163</sup> en de waterbehandeling.<sup>164-167</sup> De kroon spannen wellicht chloorhexidine en quaternaire ammoniumverbindingen waartegen, afhankelijk van het land dat bekeken wordt, tot 80 procent van de onderzochte klinische stafylokokkenstammen resistentiegenen blijken te bevatten die de drager de beschikking geven over effluxpompen.<sup>168</sup> In Europa lag dat percentage eind jaren '90 gemiddeld op 42 procent.<sup>169</sup> Als de gevoeligheid van (of de aanwezigheid van resistentiegenen in) recent geïsoleerde bacteriestammen wordt vergeleken met die van oude isolaten uit microbiologische collecties die dateren van vóór het (grootschalig) gebruik van desinfectiemiddelen, dan blijkt geregeld een duidelijke toename van de resistentie.<sup>170-174</sup>

### 3.4.2 Niveau van resistentie

In de wetenschappelijke literatuur wordt er geregeld op gewezen dat het bij desinfectantia bijna altijd om een beperkte verlaging van de gevoeligheid gaat. De Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) en de Minimum Bactericidal Concentrations (MBCs) van verminderd gevoelige stammen zijn meestal slechts met een factor twee tot acht verhoogd.<sup>175</sup> De concentraties waarin desinfectantia in de praktijk worden toegepast liggen bijna

altijd een factor honderd tot duizend hoger dan de MICs of MBCs van gevoelige soorten. Volgens veel deskundigen wordt de werkzaamheid van de middelen, bij gebruik volgens de voorschriften, dan ook niet of nauwelijks beïnvloed door de geringe stijging van de MIC of de MBC.<sup>175-179</sup> Hoge resistentieniveaus, waarbij de middelen bij gangbare gebruikconcentraties van desinfectantia niet meer effectief zijn, worden zelden waargenomen, ondanks het feit dat veel middelen al meer dan een halve eeuw in gebruik zijn.<sup>114,179-181</sup>

Volgens de commissie valt op deze zienswijze het nodige af te dingen. Geregeld worden in de wetenschappelijke literatuur uitbraken gemeld van zorggerelateerde besmettingen en infecties die samenhangen met het gebruik van desinfectantia. Dat betreft onder meer desinfectansoplossingen die zelf besmet zijn met bacteriën en falende desinfectieprocedures bij hergebruik van medische hulpmiddelen zoals endoscopen. Bij het onderzoek van dergelijke incidenten wordt veel aandacht besteed aan het opsporen van bronnen en transmissieroutes van de micro-organismen die het incident hebben veroorzaakt en aan het doorlichten van de toegepaste desinfectieprocedures. Eventuele resistentie tegen desinfectantia wordt echter vaak niet onderzocht als mogelijke veroorzaker van de uitbraak. Dat concludeert de commissie uit een analyse van 138 publicaties genoemd in een drietal overzichtsartikelen.<sup>29,182,183</sup> Deze heeft de commissie nagelezen op de vraag of de bacterie die voor de uitbraak zorgde, was onderzocht op zijn gevoeligheid voor het desinfectans. In 108



van de 138<sup>a</sup> aangehaalde publicaties werden ziekteverwekkers niet onderzocht op hun gevoeligheid voor het gebruikte desinfectans (vaak wel voor antibiotica). In 13 publicaties gebeurde dat wel. Slechts in één geval bleek de verwekker goed gevoelig voor het gebruikte desinfectans.<sup>184</sup> In de andere 12 artikelen bleek de onderzochte verwekker steeds resistent tegen gebruikconcentraties van het toegepaste desinfectans (zie bijlage D).

Resistentie tegen desinfectantia speelt bij incidenten van falen van desinfectie in de praktijk dus waarschijnlijk toch een belangrijke rol, maar deze rol blijft tot nu toe sterk onderbelicht, doordat men bij uitbraken is gefocust op het traceren van bronnen, transmissieroutes en procedurele fouten en verzuimt resistentie tegen desinfectantia mee te nemen als potentiële determinant van de uitbraak. De commissie vermoedt dat dit eveneens het geval is in andere sectoren. Zo werd ook in een recent onderzoek van de Onderzoeksraad voor Veiligheid naar de oorzaken van een epidemie van salmonellose door gerookte zalm de mogelijke rol van resistentieontwikkeling niet onderzocht.<sup>185</sup>

### 3.4.3 Gezondheidskundige betekenis van de resistentie

Vanwege de veelal relatief lage resistentieniveaus die worden waargenomen en vanwege de schaarste aan voorbeelden van hoge niveaus van resistentie wordt de (gezondheidskundige) betekenis van resistentieont-

wikkeling in de wetenschappelijke literatuur geregeld in twijfel getrokken of betwist.<sup>177,186-190</sup> De commissie erkent dat de ontwikkeling van resistentie tegen desinfecterende stoffen minder dramatisch lijkt te verlopen dan die tegen antibiotica. Dat is te verklaren uit de hoge gebruikconcentraties in de praktijk en de veelheid aan aangrijpingspunten op en in de cel. Daarnaast berust een verminderde gevoeligheid tegen desinfectantia vooral op (veranderingen in) de samenstelling van de celwand van micro-organismen en op de aanwezigheid, verwerving of expressie van effluxpomp. Deze aanpassingen bewerkstelligen doorgaans lagere niveaus van resistentie dan modificatie van de specifieke aangrijpingspunten voor antibiotica of afbraak van antibiotica door enzymen.<sup>126</sup> Van de andere kant heeft de commissie op grond van de zojuist geschetste analyse van uitbraken van infecties in ziekenhuizen de stellige indruk dat de rol van resistentie vaak onderbelicht blijft en dat klinisch relevante niveaus van resistentie mogelijk minder zeldzaam zijn dan vaak wordt aangenomen. Bij de behandeling van brandwonden en bij huiddesinfectie is eveneens gevonden dat resistentie tegen desinfectantia kan bijdragen aan ziekte en sterfte.<sup>191-194</sup> Bij frequente huiddesinfectie op intensivecareafdelingen van ziekenhuizen zijn bovendien verschuivingen gevonden bij ziekteverwekkende bacteriën naar stammen met resistentiegenen tegen de gebruikte desinfectantia.<sup>195</sup> Dit is klinisch relevant, omdat dergelijk stammen zich moeilijker laten bestrijden.

Ook buiten de gezondheidszorg kan resistentieontwikkeling een gezondheidskundige betekenis hebben. In recent Nederlands onderzoek is

<sup>a</sup> 11 artikelen waren vanwege de ouderdom niet meer in te zien; in 6 publicaties is geen sprake van een geïsoleerde verwekker.



gevonden dat bij de voedselpathogeen *Listeria monocytogenes*, een verwekker van hersenvliesontsteking bij de mens, resistentie tegen quaternaire ammoniumverbindingen gepaard gaat met een verminderde gevoeligheid voor bepaalde antibiotica en een toegenomen ernst van de hersenvliesontsteking, die zich uit in een hogere sterfte en meer patiënten met ernstige restverschijnselen. De onderzoekers suggereren dat het gebruik van quaternaire ammoniumverbindingen in de levensmiddelenindustrie kan leiden tot een verhoogde virulentie.<sup>196</sup>

Daarnaast is biofilmvorming een probleem in alle sectoren waarin desinfectantia worden gebruikt<sup>197-208</sup> en draagt bij aan het ontstaan van ziekenhuisinfecties, voedselinfecties, legionellose en oorontstekingen bij zwemmers.

Naast hoge resistentieniveaus en biofilmvorming acht de commissie ook beperkte verminderingen van de gevoeligheid voor desinfecterende stoffen gezondheidskundig relevant. De in de praktijk gebruikte concentraties van desinfectantia zijn weliswaar honderd tot duizend maal hoger dan de veelal slechts licht verhoogde MIC- of MBC-waarden van bacteriën uit de praktijk, maar volgens de commissie zegt zo'n vergelijking – anders dan bij antibiotica – weinig over het succes van een voorgenomen behandeling. MIC/MBC-bepalingen worden in het laboratorium uitgevoerd aan uit de praktijk (bijvoorbeeld van een patient) geïsoleerde bacteriën. Doorgaans hanteert men daarbij lange inwerktijden (een hele nacht) en is het contact tussen de bacteriën en het desinfectans optimaal. In de praktijk moeten desinfectantia – anders dan antibiotica – hun werk echter in

slechts enkele minuten doen. Bovendien is het contact tussen het desinfectiemiddel en de bacterie in de praktijk vaak verre van optimaal. Microorganismen zitten doorgaans vastgehecht op een ondergrond, verborgen in kieren, spleten of naden van het materiaal of ingebed in weefsel, al of niet onder gedroogd vuil of in een biofilm, waar het desinfectiemiddel nauwelijks kan komen. De concentratie die bacteriën in de praktijk werkelijk ervaren, is dan ook vaak aanzienlijk lager dan de voorgeschreven gebruikconcentratie.<sup>209</sup> Daardoor valt de reductie van het aantal bacteriën die in de praktijk met een desinfectiemiddel wordt bewerkstelligd veel lager uit dan in een laboratoriumtest.<sup>209</sup> Vermindering van de gevoeligheid van de bacteriën zelf door een verworven resistentiemechanisme zal het desinfectieresultaat verder onder druk zetten en het risico verhogen dat in de praktijk voldoende bacteriën overleven om ziekte of bederf te veroorzaken. Sommige deskundigen suggereren dat een beperkte vermindering van de gevoeligheid alleen bij onoordeelkundig gebruik van desinfectantia het risico op infecties verhoogt<sup>210, 211</sup>, maar de commissie meent dat dit ook het geval is als op de juiste wijze wordt gedesinfecteerd.

### 3.5 Interactie met resistentie tegen antibiotica

#### 3.5.1 Interactiemechanismen

In paragraaf 3.3.2. beschreef de commissie al kort hoe kruisresistentie en coresistentie tot coselectie leiden. Deze verschijnselen verklaren hoe het ene antimicrobiële middel resistentie tegen het andere in de hand kan



werken. Het is ook de belangrijkste manier waarop desinfectantiagebruik de gevoeligheid van bacteriën voor antibiotica kan beïnvloeden.<sup>9,212, 213</sup> Kruisresistentie betreft vaak chemisch nauw verwante stoffen, maar het kan ook om heel verschillende stoffen gaan. Effluxpompen die zowel bepaalde desinfectantia als bepaalde antibiotica de cel uit kunnen pompen, zijn de meest voorkomende oorzaak van kruisresistentie.<sup>89,90,122,126,214-225</sup> Veranderingen in de permeabiliteit van de celwand, waardoor zowel bepaalde desinfectantia als bepaalde antibiotica minder goed de cel kunnen binnendringen, is een andere, in de literatuur frequent beschreven oorzaak van kruisresistentie tussen desinfectantia en antibiotica.<sup>226-229</sup> Tot slot is er een voorbeeld bekend, waarbij de verandering van een aangrijpingspunt in de cel de bacterie gelijktijdig verminderd gevoelig maakt voor een bepaald desinfectans en een bepaald antibioticum.<sup>230,231</sup> Ook via coresistentie kan een verminderde gevoeligheid voor desinfectantia antibioticaresistentie in de hand werken. Meestal liggen resistentiegenen tegen desinfectantia en tegen antibiotica op verschillende stukjes DNA, maar er zijn ook plasmiden aangetroffen die zowel resistentiegenen tegen desinfectantia als tegen antibiotica bevatten.<sup>213</sup> In de wetenschappelijke literatuur staan meerdere voorbeelden beschreven.<sup>192,232-240</sup> Een bekend voorbeeld van coresistentie vormen de klasse-1- integronen. Dit zijn stukken DNA die frequent op plasmiden van Gramnegatieve ziekteverwekkers, zoals coli- en salmonellabacteriën, worden aangetroffen.<sup>241,242</sup> Ze bevatten naast antibioticaresistentiegenen vrijwel altijd ook een gen dat de bacteriën verminderd gevoelig maakt voor quaternaire

ammoniumverbindingen en een gen dat bescherming biedt tegen sulfonamiden. Wetenschappers vermoeden dat het gebruik van quaternaire ammoniumverbindingen en sulfonamiden, bijvoorbeeld in ziekenhuizen, vanaf de jaren '30 van de vorige eeuw een belangrijke faciliterende rol heeft gespeeld bij de verspreiding van deze integronen en daarmee bij de evolutie van antibioticaresistentie bij deze klinisch relevante groep van ziekteverwekkende bacteriën.<sup>243-246</sup> Een vergelijkbare aanjagende rol heeft mogelijk ook kwik gespeeld.<sup>246-248</sup>

Via kruisresistentie en coresistentie kan desinfectantiagebruik dus bijdragen aan de selectie en verspreiding van bacteriën die resistent zijn tegen antibiotica. Zoals eerder aangegeven kunnen desinfectantia stressreacties oproepen die resulteren in de vorming van biofilms.<sup>208</sup> Infecties met bacteriën in biofilms zijn moeilijker met antibiotica te bestrijden.

In de wetenschappelijke literatuur is enige discussie over de vraag of, omgekeerd, antibioticagebruik ook kan bijdragen aan resistentie tegen desinfectantia. Sommige deskundigen menen op grond van de hoge gebruikconcentraties en vele aangrijpingspunten van desinfectantia van niet.<sup>162,249</sup> Andere onderzoekers denken op grond van het bestaan van effluxpompen die stoffen uit beide groepen kunnen verwijderen van wel.<sup>148,250,251</sup> De door antibiotica geïnduceerde vermindering in gevoeligheid voor de desinfectantia is niet van een zodanig niveau dat de bacteriën resistent zijn tegen normale gebruikconcentraties. Echter, de commissie heeft in paragraaf 3.4 beargumenteerd dat ook een beperkte





vermindering van de gevoeligheid de kans verhoogt dat bacteriën in praktijksituaties desinfectie overleven.

### 3.5.2 Bijdrage van desinfectantiagebruik aan de antibioticaresistentie in de praktijk

Op grond van de beschikbare kennis over kruisresistentie, coresistentie, biofilmvorming en coselectie is het aannemelijk dat desinfectantia bijdragen aan de selectie en verspreiding van antibioticaresistente bacteriën. In het laboratorium is vaak waargenomen dat een eenmalige of herhaalde blootstelling aan stijgende concentraties desinfectantia resulteert in de selectie van bacteriën met een verminderde gevoeligheid voor antibiotica.<sup>107,252,253</sup> Onderzoek uit de praktijk van ziekenhuizen, dierhouderijen, slachterijen, levensmiddelenfabrieken en andere omgevingen waar desinfectantia frequent worden gebruikt, laat echter een sterk wisselend beeld zien.<sup>9</sup> In sommige gevallen is een verband waargenomen tussen het gebruik van (en de resistentie tegen) een desinfectans en antibioticaresistentie<sup>193,194,254</sup>, in andere gevallen niet.<sup>255-258</sup> Hierbij moet worden aangetekend dat er momenteel geen goed zicht is op resistentie tegen desinfectantia, zoals dat bij antibiotica wel het geval is. Gestandaardiseerde en gevalideerde methoden voor het meten van resistentie tegen desinfectantia zijn nog niet beschikbaar.

Verschillen in de gehanteerde onderzoeksmethoden zullen ongetwijfeld hebben bijgedragen aan de heterogeniteit van de praktijkbevindingen.<sup>9</sup>

Dat geldt ook voor de omstandigheden waaronder desinfectantia worden

toegepast. Een aanvullende verklaring is gelegen in de toevalscomponent die elke resistentieontwikkeling kenmerkt. Mutaties ontstaan immers ongericht. Bacteriën met relevante veranderingen in hun erfelijke materiaal zullen onder invloed van blootstelling aan een desinfectans worden uitgeselecteerd (*survival of the fittest*). Onder overeenkomstige omstandigheden kunnen verschillende resistentiemechanismen worden verworven. Vergelijkbare resistentieniveaus tegen een desinfectans kunnen zodoende op verschillende (combinaties van) resistentiemechanismen berusten.<sup>259</sup> Dat kan verklaren waarom regelmatig maar matige correlaties worden gevonden tussen de gevoeligheid voor diverse antimicrobiële middelen.<sup>260</sup>

Voor het gebruik van antibiotica en het voorkomen van resistentie tegen deze middelen bestaat in Nederland al meer dan tien jaar een surveillancesysteem, dat zowel de humane als de veterinaire sector omvat.<sup>261</sup>

Onder surveillance wordt verstaan het continu en systematisch verzamelen van gegevens, het analyseren van deze gegevens en het periodiek rapporteren aan personen of instanties die over dergelijke informatie dienen te beschikken. Voor desinfectantia bestaat zo'n surveillancesysteem echter niet. Daardoor is vooralsnog onduidelijk in welke mate desinfectantia bijdragen aan het antibioticaresistentievraagstuk. Sommige deskundigen achten die bijdrage gering vergeleken met de bijdrage van het antibioticagebruik zelf.<sup>262,263</sup> Anderen zijn daar minder zeker van.<sup>121,248,264,265</sup> De commissie meent dat het op grond van de thans beschikbare gegevens onmogelijk is om de bijdrage van desinfectantiage-





bruik aan de totale resistentieproblematiek betrouwbaar te schatten. Vermoed wordt dat desinfectiemiddelen die lang resten (residuen) achterlaten op de plaatsen van toepassing en in het milieu (quaternaire ammoniumverbindingen, chloorhexidine, triclosan, zilver) meer bijdragen aan de resistentieproblematiek dan middelen die snel afbreken of vervluchtigen (peroxides, chloorafgeevende verbindingen, alcohol). Recent onderzoek suggereert echter dat desinfectie van drink-, zwem-, koel- of afvalwater met chloor indirect kan bijdragen aan de ontwikkeling van antibioticaresistentie doordat er verbindingen tussen chloor en organische stoffen ontstaan die mutageen zijn (veranderingen in erfelijke eigenschappen veroorzaken).<sup>265-267</sup> Daarnaast spelen ook de frequentie en schaal van gebruik een rol, evenals de omstandigheden waaronder toepassing plaatsvindt. Als desinfectantia worden ingezet op plaatsen waar tevens antibiotica worden gebruikt (gezondheidszorg, dierhouderij, bij mensen thuis), is het risico dat ze antibioticaresistentie bevorderen naar verwachting het grootst.

### 3.6 Test op het risico op resistentievorming door biociden

De Biocidenverordening schrijft voor dat biociden geen onaanvaardbare resistentie of kruisresistentie mogen veroorzaken bij doelorganismen (artikel 19, eerste lid, onder b, sub ii).<sup>2</sup> Dat geldt dus evenzeer voor desinfectiemiddelen die onder deze wetgeving vallen. Voor een middel tot de markt wordt toegelaten, moet het op dit aspect zijn beoordeeld. Op dit

moment gebeurt dat echter nauwelijks, omdat er geen gevalideerde methoden bestaan waarmee het risico op resistentieontwikkeling op voorhand is te beoordelen.<sup>268,269</sup>

Kennis van het werkingsmechanisme van desinfectantia biedt waarschijnlijk handvatten om hun resistentie-inducerend vermogen te voorspellen.<sup>21</sup> Volgens het SCENIHR induceren sommige desinfectantia door de aard van hun interactie met bacteriën gemakkelijker resistentie dan andere.<sup>38</sup> Tot de hoog risico-categorie rekent deze instantie quaternaire ammoniumverbindingen, biguaniden (zoals chloorhexidine), fenolen (bijvoorbeeld triclosan) en metalen (waaronder zilver). Tot de laagrisicogroep telt zij hoog reactieve, oxiderende en alkylerende biociden. Tot een midden-categorie behoren volgens het SCENIHR alcoholen, anorganische zuren en hun esters, anilides, isothiazolonen en diamidines. Hoe nuttig dergelijke beschouwingen ook zijn voor een eerste risicoduiding, in het kader van een toelatingsprocedure zijn ze volgens de commissie te grof.

Recent heeft het RIVM zich gebogen over de haalbaarheid van de ontwikkeling van testmethoden, voor desinfectiemiddelen bestemd voor de consument (niet-professionele middelen van PT01 en PT02).<sup>269</sup> Het instituut heeft geconstateerd dat de opstelling van een protocol waarmee in de toelatingsprocedure het risico op resistentieontwikkeling kan worden beoordeeld nu nog te hoog gegrepen is. De ontwikkeling van voorspellende resistentietests met modelorganismen en gebruiksscenario's zal jaren vergen. Verder laten zich volgens het RIVM een aantal relevante factoren lastig verdisconteren in de beoordelingsmethodiek: de invloed



van hulpstoffen in desinfectiemiddelen (formulering), de verspreiding van middelen in het milieu na gebruik, de aanwezigheid van dezelfde antimicrobiële stof in tal van producten, gebruik dat afwijkt van de voorschriften en de moeilijk op voorhand te schatten schaal waarop producten zullen worden gebruikt na toelating.

De deelnemers aan een recente internationale workshop van deskundigen achtten een (semi)kwantitatieve beoordeling eveneens nog buiten bereik vanwege een gebrek aan inzicht in resistentie veroorzakende factoren, een tekort aan relevante gegevens en het ontbreken van consensus over een definitie van resistentie.<sup>270</sup> Wat voor de toelating (on)acceptabele testuitkomsten zijn, is evenmin duidelijk. Bij antibiotica is de ontwikkeling van een resistentievoorspellende test tot nu toe ook niet van de grond gekomen. Volgens de *American Academy of Microbiology* ontwikkelt resistentie zich, als een middel eenmaal in gebruik is, frequenter en vaak via andere mechanismen dan die vooraf in het laboratorium werden waargenomen.<sup>121</sup> De complexe praktijksituatie laat zich vooralsnog niet vangen in een experimenteel laboratoriumsysteem, aldus deze organisatie. Niettemin zijn in de wetenschappelijke literatuur eerste aanzetten te vinden voor de ontwikkeling van een protocol voor desinfectiemiddelen.<sup>268,270,271</sup>

Gelet op dit alles acht de commissie het beter om nu in te zetten op een betrouwbare surveillance van het gebruik van en de resistentie tegen desinfectiemiddelen. Een dergelijke surveillance is ook aanbevolen door het SCENIHR<sup>38,272</sup> en het RIVM<sup>269</sup> en strookt met het advies van de

Gezondheidsraad over toepassing van het voorzorgsbeginsel bij vraagstukken die zich kenmerken door aanzienlijke onzekerheid.<sup>273</sup> De daarvoor benodigde methodologie laat zich sneller ontwikkelen. Surveillance is noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de omvang en de ernst van het vraagstuk en verschaft informatie voor de keuze van eventuele beheersmaatregelen en voor het monitoren van de effecten daarvan. Bovendien levert zo'n surveillance kennis op over welke producten, toepassingen en omstandigheden resistentieontwikkeling bevorderen. Daartoe is het volgens de commissie nodig om de surveillance van resistentieontwikkeling tegen desinfectantia te combineren met een systematische registratie van de omvang van het gebruik van desinfectiemiddelen. De aldus verworven kennis kan later bovendien van pas komen bij de ontwikkeling en validatie van risicobeoordelingsmethoden ten behoeve van de toelating. De commissie raadt aan de surveillance in eerste instantie te beperken tot die sectoren en plaatsen waar de kans op resistentieontwikkeling het grootst lijkt, waar de betekenis voor de volksgezondheid naar verwachting het grootst is en waar goede onderzoeksfaciliteiten al min of meer aanwezig zijn. De commissie denkt dan aan de humane en de veterinaire gezondheidszorg. Als de resultaten op die plaatsen daartoe aanleiding geven, kan het onderzoek later desgewenst worden uitgebreid naar andere sectoren, zoals de levensmiddelenindustrie en de consumentensector. Wellicht kan de surveillance worden ondergebracht bij die instituten die belast zijn met de uitvoering van de surveillance van gebruik en resistentie bij antibiotica.



Het verdient aanbeveling om nationaal alvast te starten met de surveillance van het gebruik van desinfectantia en van de resistentieontwikkeling tegen deze middelen. Daarnaast raadt de commissie aan om deze onderwerpen ook inter-nationaal aan te kaarten en te ijveren voor een vergelijkbare internationale samenwerking, zoals die al bestaat bij de surveillance van antibioticaresistentie op Europees niveau (ECDC).

### 3.7 Conclusies

Bacteriën kunnen resistentiemechanismen in stelling brengen tegen desinfectantia en daarmee hun gevoeligheid voor deze middelen verminderen. Eenmaal ontstane resistentie blijkt slechts moeizaam weer te verdwijnen, ook als het gebruik van de middelen stopt.

Resistentieontwikkeling is aangetoond bij alle daarop onderzochte desinfectantia. Praktijkonderzoek leert dat resistentie tegen desinfectantia een wereldwijd fenomeen is dat optreedt in alle maatschappelijke sectoren waar de middelen frequent worden ingezet. Hoge niveaus van resistentie die de werkzaamheid van middelen bedreigen, worden tot nu toe zelden waargenomen. In die zin lijkt resistentie zich bij desinfectantia minder voortvarend te ontwikkelen dan bij antibiotica. Tegelijk constateert de commissie dat resistentieontwikkeling tegen desinfectantia tot nu toe onderbelicht is, omdat de gevoeligheid voor desinfectantia in de praktijk niet routinematig wordt getoetst, zelfs niet bij onderzoek van uitbraken van infecties die gerelateerd zijn aan het gebruik van desinfectantia. Hoge

niveaus van resistentie komen in de praktijk waarschijnlijk vaker voor dan tot nu toe wordt gedacht. Daarnaast acht de commissie ook lage niveaus van resistentie gezondheidskundig van belang. Lage resistentieniveaus vergroten namelijk het risico dat bacteriën een desinfectie overleven. Op grond van de huidige kennis over kruisresistentie, coresistentie, biofilmvorming en coselectie valt te verwachten dat desinfectantiagebruik de ontwikkeling van resistentie tegen antibiotica kan bevorderen en omgekeerd. Laboratoriumonderzoek bevestigt dat. Onderzoek op plaatsen van toepassing van desinfectiemiddelen in de praktijk laat op dit punt echter een wisselend beeld zien. Volgens de commissie is het op dit moment dan ook onmogelijk om te zeggen of desinfectantiagebruik een substantiële bijdrage levert aan de ontwikkeling van antibioticaresistentie of slechts een factor van ondergeschikte betekenis is.

De ontwikkeling van een (semi)kwantitatief testprotocol, waarmee het resistentiebevorderend vermogen van nieuwe desinfectiemiddelen ten behoeve van de registratie op voorhand kan worden beoordeeld, acht de commissie op korte termijn niet haalbaar. Ze raadt aan om eerst in te zetten op de totstandbrenging van betrouwbare surveillancesystemen voor het gebruik van desinfectiemiddelen en voor resistentie tegen deze middelen, zoals die nu al voor antibiotica bestaan. De informatie die dat zal opleveren, verschaft inzicht in de omvang en ernst van de resistentieproblematiek bij en door desinfectiemiddelen en in de factoren die bij resistentieontwikkeling een rol spelen.



# 04 overige risico's



Om de vraag van de bewindspersonen over de noodzaak van terughoudendheid bij het gebruik van desinfectantia te kunnen beantwoorden, is het nodig om de voor- en nadelen van het gebruik in kaart te brengen. De gezondheidkundige (en andere) baten kwamen aan de orde in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 werd aandacht besteed aan de mogelijkheid van resistentieontwikkeling tegen desinfectantia zelf en tegen antibiotica. In dit hoofdstuk komen andere bezwaren aan bod, in het bijzonder de toxicologische. Speciale aandacht gaat daarbij uit naar de invloed op het humaan microbiom (de verzameling van alle micro-organismen op en in het menselijk lichaam) en de gezondheidkundige betekenis daarvan.

#### 4.1 Toxicologische risico's

Afhankelijk van het doel waarvoor ze worden ingezet, vallen desinfectiemiddelen onder verschillende wettelijke kaders (zie hoofdstuk 2). Afhankelijk van het wettelijk regime dat voor een bepaald middel geldt, verschillen de procedures om toxicologische risico's te beperken.

De meeste desinfectiemiddelen behoren juridisch gezien tot de biociden. Voor biociden geldt een toelatingsprocedure door het College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden (Ctgb), een onafhankelijke overheidsinstantie die erop toeziet dat uitsluitend middelen op de markt komen waarmee plaagorganismen effectief en veilig (voor mens, dier en milieu) te bestrijden zijn. De toelatingsprocedure voor biociden is (samen met die voor gewasbeschermingsmiddelen) de meest uitgebreid

stof- en productbeoordeling die wettelijk is voorgeschreven. Het uitvoerige dossier dat de fabrikant voor de beoordeling moet aanleveren omvat, naast onderzoeksgegevens over de fysische en chemische eigenschappen en de werkzaamheid, de uitkomsten van veelomvattende milieustudies en toxicologische onderzoeken met proefdieren. Op basis van deze gegevens en het door de fabrikant voorgeschreven gebruik worden werkzaamheid en risico's beoordeeld. In de beoordeling wordt geen rekening gehouden met calamiteiten en onoordeelkundig gebruik. Het is de taak van inspecties, zoals de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT), de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en de NVWA, om op het juiste gebruik toe te zien. Verder wordt in de toelatingsbeoordeling doorgaans geen rekening gehouden met de schaal waarop een middel in de maatschappij wordt toegepast noch met mogelijke effecten op de bredere omgeving; daarvoor ontbreken bij een aanvraag tot toelating immers de gegevens. Daarnaast wordt elk product afzonderlijk beoordeeld. Er wordt geen rekening gehouden met het feit dat iemand diverse producten (bijvoorbeeld tandpasta en handzeep) met dezelfde of nauw verwante werkzame stoffen kan gebruiken. Dit hiaat is onderkend en er wordt in internationaal verband gewerkt aan de ontwikkeling van methoden voor deze zogeheten geaggregeerde en cumulatieve risicobeoordeling.<sup>274-276</sup> Ook voor (dier)geneesmiddelen zijn er toelatingsprocedures, waarin naast de werkzaamheid de mogelijke bijwerkingen op de patiënt worden onderzocht.



Bij medische hulpmiddelen is de veiligheidsbeoordeling afhankelijk van de risicoklasse waarin een product valt (Richtlijn Medische Hulpmiddelen 93/42/EEG). Bij producten uit de hogere risicoklassen wordt de veiligheid door een onafhankelijke overheidsinstantie beoordeeld en geldt een meer of minder uitgebreide toelatingsprocedure. Bij producten uit de laagste klasse wordt de veiligheidsbeoordeling aan de fabrikant zelf overgelaten. Veilig bevonden producten krijgen een zogeheten CE-markering. Zowel bij (dier)geneesmiddelen als bij medische hulpmiddelen vindt post-marketing surveillance plaats om eventuele schadelijke bijwerkingen op de lange termijn aan het licht te brengen. Bij de veiligheidsbeoordeling van al deze producten is de aandacht voor eventuele risico's voor het milieu beperkter dan bij biociden.

Voor cosmetica geldt geen toelatingsprocedure. Wel is wettelijk vastgelegd (in de Cosmeticaverordening 1223/2009/EG) dat fabrikanten verantwoordelijk zijn voor de werkzaamheid en veiligheid van hun producten en die desgevraagd moeten kunnen staven. Via positieve en negatieve lijsten in de bijlagen van de wetgeving is bovendien vastgelegd welke ingrediënten (inclusief de antimicrobiele) in cosmetica mogen voorkomen (en in welke concentraties) en welke niet.

Door bovengenoemde wettelijke voorschriften zijn de toxicologische risico's voor mens, dier en milieu grotendeels afgedekt. De belangrijkste reden dat er toch gezondheidsschade kan optreden, is dat de gebruiksvoorschriften niet altijd strikt worden nageleefd. Zeker bij producten met een hoge intrinsieke giftigheid luistert dat nauw. Een goede instructie en

educatie van de gebruikers van deze producten is dan ook noodzakelijk, zowel voor een optimale werkzaamheid als voor de veiligheid.<sup>277</sup> Bij de professionele gebruiker is dat gemakkelijker te realiseren dan bij de particuliere gebruiker. Dat is een extra reden voor terughoudendheid bij de beschikbaarstelling van desinfectiemiddelen aan particulieren.

Waar mogelijk wordt gestreefd naar de vervanging van de gevaarlijkste producten door minder gevaarlijke alternatieven. Zo is glutaraaldehyde bij de desinfectie van endoscopen in sommige (buitenlandse) ziekenhuizen vervangen door orthoftaalaldehyde of mengsels van waterstofperoxide en perazijnzuur. Ook deze zijn echter niet ongevaarlijk.<sup>278,279</sup>

Een toelatingsprocedure is nooit af; er wordt voortdurend gewerkt aan verbeteringen. Als gevolg daarvan kunnen in het verleden producten zijn toegelaten, die na aanscherping van de beoordelingsprocedure niet meer door de toelating komen. Een voorbeeld vormt triclosan. De laatste jaren is steeds meer twijfel gerezen over de veiligheid van de stof<sup>50,53,280,281</sup>, onder meer vanwege zijn hormoonverstorende eigenschappen.<sup>282-286</sup>

Onlangs heeft de Europese Commissie besloten dat biociden op basis van deze stof niet langer een toelating krijgen.<sup>287,288</sup> In de Verenigde Staten is het gebruik in voor consumenten bestemde zeep eveneens recent verboden.<sup>55</sup>





## 4.2 Effect op het humaan microbioom en mogelijke gevolgen voor de gezondheid

### 4.2.1 Het humaan microbioom

Volgens de meest recente inzichten bevat het menselijk lichaam ongeveer net zo veel bacteriecellen als lichaamseigen cellen.<sup>289</sup> De diversiteit aan genen in de microbiële component is echter aanzienlijk groter dan in het menselijk genoom. Hierdoor komen functies voor de mens beschikbaar, waarover hij zelf niet beschikt.<sup>290,291</sup> De grootste aantallen bacteriën leven in het maag-darmkanaal, in het bijzonder in de dikke darm. Daar is ook de diversiteit aan soorten (vele duizenden) het grootst.<sup>291</sup> In de mond en op de huid zijn micro-organismen eveneens van nature talrijk aanwezig.<sup>292,293</sup> Er zijn inmiddels honderden soorten geïdentificeerd. Verder leven micro-organismen ook in de vagina<sup>294</sup> en wellicht ook op plaatsen die tot voor kort in gezonde toestand min of meer als steriel werden beschouwd, zoals de longen<sup>295</sup>, de urineleiders van de man<sup>294</sup>, het oog<sup>296-298</sup> en de placenta.<sup>299-301</sup>

Het wetenschappelijk inzicht in de betekenis van deze microflora voor het functioneren van het menselijk lichaam is nog beperkt. Wel is het belang van de darmflora voor de vertering van voedsel, de productie van vitaminen en andere essentiële stoffen, het voorkómen van infecties en de rijping van het immuunsysteem inmiddels onderkend.<sup>302</sup> Dat geldt ook voor de rol van melkzuurbacteriën bij de preventie van vaginale infecties.<sup>294</sup> Onlangs is ontdekt dat de bacteriële mondflora een rol speelt in de

huishouding van stikstofmonoxide (NO).<sup>303,304</sup> NO is een belangrijke signaalstof in het menselijk lichaam die onder meer betrokken is bij de bloeddrukregulatie.

Eind vorige eeuw kwam de gedachte op dat infecties doorgemaakt op zeer jonge leeftijd door onhygiënische contacten met bijvoorbeeld oudere broertjes of zusjes, mogelijk op latere leeftijd bescherming bieden tegen allergische aandoeningen als hooikoorts, eczeem en astma.<sup>305</sup> Deze gedachte wordt vaak aangeduid als de 'hygiënehypothese'. Onlangs is geopperd dat 'verarmd-bioomhypothese'<sup>a</sup> een algemenere en passendere naam zou zijn<sup>306</sup>, maar onduidelijk blijft wat dan precies de verantwoordelijke ontbrekende componenten zijn. Steeds meer ziekten en aandoeningen worden in verband gebracht met verstoringen in het microbioom (dysbiosis). Wat oorzaak en wat gevolg is, blijft echter vooralsnog de vraag.<sup>291,307</sup>

### 4.2.2 Effecten van desinfectiemiddelen op het microbioom

Van antibiotica is inmiddels bekend dat ze effecten hebben op de natuurlijke microflora van de mens, in het bijzonder op de darmflora.<sup>308-312</sup> De onaangename, acute bijwerkingen van antibioticagebruik, zoals diarree, zijn hierop terug te voeren. Daarnaast zijn er aanwijzingen uit epidemiologisch onderzoek dat prenatale blootstelling of blootstelling op zeer jonge kinderleeftijd aan antibiotica geassocieerd is met een verhoogd risico op

<sup>a</sup> In plaats van de term 'microbioom' wordt de term 'bioom' gebruikt om aan te geven dat het humane ecosysteem naast micro-organismen ook hogere organisme, zoals wormen, kan omvatten.



afweergelateerde aandoeningen<sup>313,314</sup> en met obesitas<sup>312,315-323</sup>. Diverse onderzoekers trekken een parallel met het (vroegere) gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars in de dierhouderij.<sup>316,320,323</sup> Enkele onderzoeken duiden er echter op dat mogelijk niet zo zeer het antibioticagebruik als wel infecties in de vroege kindertijd bijdragen aan het risico op de genoemde aandoeningen.<sup>324,325</sup>

Over de invloed van desinfectantia en antibacteriële bestanddelen in consumentenproducten en producten voor persoonlijke verzorging op de samenstelling of het functioneren van het humaan microbiom is nog weinig bekend, laat staan over de gezondheidkundige betekenis van eventuele veranderingen. Omdat deze producten op de huid en in de mond worden toegepast, zijn eventuele effecten daar het eerst te verwachten.

Het meeste onderzoek is nog verricht naar de invloed van antibacteriële tandpasta's en mondwater. De uitkomsten zijn niet eenduidig. Sommige onderzoekers melden (deels op basis van in vitro onderzoek) dat desinfectantia verschuivingen in de samenstelling van de orale bacterieflora kunnen veroorzaken, overigens zonder dat de gezondheidkundige betekenis ervan duidelijk is.<sup>326-329</sup> Anderen vinden dergelijke verschuivingen niet.<sup>330-333</sup>

Recent is in meerdere onderzoeken met vrijwilligers gevonden dat het gebruik van mondwater met chloorhexidine of cetylpyridinium de bloeddruk verhoogt door een verstoring van de mondflora en de NO-huishouding.<sup>334-339</sup> Diverse onderzoekers suggereren dat langdurig gebruik van

antibacterieel mondwater het risico op hart- en vaatziekten zou kunnen verhogen. Alle studies waren echter gericht op kortetermijneffecten. Langduriger onderzoek is nodig om hierover uitsluitsel te geven. In één onderzoek met triclosanhoudende tandpasta is van datzelfde effect niets gebleken, mogelijk door onvoldoende contact tussen het desinfectans en de bacteriën.<sup>340</sup> Een goede mondhygiëne is cruciaal om de kans op cariës en parodontitis te verkleinen. Die kan echter meestal ook worden gerealiseerd met een combinatie van tandenpoetsen en gebruik van tandenstokers, ragers of flosdraad. Deze eenvoudige ingrepen hebben beduidend minder effect op de mondflora in zijn totaliteit.<sup>335</sup>

Naar de invloed van beroepsmatige blootstelling aan huiddesinfectiemiddelen op de huidflora van medisch personeel lijkt weinig onderzoek te zijn gedaan. Onderzoek ter onderbouwing van richtlijnen voor handhygiëne in de gezondheidszorg is gericht op individuele, tijdelijk aanwezige micro-organismen in plaats van op de hele gemeenschap van tijdelijk en permanent aanwezige micro-organismen.<sup>341</sup> Een onderzoek onder medisch personeel duidt erop dat de diversiteit van de handflora niet afneemt door frequente desinfectie met een alcoholhoudende handgel.<sup>341</sup> In een ander onderzoek werd de handflora van verpleegkundigen in een ziekenhuis vergeleken met die van vrouwen uit de algemene bevolking. Er waren duidelijke verschillen in de flora te zien, maar onduidelijk is of die het gevolg zijn van de intensieve handdesinfectie, de afwijkende bacteriepopulatie in ziekenhuizen of beide.<sup>342</sup>

De invloed van chloorhexidine op de huidflora van patiënten is onduidelijk.



In een onderzoek is gemeld dat frequente huiddesinfectie met chloorhexidine kan resulteren in een verschuiving van de dominantie in de huidflora van Gram-positieve bacteriën naar Gram-negatieve bacteriën.<sup>194</sup> Andere onderzoekers vinden zo'n verschuiving niet.<sup>343</sup> Chloorhexidinebaden die vooral op IC-afdelingen worden toegepast om het aantal bacteriën op de huid van patiënten te verminderen, lijken vooral effectief te zijn tegen Gram-positieve bacteriën; de effectiviteit tegen Gram-negatieve bacteriën is omstreden.<sup>344</sup>

Gebruik van deodorant of antitranspirant kan eveneens invloed hebben op de huidflora van de oksel. In een Belgisch onderzoek bleek de diversiteit van de flora toe te nemen door het gebruik van deze producten, vooral bij het gebruik van antitranspirants. Vooral het aantal *Actinobacteria* nam toe, wat juist ongunstig is voor de geurontwikkeling.<sup>345</sup> In een ander onderzoek resulteerde een eenmalige toepassing van een zilverhoudende deodorant in een onmiddellijke sterke reductie van het aantal micro-organismen op de huid. De huidflora herstelde zich echter binnen vierentwintig uur. De soortensamenstelling veranderde daarbij niet.<sup>346</sup> Het dragen van een zilverhoudend t-shirt gedurende vier weken acht uur per dag had geen significant effect op de microflora van de gezonde huid.<sup>346</sup>

Omdat stoffen oraal of via de huid in het lichaam kunnen worden opgenomen, zijn effecten op het microbiom elders in het lichaam niet bij voorbaat uit te sluiten. Onderzoeken naar de relatie tussen triclosan in urine en de samenstelling of de werking van de darmflora leverden geen aanwijzingen op voor negatieve effecten van de antibacteriële stof.<sup>310,333</sup>

Omdat bij proefdieren wel effecten van triclosan op het microbiom zijn vastgesteld, bevelen deskundigen verder onderzoek aan.<sup>347,348</sup>

#### 4.2.3 Verhoogde virulentie

Blootstelling aan subletale concentraties van desinfectantia beïnvloedt niet alleen de gevoeligheid van bacteriën. Het kan ook een aantoonbaar effect hebben op hun virulentie. De precieze invloed verschilt per type desinfectans en bacteriesoort.<sup>349</sup> Blootstelling aan subletale concentraties van perazijnzuur zet *Staphylococcus aureus* aan tot een verhoogde productie van exotoxines.<sup>350</sup> *Salmonella enterica* maakt onder invloed van blootstelling aan triclosan, benzalkoniumchloride of waterstofperoxide in verhoogde mate een eiwit (AvrA) aan dat de afweer van de gastheer ondermijnt.<sup>351</sup> Subletale concentraties van quaternaire ammoniumverbindingen kunnen de expressie van virulentiegenen in de voedselpathogeen *Listeria monocytogenes* bevorderen. Deze genen coderen onder andere voor eiwitten die betrokken zijn bij de hechting aan en het binnendringen van de bacterie in menselijke gastheercellen.<sup>349</sup> Ook is waargenomen dat subletale concentraties benzalkoniumchloride de overleving en proliferatie van *Listeria monocytogenes* in humane gastheercellen bevorderen.<sup>352</sup> Het percentage patiënten dat in Nederland jaarlijks overlijdt aan Listeria-gerelateerde meningitis of er blijvende restschade aan overhoudt, is de laatste jaren geleidelijk gestegen van 27% naar 61%.<sup>353</sup> Dit hangt samen met de opkomst van een nieuwe, virulentere bacteriestam (ST6). Deze bezit een plasmide met daarop een *qacH* gen dat voor een efflux pomp codeert die



de bacterie verminderd gevoelig maakt voor benzalkoniumchloride.<sup>196</sup> De precieze relatie tussen deze resistentie en de toegenomen virulentie moet nog worden opgehelderd. Deskundigen spreken de zorg uit dat het gebruik van quaternaire ammoniumverbindingen in de levensmiddelenindustrie kan resulteren in de selectie van bacteriestammen met een verhoogde virulentie.<sup>196</sup>

### 4.3 Conclusies

Desinfectantia hebben intrinsieke gevaarseigenschappen en kunnen onder omstandigheden schadelijk zijn voor mens, dier en milieu. Mede daarom is er een toelatingsprocedure. Dat er soms toch gezondheidsschade en schade aan het milieu optreedt, hangt vooral samen met het feit dat middelen niet altijd precies volgens de gebruiksvoorschriften worden ingezet. Daarnaast kunnen onvolkomenheden in de toelatingsprocedure een rol spelen.

Het menselijk lichaam is van nature bevolkt door tal van soorten micro-organismen, het humaan microbiom. Het wetenschappelijk inzicht in de samenstelling van deze microflora neemt snel toe, maar over de relatie met ziekte en gezondheid tast men nog goeddeels in het duister. Onderzoek naar de invloed van desinfectiemiddelen of antibacteriële producten voor de persoonlijke verzorging op de samenstelling van de microflora van huid en mondholte laat zien dat er niet alleen positieve, maar ook negatieve effecten mogelijk zijn. Zo zijn er consistente aanwijzingen dat mond-

water met chloorhexidine of cetylpyridinium via zijn invloed op de mondflora de bloeddrukregulatie verstoort.



# 05

## antwoorden op de vragen van de bewindspersonen



In dit laatste hoofdstuk geeft de commissie antwoord op de vragen van de bewindspersonen, waarbij ze tevens een aantal aanbevelingen doet.

*Zijn er aanwijzingen dat door een mogelijk stijgend gebruik van desinfectantia er een toename van de microbiële resistentie is ontstaan, met mogelijke gezondheidsschade?*

Dat resistentie tegen desinfectantia voorkomt en dat resistentie de effectiviteit van desinfectie negatief beïnvloedt met schadelijke gevolgen voor gebruikers en patiënten staat vast. Of het gebruik van desinfectantia in Nederland werkelijk stijgt, heeft de commissie niet met zekerheid kunnen achterhalen, omdat het gebruik niet wordt geregistreerd. In België is wel een geleidelijke toename te zien. Ook is onbekend hoe vaak resistentie (op laag of hoog niveau) feitelijk voorkomt en welke trends te onderscheiden zijn. Dit komt doordat de gevoeligheid van micro-organismen voor desinfectantia in de praktijk vrijwel nooit wordt bepaald, zelfs niet bij incidenten en calamiteiten waar evident sprake is van het falen van desinfectieprocedures. Bovendien bestaat er geen surveillancesysteem voor resistentie tegen desinfectantia. Het verdient aanbeveling een dergelijk systeem op te zetten, om het gebruik van desinfectiemiddelen en de resistentieontwikkeling bij te houden, vergelijkbaar met de systemen die al bestaan voor antibiotica. Op die manier kan inzicht worden verkregen in de omvang en ernst van het resistentieprobleem en de factoren die daarbij een rol spelen.

*Zijn er indicaties dat de resistentie tegen antibiotica toeneemt als gevolg van gebruik van desinfectantia?*

Op grond van de huidige kennis over de onderliggende mechanismen en de uitkomsten van laboratoriumonderzoek is het aannemelijk dat resistentie tegen antibiotica toeneemt als gevolg van het gebruik van desinfectantia en andersom. Of de bijdrage van desinfectantiagebruik aan de totale resistentieproblematiek bij antibiotica gering of substantieel is, is op basis van de huidige stand van wetenschap niet te zeggen. Gebruik van desinfectantia kan bijdragen aan de beheersing van de resistentieproblematiek bij antibiotica, door het voorkomen van infecties en daarmee verminderen van het curatief gebruik van antibiotica. Anderzijds kunnen desinfectantia via kruis- en coresistentie juist ook resistentie tegen antibiotica bevorderen.

*Is de aanbeveling uit 2001 om terughoudend te zijn bij het toevoegen van desinfectantia aan consumentenproducten ook nu nog van toepassing?*

Ja, de aanbeveling uit 2001 is onverminderd van kracht. Ook nu nog geldt dat voor de meeste consumentenproducten waarin desinfectantia zitten niet is aangetoond dat hun gebruik tot enige gezondheidswinst leidt, behalve als sprake is van een medische indicatie. Inmiddels zijn er concrete aanwijzingen dat kortstondig gebruik van het desinfectans chloorhexidine in mondwater een belangrijke functie van het microbiom van de mond-keelholte van mensen kan ontregelen, waardoor de bloeddruk (tijdelijk) stijgt. Hoewel over de gevolgen van langdurig gebruik niets





bekend is, steunen ook deze bevindingen een terughoudend beleid.

*Is er noodzaak om een nationaal beleid te formuleren ten aanzien van terughoudendheid bij het toepassen van desinfectantia? Zo ja, op welke toepassingen zou een dergelijk beleid van toepassing moeten zijn?*

Ja, de commissie acht het nodig om nationaal beleid te formuleren voor een zorgvuldig gebruik van desinfectantia. Aan de ene kant om terughoudendheid in gebruik te bevorderen als een gezondheidskundige noodzaak voor toepassing ontbreekt, als er evenmin andere duidelijke baten zijn of als er afdoende minder schadelijke alternatieven beschikbaar zijn. Daarnaast om toepassing van desinfectantia te bevorderen als daar wél een medische/veterinaire noodzaak voor is en de inzet ervan evidente voordelen oplevert.

Het beleid zou alle toepassingen moeten omvatten, dus gebruik in consumentenproducten en de professionele toepassingen, en ook de toepassing van dezelfde antimicrobiële stoffen in producten die onder andere wettelijke kaders vallen (geneesmiddelen, diergeneesmiddelen, medische hulpmiddelen, cosmetica). Het gaat immers in alle gevallen om dezelfde of zeer vergelijkbare stoffen. Het resistentievraagstuk kan niet effectief worden aangepakt als het beleid slechts betrekking heeft op een deel van het gebruik van desinfecterende middelen.

Waar mogelijk zouden methoden moeten worden gestimuleerd om gezondheids- en cosmetische doelen te behalen zonder gebruik van desinfectantia. Dat sluit aan bij het gewasbeschermingsbeleid, waarin de

overheid eveneens promoot dat eerst niet-chemische methoden worden beproeft bij het voorkomen en bestrijden van plagen.<sup>354</sup> Onlangs heeft de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu aangegeven dezelfde aanpak te volgen in het biocidenbeleid.<sup>355</sup> Volgens de commissie moet het gebruik van desinfectantia worden beperkt tot die situaties waarin is aangetoond dat het gunstig is voor de gezondheid, voor de houdbaarheid of veiligheid van producten of voor cosmetische doeleinden.

In professionele sectoren zou het gebruik van desinfectiemiddelen alleen moeten worden bevorderd waar ze een duidelijke meerwaarde hebben bij de preventie of bestrijding van infecties of schade. Inzet van desinfectantia in toepassingen waarvan de effectiviteit (voorkomen van infecties of schade) of doelmatigheid in de praktijk niet is aangetoond, moeten zo veel mogelijk worden vermeden, c.q. ontmoedigd. Voor een juist gebruik is (bij) scholing van professionele gebruikers van groot belang.

Voor consumenten is het van belang het gebruik van desinfectantia waarvoor geen gezondheidswinst is aangetoond te voorkómen. Desinfectiemiddelen ter voorkoming van infecties die onder de biocidenwetgeving vallen, zouden door particulieren alleen moeten worden gebruikt op medische indicatie, dat wil zeggen op voorschrift en onder begeleiding van een arts of andere deskundige. De commissie adviseert om dit te regelen via aanpassing van het toelatingsbeleid voor biociden. De aanbeveling om desinfectiemiddelen bestemd voor routinematig gebruik op kantoor of door consumenten thuis van de (Europese) markt te weren, strookt met het eerdere advies van de raad over het voorzorgsbeginsel.<sup>273</sup> Daarin schrijft



de raad dat een verbod aantrekkelijker wordt door de beschikbaarheid van alternatieven die in dezelfde baten voorzien, maar tegen minder (onzekere) risico's. Daar is hier zeker sprake van, omdat thuis en op kantoor vanuit gezondheidsoogpunt reiniging met water en zeep bijna altijd volstaat.

Het verdient aanbeveling om ook het beleid voor desinfectantia en dat voor antibiotica met elkaar in verband te brengen, zodat een integrale benadering van antimicrobiële middelen ontstaat. Dat is van belang omdat beide groepen producten elkaars gebruik beïnvloeden en omdat de resistentiemechanismen deels gemeenschappelijk zijn of samenhangen.

De commissie beveelt verder aan om onderzoek te stimuleren naar de effectiviteit van toepassingen van desinfectiemiddelen in de praktijk, naar de meerwaarde ten opzichte van andere hygiëne- en preventiemaatregelen, zoals reiniging, en naar methoden om gezondheidswinst, het voorkomen van bederf en cosmetische doelen zo veel mogelijk te behalen zonder gebruik van desinfectiemiddelen. Ook het ontstaan van verworven resistentie tegen desinfectantia in relatie tot het gebruik van deze middelen verdient nader onderzoek. Dit geldt ook voor de invloed van desinfectantia op de samenstelling en functies van menselijke en dierlijke microbiomen, in het bijzonder bij beroepsmatig blootgestelde gebruikers, patiënten, consumenten en in het milieu.

*Welke maatregelen zijn denkbaar om invulling te geven aan de eis uit de Biocidenverordening dat biociden geen onaanvaardbare resistentie mogen veroorzaken?*

De commissie acht het niet haalbaar om op korte of middellange termijn een test te ontwikkelen waarmee bij nieuwe biociden hun resistentiebevorderend vermogen kan worden voorspeld. Daarvoor ontbreekt de benodigde kennis. De commissie raadt aan om eerst in te zetten op een systematische surveillance van het gebruik van desinfectiemiddelen en van de resistentieontwikkeling tegen desinfectantia. De methoden daarvoor zijn sneller te ontwikkelen en de resultaten leveren inzicht op in de omvang en de ernst van het vraagstuk en de omstandigheden die hierbij een rol spelen. Deze kennis kan wellicht te zijner tijd gebruikt worden voor de ontwikkeling van een voorspellende test. De commissie raadt aan om hiermee op nationaal niveau te beginnen, zoals indertijd ook bij antibioticaresistentie is gedaan, maar het vraagstuk van resistentieontwikkeling bij desinfectantia ook binnen de EU te agenderen en net als bij antibioticaresistentie te ijveren voor internationale samenwerking. Resistentieontwikkeling bij desinfectantia trekt zich immers weinig aan van landsgrenzen en kan daarom het beste op internationaal niveau worden bestreden.



*Het is aan te bevelen om bij de toelating van desinfectantia werkzaamheidstesten te gaan gebruiken die beter aansluiten bij de omstandigheden waaronder desinfectiemiddelen in de praktijk hun werk moeten doen. Dit sluit aan bij de nieuwe Europese regels die nu in veel gevallen ook een gesimuleerde praktijktest vragen.*

Richtlijnen voor prudent gebruik zijn noodzakelijk en deels al aanwezig. Anders dan bij antibiotica is het moeilijk om deze op nationaal niveau sluitend te krijgen, omdat er producten met antimicrobiële stoffen bestaan waarvoor geen toelatingsprocedure van kracht is. Daarom zal met toelatingsinstanties, fabrikanten en toelatingshouders moeten worden gesproken over eisen die worden gesteld aan bijsluiters, wettelijke gebruiksvoorschriften, reclame, voorlichting en educatie. Informatie en inzichten verkregen uit de eerdergenoemde surveillance kunnen daarbij helpen om fabrikanten en registratiehouders op hun maatschappelijke verantwoordelijkheid en hun *product stewardship* aan te spreken en samen te zoeken naar passende oplossingen.

*Welke blootstellingroutes en welke producten zijn het meest relevant bij het ontwikkelen van microbiële resistentie tegen desinfectantia? Is het mogelijk om vast te stellen welke toepassingen het meeste bijdragen aan de ontwikkeling en instandhouding van microbiële resistentie tegen desinfectantia?*

Welke blootstellingsroutes, producten of toepassingen het meest relevant zijn bij de ontwikkeling van microbiële resistentie tegen desinfectantia valt

niet te zeggen. Daarvoor ontbreekt de benodigde kennis. Omdat resistentie voornamelijk het gevolg is van gebruik, verwacht de commissie dat resistentie opduikt en voorkomt op plaatsen waar desinfectantia dagelijks en in significante hoeveelheden worden gebruikt (gezondheidszorg voor mens en dier, dierhouderij, slachterijen en levensmiddelenbranche). Systematische surveillance van de resistentie-ontwikkeling en van het gebruik van desinfectantia kan op deze punten inzicht verschaffen. Mogelijk dat desinfectiemiddelen die langdurig werkzame residuen in het milieu achterlaten (quaternaire ammoniumverbindingen, chloorhexidine, bisfenolen, zilver) meer bijdragen aan de resistentieproblematiek dan hoogreactieve middelen die snel afbreken of vervluchtigen (peroxides, chloorafgeevende verbindingen, alcohol). Daarnaast spelen ook de frequentie en schaal van gebruik een rol. Dat geldt waarschijnlijk ook voor de plaats van toepassing. Als desinfectantia op plaatsen worden ingezet waar tevens antibiotica worden gebruikt (gezondheidszorg voor mens en dier, dierhouderijen) is het risico dat ze resistentie tegen desinfectantia én tegen antibiotica bevorderen vermoedelijk het grootst.



# literatuur



- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. Desinfectantia in consumentenproducten: Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatienr 2001/05.
- <sup>2</sup> Europees Parlement, Europese Raad. Verordening (EU) van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden. Brussel: Europese Unie, 2012; Nr. 528/2012.
- <sup>3</sup> Schets FM, Blaak H, Braks M, de Bruijn ACP, Haenen A, Luttik R, e.a. Biociden en resistentie. Bilthoven: RIVM, 2012; 601712009/2012.
- <sup>4</sup> Werkgroep Infectie Preventie. Richtlijn Beleid reiniging desinfectie en sterilisatie. Ziekenhuizen. Revisie juli 2009. Leiden: Werkgroep Infectie Preventie, 2009.
- <sup>5</sup> CAC/RCP. General principles of food hygiene. Revision 4. Rome: Codex Alimentarius Commission: CAC/RCP1-1969, 2003.
- <sup>6</sup> ECHA. Transitional guidance on the biocidal products regulation - Transitional guidance on efficacy assessment for product types 1-5, disinfectants. Helsinki: European Chemicals Agency, 2016.
- <sup>7</sup> White DG, McDermott PF. Biocides, drug resistance and microbial evolution. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4(3): 313-7.
- <sup>8</sup> Cerf O, Carpentier B, Sanders P. Tests for determining in-use concentrations of antibiotics and disinfectants are based on entirely different concepts: "resistance" has different meanings. *Int J Food Microbiol* 2010; 136(3): 247-54.
- <sup>9</sup> Wales AD, Davies RH. Co-selection of resistance to antibiotics, biocides and heavy metals, and its relevance to foodborne pathogens. *Antibiotics* 2015; 4: 567-604.
- <sup>10</sup> Hugo WB. The mode of action of antibacterial agents. *J Appl Bacteriol* 1967; 30(1): 17-50.
- <sup>11</sup> Denyer SP, Stewart GSAB. Mechanisms of action of disinfectants. *Intern Biodeterioration Biodegradation* 1998; 41: 261-8.
- <sup>12</sup> McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(1): 147-79.
- <sup>13</sup> Maillard JY. Bacterial target sites for biocide action. *J Appl Microbiol* 2002; 92 Suppl: 16S-27S.
- <sup>14</sup> Russell AD. Similarities and differences in the responses of microorganisms to biocides. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(5): 750-63.
- <sup>15</sup> Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol* 2005; 99(4): 703-15.
- <sup>16</sup> McDonnell G. Biocides: modes of action and mechanisms of resistance. In: Manivannan G. *Disinfection and decontamination. Principles, applications and related issues*. 87-124. Boca Raton: CRC Press, 2008.
- <sup>17</sup> Barah F. Non-antibiotic biocides: an updated review. In: Méndez-Vilas A. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. 598-607. Formatex, 2013.
- <sup>18</sup> Gnanadhas DP, Marathe SA, Chakravorty D. Biocides--resistance, cross-resistance mechanisms and assessment. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(2): 191-206.
- <sup>19</sup> Lambert PA. Mechanisms of action of microbicides. In: Fraise AP, Mail-





- lard JY and Satter SA. Russel, Hugo & Ayliffe's Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Fifth edition. 95-107. Blackwell Publishing Ltd, 2013.
- <sup>20</sup> Ortega ME, Fernandez-Fuentes MA, Grande Burgos MJ, Abriouel H, Perez PR, Galvez A. Biocide tolerance in bacteria. *Int J Food Microbiol* 2013; 162(1): 13-25.
- <sup>21</sup> Wessels S, Ingmer H. Modes of action of three disinfectant active substances: a review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013; 67(3): 456-67.
- <sup>22</sup> Russell AD. Biocides and pharmacologically active drugs as residues and in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? *Am J Infect Control* 2002; 30(8): 495-8.
- <sup>23</sup> Maillard JY. Antimicrobial biocides in the healthcare environment: efficacy, usage, policies, and perceived problems. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1(4): 307-20.
- <sup>24</sup> CBG-Ctgb. Desinfecterende producten - afbakening tussen biociden en (dier)geneesmiddelen. Utrecht: College Beoordeling Geneesmiddelen and College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden, 5-2013.
- <sup>25</sup> Daha T. Desinfectie en de wet. *Tijdschrift voor hygiëne en infectiepreventie* 2004; 23(5): 130.
- <sup>26</sup> VWA. Systematiek voor het indelen van grensvlakproducten als geneesmiddel, cosmeticum, medisch hulpmiddel, biocide of waar (bezien vanuit productsoort 1 Annex V Richtlijn 98/8/EEG 'Producten voor menselijke hygiëne') versie 2. Den Haag: Voedsel en waren Autoriteit, 2009.
- <sup>27</sup> Woutersen M, Tiesjema B, Jeurissen SMF, de Bruijn ACP, Herremans JMM, Hegger I. Producten op de grensvlakken Warenwet - Wet op de medische hulpmiddelen - Biocidenverordening. Bilthoven: RIVM, 2015; 2015-0184.
- <sup>28</sup> RIVM. PREZIES - Landelijke jaarcijfers 2015: prevalentieonderzoek ziekenhuizen. Bilthoven: RIVM, juni 2016.
- <sup>29</sup> Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE. Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(12): 4217-24.
- <sup>30</sup> Inspectie Gezondheidszorg. Infectiepreventie in ziekenhuizen kan echt nog beter. Utrecht: Inspectie Gezondheidszorg, 5/2016.
- <sup>31</sup> Humphreys H. Self-disinfecting and microbicide-impregnated surfaces and fabrics: what potential in interrupting the spread of healthcare-associated infection? *Clin Infect Dis* 2014; 58(6): 848-53.
- <sup>32</sup> Weber DJ, Rutala WA. Self-disinfecting surfaces: review of current methodologies and future prospects. *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S31-S5.
- <sup>33</sup> Wang ZX, Jiang CP, Cao Y, Ding YT. Systematic review and meta-analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg* 2013; 100(4): 465-73.
- <sup>34</sup> Derde LP, Dautzenberg MJ, Bonten MJ. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38(6): 931-9.



- <sup>35</sup> Pittet D, Angus DC. Daily chlorhexidine bathing for critically ill patients: a note of caution. *JAMA* 2015; 313(4): 365-6.
- <sup>36</sup> Donskey CJ. Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections? *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S12-S9.
- <sup>37</sup> Siani H, Maillard JY. Best practice in healthcare environment decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(1): 1-11.
- <sup>38</sup> SCENIHR. Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. Brussels: European Commission DG Health & Consumer Protection, 1/19/2009.
- <sup>39</sup> Roest J van der, Mol, C. In de kiem gesmoord - Risicobeheersing op bedrijfsniveau voor kiemgroenten. Wageningen: RIKILT, 2002; rapport 2002.004.
- <sup>40</sup> Kleijnen RG, Knoben BGM, Hoofwijk BL, Pol DGJ, Heintges GHL, De Visser JF. The chlorine dilemma. Final report. Eindhoven: Eindhoven TU, 12/16/2011.
- <sup>41</sup> Bloomfield SF, Scott EA. A risk assessment approach to use of antimicrobials in the home to prevent spread of infection. *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S87-S93.
- <sup>42</sup> Montville R, Schaffner DW. A meta-analysis of the published literature on the effectiveness of antimicrobial soaps. *J Food Prot* 2011; 74(11): 1875-82.
- <sup>43</sup> Sharp K, Haysom I, Parkinson R. Anti-microbial hand washes for domestic use - their effectiveness in vitro and in normal use. *Int J Consumer Studies* 2001; 25(3): 200-7.
- <sup>44</sup> Aiello AE, Larson EL, Levy SB. Consumer antibacterial soaps: effective or just risky? *Clin Infect Dis* 2007; 45 Suppl 2: S137-S47.
- <sup>45</sup> Kim SA, Moon H, Lee K, Rhee MS. Bactericidal effects of triclosan in soap both in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2015.
- <sup>46</sup> Meadows E, Le SN. A systematic review of the effectiveness of antimicrobial rinse-free hand sanitizers for prevention of illness-related absenteeism in elementary school children. *BMC Public Health* 2004; 4: 50.
- <sup>47</sup> Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR, Painter J, Billhimer W, Altaf A, e.a. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9481): 225-33.
- <sup>48</sup> Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, Larson EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2008; 98(8): 1372-81.
- <sup>49</sup> Priest P, McKenzie JE, Audas R, Poore M, Brunton C, Reeves L. Hand sanitiser provision for reducing illness absences in primary school children: a cluster randomised trial. *PLoS Med* 2014; 11(8): e1001700.
- <sup>50</sup> Halden RU. On the need and speed of regulating triclosan and triclocarban in the United States. *Environ Sci Technol* 2014; 48(7): 3603-11.
- <sup>51</sup> Giuliano CA, Rybak MJ. Efficacy of triclosan as an antimicrobial hand soap and its potential impact on antimicrobial resistance: a focused review. *Pharmacotherapy* 2015; 35(3): 328-36.
- <sup>52</sup> Willmott M, Nicholson A, Busse H, MacArthur GJ, Brookes S, Campbell



- R. Effectiveness of hand hygiene interventions in reducing illness absence among children in educational settings: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016; 101(1): 42-50.
- <sup>53</sup> Yueh MF, Tukey RH. Triclosan: A Widespread Environmental Toxicant with Many Biological Effects. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016; 56: 251-72.
- <sup>54</sup> Savolainen-Kopra C, Haapakoski J, Peltola PA, Ziegler T, Korpela T, Anttila P, e.a. Hand washing with soap and water together with behavioural recommendations prevents infections in common work environment: an open cluster-randomized trial. *Trials* 2012; 13: 10.
- <sup>55</sup> U.S. Food and Drug Administration. News release. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps. Silver Spring MD: U.S. Food and Drug Administration, 9/2/2016.
- <sup>56</sup> SWAB. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII - Herziening SWAB richtlijn behandeling MRSA dragers. Nijmegen: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid, 2012.
- <sup>57</sup> WIP. Richtlijn Norovirus - Verpleeghuizen, woonzorgcentra en voorzieningen voor kleinschalig wonen voor ouderen. Leiden: Werkgroep Infectie Preventie, 2016.
- <sup>58</sup> WIP. Veilig werken bij hemodialyse. Leiden: Werkgroep Infectie Preventie, januari 2012.
- <sup>59</sup> Riley P, Lamont T. Triclosan/copolymer containing toothpastes for oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD010514.
- <sup>60</sup> Osso D, Kanani N. Antiseptic mouth rinses: an update on comparative effectiveness, risks and recommendations. *J Dent Hyg* 2013; 87(1): 10-8.
- <sup>61</sup> Swedish Chemicals Agency. Biocide treated articles - an Internet survey. Bromma Stockholm: KEMI, 2012.
- <sup>62</sup> Pesticide Action Network Germany. Biocide-treated consumer products. Markets - policies - risks. Hamburg: PAN Germany, 2013.
- <sup>63</sup> Moretro T, Hoiby-Pettersen GS, Habimana O, Heir E, Langsrud S. Assessment of the antibacterial activity of a triclosan-containing cutting board. *Int J Food Microbiol* 2011; 146(2): 157-62.
- <sup>64</sup> Moretro T, Langsrud S. Effects of materials containing antimicrobial compounds on food hygiene. *J Food Prot* 2011; 74(7): 1200-11.
- <sup>65</sup> Moretro T, Hoiby-Pettersen GS, Halvorsen CK, Langsrud S. Antibacterial activity of cutting boards containing silver. *Food Control* 2012; 28(1): 118-21.
- <sup>66</sup> Wal CGJ van de, Baars P, Niebeek G, Meijerink J, Zeegers I, Berbee RPM. Een blik in de wereld van de industriële reinigingsmiddelen. Lelystad: RIZA, 8/1998; 98.044.
- <sup>67</sup> Biociden Dienst. De biocidenmarkt in België - Volgens de gegevens in het bezit van de FOD - 2011. Brussel: Federale Overheidsdienst Volksgezondheid Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu Directoraat-Generaal Leefmilieu, 3/2012.
- <sup>68</sup> COWI. Assessment of different options to address risks from the use phase of biocides - Final report. Kongens Lyngby: COWI AS, 2009.



- <sup>69</sup> Singer H, Muller S, Tixier C, Pillonel L. Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: field measurements in wastewater treatment plants, surface waters, and lake sediments. *Environ Sci Technol* 2002; 36(23): 4998-5004.
- <sup>70</sup> CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2013.
- <sup>71</sup> Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 299-302.
- <sup>72</sup> Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005; 36(6): 697-705.
- <sup>73</sup> Falagas ME, Bliziotis IA. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(6): 630-6.
- <sup>74</sup> Hearne S. Averting a potential post-antibiotic era. In: Institute of Medicine. Antibiotic resistance - Implications for global health and novel intervention strategies. Workshop summary. 174-90. Washington DC: The national Academies Press, 2010.
- <sup>75</sup> Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1(1): 11.
- <sup>76</sup> Dancer SJ. Infection control in the post-antibiotic era. *Healthcare Infection* 2013; 18: 51-60.
- <sup>77</sup> IAP, IAMP. Joint statement IAP/IAMP Antimicrobial resistance: a call for action. Trieste: IAP The global network of science academies TIMP, 2013.
- <sup>78</sup> Rossolini GM, Arena F, Pecile P, Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 18: 56-60.
- <sup>79</sup> WHO. Antimicrobial resistance - Global report on surveillance. Geneva: World Health Organization, 2014.
- <sup>80</sup> Shallcross LJ, Howard SJ, Fowler T, Davies SC. Tackling the threat of antimicrobial resistance: from policy to sustainable action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370(1670).
- <sup>81</sup> Martinez JL, Baquero F. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Ups J Med Sci* 2014; 119(2): 68-77.
- <sup>82</sup> Martinez JL, Coque TM, Baquero F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(2): 116-23.
- <sup>83</sup> Maillard JY. Mechanisms of bacterial resistance to microbicides. In: Fraise AP, Maillard JY and Sattar SA. Russell, Hugo & Ayliffe's: Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Fifth edition. 108-20. New York: Wiley-Blackwell Publishing Ltd., 2013.
- <sup>84</sup> Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(12): 794-803.
- <sup>85</sup> Denyer SP, Maillard JY. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-negative bacteria. *J Appl Microbiol* 2002; 92 Suppl: 35S-45S.
- <sup>86</sup> Fernandez L, Breidenstein EB, Hancock RE. Creeping baselines and adaptive resistance to antibiotics. *Drug Resist Updat* 2011; 14(1): 1-21.



- <sup>87</sup> Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(1): 20-51.
- <sup>88</sup> Mechin L, Dubois-Brissonnet F, Heyd B, Leveau JY. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 to didecyldimethylammonium bromide induces changes in membrane fatty acid composition and in resistance of cells. *J Appl Microbiol* 1999; 86(5): 859-66.
- <sup>89</sup> Morita Y, Murata T, Mima T, Shiota S, Kuroda T, Mizushima T, e.a. Induction of *mexCD-oprJ* operon for a multidrug efflux pump by disinfectants in wild-type *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(4): 991-4.
- <sup>90</sup> Hernandez A, Ruiz FM, Romero A, Martinez JL. The binding of triclosan to SmeT, the repressor of the multidrug efflux pump SmeDEF, induces antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *PLoS Pathog* 2011; 7(6): e1002103.
- <sup>91</sup> Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. *Front Microbiol* 2014; 4: 422.
- <sup>92</sup> Braoudaki M, Hilton AC. Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 73-8.
- <sup>93</sup> Rouch DA, Cram DS, DiBerardino D, Littlejohn TG, Skurray RA. Efflux-mediated antiseptic resistance gene *qacA* from *Staphylococcus aureus*: common ancestry with tetracycline- and sugar-transport proteins. *Mol Microbiol* 1990; 4(12): 2051-62.
- <sup>94</sup> Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 27(2-3): 341-53.
- <sup>95</sup> Houari A, Di MP. Effect of chlorhexidine and benzalkonium chloride on bacterial biofilm formation. *Lett Appl Microbiol* 2007; 45(6): 652-6.
- <sup>96</sup> Ebrahimi A, Hemati M, Habibian DS, Bahadoran S, Khoshnood S, Khubani S, e.a. Chlorhexidine digluconate effects on planktonic growth and biofilm formation in some field isolates of animal bacterial pathogens. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2014; 9(2): e14298.
- <sup>97</sup> Machado I, Lopes SP, Sousa AM, Pereira MO. Adaptive response of single and binary *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilms to benzalkonium chloride. *J Basic Microbiol* 2012; 52(1): 43-52.
- <sup>98</sup> Pagedar A, Singh J, Batish VK. Adaptation to benzalkonium chloride and ciprofloxacin affects biofilm formation potential, efflux pump and haemolysin activity of *Escherichia coli* of dairy origin. *J Dairy Res* 2012; 79(4): 383-9.
- <sup>99</sup> Bedran TB, Grignon L, Spolidorio DP, Grenier D. Subinhibitory concentrations of triclosan promote *Streptococcus mutans* biofilm formation and adherence to oral epithelial cells. *PLoS One* 2014; 9(2): e89059.
- <sup>100</sup> Syed AK, Ghosh S, Love NG, Boles BR. Triclosan promotes *Staphylococcus aureus* nasal colonization. *MBio* 2014; 5(2): e01015.
- <sup>101</sup> Shemesh M, Kolter R, Losick R. The biocide chlorine dioxide stimulates biofilm formation in *Bacillus subtilis* by activation of the histidine kinase KinC. *J Bacteriol* 2010; 192(24): 6352-6.
- <sup>102</sup> Knobloch JK, Horstkotte MA, Rohde H, Kaulfers PM, Mack D. Alcoholic





- ingredients in skin disinfectants increase biofilm expression of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(4): 683-7.
- <sup>103</sup> Milisavljevic V, Tran LP, Batmalle C, Bootsma HJ. Benzyl alcohol and ethanol can enhance the pathogenic potential of clinical *Staphylococcus epidermidis* strains. *Am J Infect Control* 2008; 36(8): 552-8.
- <sup>104</sup> Korem M, Gov Y, Rosenberg M. Global gene expression in *Staphylococcus aureus* following exposure to alcohol. *Microb Pathog* 2010; 48(2): 74-84.
- <sup>105</sup> Chaieb K, Zmantar T, Souiden Y, Mahdouani K, Bakhrouf A. XTT assay for evaluating the effect of alcohols, hydrogen peroxide and benzalkonium chloride on biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Microb Pathog* 2011; 50(1): 1-5.
- <sup>106</sup> Redelman CV, Maduakolam C, Anderson GG. Alcohol treatment enhances *Staphylococcus aureus* biofilm development. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 66(3): 411-8.
- <sup>107</sup> Capita R, Riesco-Pelaez F, Alonso-Hernando A, Alonso-Calleja C. Exposure of *Escherichia coli* ATCC 12806 to sublethal concentrations of food-grade biocides influences its ability to form biofilm, resistance to antimicrobials, and ultrastructure. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80(4): 1268-80.
- <sup>108</sup> Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(2): 95-108.
- <sup>109</sup> Simoes M. Antimicrobial strategies effective against infectious bacterial biofilms. *Curr Med Chem* 2011; 18(14): 2129-45.
- <sup>110</sup> Bridier A, Briandet R, Thomas V, Dubois-Brissonnet F. Resistance of bacterial biofilms to disinfectants: a review. *Biofouling* 2011; 27(9): 1017-32.
- <sup>111</sup> Acker H van, Van Dijck P, Coenye T. Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol* 2014; 22(6): 326-33.
- <sup>112</sup> Ceragioli M, Mols M, Moezelaar R, Ghelardi E, Senesi S, Abee T. Comparative transcriptomic and phenotypic analysis of the responses of *Bacillus cereus* to various disinfectant treatments. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(10): 3352-60.
- <sup>113</sup> Pearce H, Messenger S, Maillard JY. Effect of biocides commonly used in the hospital environment on the transfer of antibiotic-resistance genes in *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1999; 43(2): 101-7.
- <sup>114</sup> Maillard JY. Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: should it be of genuine concern? *J Hosp Infect* 2007; 65 Suppl 2: 60-72.
- <sup>115</sup> Seier-Petersen MA, Jasni A, Aarestrup FM, Vigre H, Mullany P, Roberts AP, e.a. Effect of subinhibitory concentrations of four commonly used biocides on the conjugative transfer of Tn916 in *Bacillus subtilis*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(2): 343-8.
- <sup>116</sup> Guo MT, Yuan QB, Yang J. Distinguishing effects of ultraviolet exposure and chlorination on the horizontal transfer of antibiotic resistance genes in municipal wastewater. *Environ Sci Technol* 2015; 49(9): 5771-8.



- <sup>117</sup> Velkov VV. New insights into the molecular mechanisms of evolution: stress increases genetic diversity. *Molecular Biology* 2002; 36(2): 209-15.
- <sup>118</sup> Gillings MR, Stokes HW. Are humans increasing bacterial evolvability? *Trends Ecol Evol* 2012; 27(6): 346-52.
- <sup>119</sup> Blazquez J, Couce A, Rodriguez-Beltran J, Rodriguez-Rojas A. Antimicrobials as promoters of genetic variation. *Curr Opin Microbiol* 2012; 15(5): 561-9.
- <sup>120</sup> Laureti L, Matic I, Gutierrez A. Bacterial responses and genome instability induced by subinhibitory concentrations of antibiotics. *Antibiotics* 2013; 2: 100-14.
- <sup>121</sup> American Academy of Microbiology. Antibiotic resistance: an ecological perspective on an old problem. Washington DC: American Academy of Microbiology, 2009.
- <sup>122</sup> Hassan KA, Baltzer SA, Paulsen IT, Brown M. Pumping out biocides - cause for concern? *Microbiology Australia* 2010; 31(4): 178-81.
- <sup>123</sup> Fernandez L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(4): 661-81.
- <sup>124</sup> Goldstein F. The potential clinical impact of low-level antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(1): 1-4.
- <sup>125</sup> DeMarco CE, Cushing LA, Frempong-Manso E, Seo SM, Jaravaza TA, Kaatz GW. Efflux-related resistance to norfloxacin, dyes, and biocides in bloodstream isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(9): 3235-9.
- <sup>126</sup> Costa SS, Viveiros M, Amaral L, Couto I. Multidrug Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*: an Update. *Open Microbiol J* 2013; 7: 59-71.
- <sup>127</sup> Costa SS, Junqueira E, Palma C, Viveiros M, Melo-Cristino J, Amaral L, e.a. Resistance to antimicrobials mediated by efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* 2013; 2: 83-99.
- <sup>128</sup> Levin BR, Rozen DE. Non-inherited antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4(7): 556-62.
- <sup>129</sup> Fernandez L, Breidenstein EBM, Hancock REW. Importance of adaptive and stepwise changes in the rise and spread of antimicrobial resistance. In: Keen PL and Montforts MHMM. *Antimicrobial resistance in the environment*. 43-71. New Jersey: Wiley, 2012.
- <sup>130</sup> Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. In: Coates ARM. *Antibiotic resistance. Handbook of experimental pharmacology*. 122-33. Berlin, Heidelberg: Springer-verlag, 2012.
- <sup>131</sup> Handel N, Schuurmans JM, Feng Y, Brul S, ter Kuile BH. Interaction between mutations and regulation of gene expression during development of de novo antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(8): 4371-9.
- <sup>132</sup> Kester JC, Fortune SM. Persisters and beyond: mechanisms of phenotypic drug resistance and drug tolerance in bacteria. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2014; 49(2): 91-101.



- <sup>133</sup> Baquero F. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. *Drug Resist Updat* 2001; 4(2): 93-105.
- <sup>134</sup> Hughes D. Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs. *IUBMB Life* 2014; 66(8): 521-9.
- <sup>135</sup> Sandegren L. Selection of antibiotic resistance at very low antibiotic concentrations. *Ups J Med Sci* 2014; 119(2): 103-7.
- <sup>136</sup> Langsrud S, Sidhu MS, Heir E, Holck AL. Bacterial disinfectant resistance - a challenge for the food industry. *Intern Biodeterioration Biodegradation* 2003; 51: 283-90.
- <sup>137</sup> Canton R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11(5): 477-85.
- <sup>138</sup> Tezel U, Pavlostathis SG. Quaternary ammonium disinfectants: microbial adaptation, degradation and ecology. *Curr Opin Biotechnol* 2015; 33: 296-304.
- <sup>139</sup> Bester K. Fate of triclosan and triclosan-methyl in sewage treatment plants and surface waters. *Arch Environ Contam Toxicol* 2005; 49(1): 9-17.
- <sup>140</sup> Wu JL, Lam NP, Martens D, Kettrup A, Cai Z. Triclosan determination in water related to wastewater treatment. *Talanta* 2007; 72(5): 1650-4.
- <sup>141</sup> Bedoux G, Roig B, Thomas O, Dupont V, Le BB. Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. *Environ Sci Pollut Res Int* 2012; 19(4): 1044-65.
- <sup>142</sup> Gautam P, Carsella JS, Kinney CA. Presence and transport of the antimicrobials triclocarban and triclosan in a wastewater-dominated stream and freshwater environment. *Water Res* 2014; 48: 247-56.
- <sup>143</sup> Carey DE, McNamara PJ. The impact of triclosan on the spread of antibiotic resistance in the environment. *Front Microbiol* 2015; 5: 780.
- <sup>144</sup> Bester K. Triclosan in a sewage treatment process--balances and monitoring data. *Water Res* 2003; 37(16): 3891-6.
- <sup>145</sup> McClellan K, Halden RU. Pharmaceuticals and personal care products in archived U.S. biosolids from the 2001 EPA National Sewage Sludge Survey. *Water Res* 2010; 44(2): 658-68.
- <sup>146</sup> Kaj L, Wallberg P, Brorström-Lundén E. Quaternary ammonium compounds - Analyses in a Nordic cooperation on screening. Copenhagen: Nordic Council of Ministers, 2014.
- <sup>147</sup> Tezel U, Pavlostathis SG. Role of quaternary ammonium compounds on antimicrobial resistance in the environment. In: Keen PL and Montforts MH. *Antimicrobial resistance in the environment*. 349-87. Hoboken NJ: John Wiley & Sons Inc., 2012.
- <sup>148</sup> Mc Cay PH, Ocampo-Sosa AA, Fleming GT. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture. *Microbiology* 2010; 156(Pt 1): 30-8.
- <sup>149</sup> Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D, e.a. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 2011; 7(7): e1002158.
- <sup>150</sup> Gullberg E, Albrecht LM, Karlsson C, Sandegren L, Andersson DI.



- Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *MBio* 2014; 5(5): e01918-14.
- <sup>151</sup> Baquero F, Coque TM. Widening the spaces of selection: evolution along sublethal antimicrobial gradients. *MBio* 2014; 5(6): e02270.
- <sup>152</sup> Salyers AA, Amabile-Cuevas CF. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11): 2321-5.
- <sup>153</sup> Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(7): 450-9.
- <sup>154</sup> Karpanoja P, Nyberg ST, Bergman M, Voipio T, Paakkari P, Huovinen P, e.a. Connection between trimethoprim-sulfamethoxazole use and resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(7): 2480-5.
- <sup>155</sup> Johnsen PJ, Townsend JP, Bohn T, Simonsen GS, Sundsfjord A, Nielsen KM. Factors affecting the reversal of antimicrobial-drug resistance. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(6): 357-64.
- <sup>156</sup> Andersson DI, Hughes D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35(5): 901-11.
- <sup>157</sup> Sundqvist M. Reversibility of antibiotic resistance. *Ups J Med Sci* 2014; 119(2): 142-8.
- <sup>158</sup> Perron GG, Hall AR, Buckling A. Hypermutability and compensatory adaptation in antibiotic-resistant bacteria. *Am Nat* 2010; 176(3): 303-11.
- <sup>159</sup> Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12(7): 465-78.
- <sup>160</sup> CVI. MARAN 2014. Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2013. Mevius DJ, Wit B, van Pelt W and Heederik D, editors. Lelystad: Centraal Veterinair Instituut WU, 2014.
- <sup>161</sup> Tumah HN. Bacterial biocide resistance. *J Chemother* 2009; 21(1): 5-15.
- <sup>162</sup> Pagès JM, Maillard JY, Davin-Regli A, Springthorpe S. Microbicides - the double-edged sword: environmental toxicity and emerging resistance. In: Fraise AP, Maillard JY and Sattar SA. Russell, Hugo & Ayliffe's: Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization. Fifth edition. 229-35. New York: Wiley-Blackwell Publishing Ltd., 2013.
- <sup>163</sup> Verraes C, van Boxstael S, van Meervenne E, Van Coillie E, Butaye P, Catry B, e.a. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(7): 2643-69.
- <sup>164</sup> Ridgway HF, Olson BH. Chlorine resistance patterns of bacteria from two drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 1982; 44(4): 972-87.
- <sup>165</sup> Furuhashi K, Banzai AU, Kawakami Y, Ishizaki N, Yoshida Y, Goto K, e.a. Genotyping and chlorine-resistance of *Methylobacterium aquaticum* isolated from water samples in Japan. *Biocontrol Sci* 2011; 16(3): 103-7.
- <sup>166</sup> Paes FA, Hissa DC, Angelim AL, Pinto NW, Grangeiro TB, Melo VM.



- Diversity of a chlorine-resistant *Bacillus* population isolated from a wastewater treatment station. *Water Environ Res* 2012; 84(3): 274-81.
- <sup>167</sup> Khan S, Beattie TK, Knapp CW. Relationship between antibiotic- and disinfectant-resistance profiles in bacteria harvested from tap water. *Chemosphere* 2016; 152: 132-41.
- <sup>168</sup> Horner C, Mawer D, Wilcox M. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(11): 2547-59.
- <sup>169</sup> Mayer S, Boos M, Beyer A, Fluit AC, Schmitz FJ. Distribution of the antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB* and *qacC* in 497 methicillin-resistant and -susceptible European isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6): 896-7.
- <sup>170</sup> Skovgaard S, Larsen MH, Nielsen LN, Skov RL, Wong C, Westh H, e.a. Recently introduced *qacA/B* genes in *Staphylococcus epidermidis* do not increase chlorhexidine MIC/MBC. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(10): 2226-33.
- <sup>171</sup> Skovgaard S, Nielsen LN, Larsen MH, Skov RL, Ingmer H, Westh H. *Staphylococcus epidermidis* isolated in 1965 are more susceptible to triclosan than current isolates. *PLoS One* 2013; 8(4): e62197.
- <sup>172</sup> Wand ME, Baker KS, Benthall G, McGregor H, McCowen JW, DeHeer-Graham A, e.a. Characterization of pre-antibiotic era *Klebsiella pneumoniae* isolates with respect to antibiotic/disinfectant susceptibility and virulence in *Galleria mellonella*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(7): 3966-72.
- <sup>173</sup> Lam M. Understanding the evolution of *Enterococcus faecium* in the clinical environment. Parkville, Melbourne, Australia: Department of Microbiology and Immunology, The Doherty Institute for Infection and Immunity, The University of Melbourne, 2015.
- <sup>174</sup> Stinear TP, Pidot SJ, Lam MMC, Ballard SA, Grayson ML, Mahony AA, e.a. Increased tolerance of hospital *Enterococcus faecium* to hand-rub alcohols. *bioRxiv* 2016; doi: 10.1101/053728.
- <sup>175</sup> Russell AD. Principles of antimicrobial activity and resistance. In: Block SS. Disinfection, sterilization, and preservation. 5th, 31-55. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2001.
- <sup>176</sup> Meyer B. Does microbial resistance to biocides create a hazard to food hygiene? *Int J Food Microbiol* 2006; 112(3): 275-9.
- <sup>177</sup> Meyer B, Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? *J Hosp Infect* 2010; 76(3): 200-5.
- <sup>178</sup> Buffet-Bataillon S, Branger B, Cormier M, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Effect of higher minimum inhibitory concentrations of quaternary ammonium compounds in clinical *E. coli* isolates on antibiotic susceptibilities and clinical outcomes. *J Hosp Infect* 2011; 79(2): 141-6.
- <sup>179</sup> Schwaiger K, Harms KS, Bischoff M, Preikschat P, Molle G, Bauer-Unkauf I, e.a. Insusceptibility to disinfectants in bacteria from animals, food and humans-is there a link to antimicrobial resistance? *Front Microbiol* 2014; 5: 88.





- <sup>180</sup> McBain AJ, Rickard AH, Gilbert P. Possible implications of biocide accumulation in the environment on the prevalence of bacterial antibiotic resistance. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2002; 29(6): 326-30.
- <sup>181</sup> Riazi S, Matthews KR. Failure of foodborne pathogens to develop resistance to sanitizers following repeated exposure to common sanitizers. *Intern Biodeterioration Biodegradation* 2011; 65: 374-8.
- <sup>182</sup> Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(2): 231-54.
- <sup>183</sup> Kenters N, Huijskens EG, Meier C, Voss A. Infectious diseases linked to cross-contamination of flexible endoscopes. *Endosc Int Open* 2015; 3(4): E259-E65.
- <sup>184</sup> Aumeran C, Poincloux L, Souweine B, Robin F, Laurichesse H, Baud O, e.a. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2010; 42(11): 895-9.
- <sup>185</sup> De Onderzoeksraad voor Veiligheid. *Salmonella in gerookte zalm*. Den Haag: De Onderzoeksraad voor Veiligheid, 2013.
- <sup>186</sup> Lear JC, Maillard JY, Dettmar PW, Goddard PA, Russell AD. Chloroxylenol- and triclosan-tolerant bacteria from industrial sources. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2002; 29(5): 238-42.
- <sup>187</sup> Lear JC, Maillard JY, Dettmar PW, Goddard PA, Russell AD. Chloroxylenol- and triclosan-tolerant bacteria from industrial sources - susceptibility to antibiotics and other biocides. *Intern Biodeterioration Biodegradation* 2006; 57: 51-6.
- <sup>188</sup> Kastbjerg VG, Gram L. Industrial disinfectants do not select for resistance in *Listeria monocytogenes* following long term exposure. *Int J Food Microbiol* 2012; 160(1): 11-5.
- <sup>189</sup> Harbarth S, Tuan SS, Horner C, Wilcox MH. Is reduced susceptibility to disinfectants and antiseptics a risk in healthcare settings? A point-counterpoint review. *J Hosp Infect* 2014; 87(4): 194-202.
- <sup>190</sup> Oosterik LH, Peeters L, Mutuku I, Goddeeris BM, Butaye P. Susceptibility of avian pathogenic *Escherichia coli* from laying hens in Belgium to antibiotics and disinfectants and integron prevalence. *Avian Dis* 2014; 58(2): 271-8.
- <sup>191</sup> Jelenko C, III. Silver nitrate resistant *E. coli*: report of case. *Ann Surg* 1969; 170(2): 296-9.
- <sup>192</sup> McHugh GL, Moellering RC, Hopkins CC, Swartz MN. *Salmonella typhimurium* resistant to silver nitrate, chloramphenicol, and ampicillin. *Lancet* 1975; 1(7901): 235-40.
- <sup>193</sup> Stickler DJ, Thomas B. Antiseptic and antibiotic resistance in Gram-negative bacteria causing urinary tract infection. *J Clin Pathol* 1980; 33(3): 288-96.
- <sup>194</sup> Stickler DJ. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. *J Appl Microbiol* 2002; 92 Suppl: 163S-70S.
- <sup>195</sup> Batra R, Cooper BS, Whiteley C, Patel AK, Wyncoll D, Edgeworth JD. Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy



- in preventing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2): 210-7.
- <sup>196</sup> Kremer P, Lees J, Ferwerda B, van der Ende A, Brouwer M, Bentley D, e.a. Genome-wide analysis identifies benzalkonium resistance genes to be associated with outcome in *Listeria monocytogenes* meningitis. In: The 26th European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Amsterdam: 9-12 april 2016; O623.
- <sup>197</sup> Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999; 283(5409): 1837, 9.
- <sup>198</sup> Wolcott RD, Ehrlich GD. Biofilms and chronic infections. *JAMA* 2008; 299(22): 2682-4.
- <sup>199</sup> Francolini I, Donelli G. Prevention and control of biofilm-based medical-device-related infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59(3): 227-38.
- <sup>200</sup> Sanchez CJ, Jr., Mende K, Beckius ML, Akers KS, Romano DR, Wenke JC, e.a. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 47.
- <sup>201</sup> Houdt R van, Michiels CW. Biofilm formation and the food industry, a focus on the bacterial outer surface. *J Appl Microbiol* 2010; 109(4): 1117-31.
- <sup>202</sup> Srey S, Jahid IK, Ha S-D. Biofilm formation in food industries: a food safety concern. *Food Control* 2013; 31: 572-85.
- <sup>203</sup> Cappitelli F, Polo A, Villa F. Biofilm formation in food processing environments is still poorly understood and controlled. *Food Eng Rev* 2014; 6: 29-42.
- <sup>204</sup> Wingender J, Flemming HC. Biofilms in drinking water and their role as reservoir for pathogens. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 214(6): 417-23.
- <sup>205</sup> Abdel-Nour M, Duncan C, Low DE, Guyard C. Biofilms: the stronghold of *Legionella pneumophila*. *Int J Mol Sci* 2013; 14(11): 21660-75.
- <sup>206</sup> Rice SA, van den Akker B, Pomati F, Roser D. A risk assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools: a review. *J Water Health* 2012; 10(2): 181-96.
- <sup>207</sup> Schets FM, van den Berg HH, Baan R, Lynch G, de Roda Husman AM. *Pseudomonas aeruginosa* on vinyl-canvas inflatables and foam teaching aids in swimming pools. *J Water Health* 2014; 12(4): 772-81.
- <sup>208</sup> Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Martínez-Reséndez MF, Llaca-Díaz JM, Pérez-Rodríguez E, Garza-González E. Influence of whole-body washing of critically ill patients with chlorhexidine on *Acinetobacter baumannii* isolates. *Am J Infect Control* 2014; 42(8): 874-8.
- <sup>209</sup> Popovich KJ, Lyles R, Hayes R, Hota B, Trick W, Weinstein RA, e.a. Relationship between chlorhexidine gluconate skin concentration and microbial density on the skin of critically ill patients bathed daily with chlorhexidine gluconate. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(9): 889-96.
- <sup>210</sup> Wisplinghoff H, Schmitt R, Wohrmann A, Stefanik D, Seifert H. Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect* 2007; 66(2): 174-81.



- <sup>211</sup> Boost MV, Chan J, Shi GS, Cho P. Effect of multipurpose solutions against *Acinetobacter* carrying QAC genes. *Optom Vis Sci* 2014; 91(3): 272-7.
- <sup>212</sup> Chapman JS. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. *Intern Biodeterioration Biodegradation* 2003; 51: 271-6.
- <sup>213</sup> Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DG. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics* 2015; 16(1): 964.
- <sup>214</sup> Alonso A, Martinez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11): 3079-86.
- <sup>215</sup> Zhang L, Li XZ, Poole K. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(12): 3497-503.
- <sup>216</sup> Sanchez P, Alonso A, Martinez JL. Cloning and characterization of SmeT, a repressor of the *Stenotrophomonas maltophilia* multidrug efflux pump SmeDEF. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(11): 3386-93.
- <sup>217</sup> Sanchez P, Moreno E, Martinez JL. The biocide triclosan selects *Stenotrophomonas maltophilia* mutants that overproduce the SmeDEF multidrug efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(2): 781-2.
- <sup>218</sup> Chuanchuen R, Beinlich K, Hoang TT, Becher A, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP. Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects *nfxB* mutants overexpressing MexCD-OprJ. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(2): 428-32.
- <sup>219</sup> Chuanchuen R, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP. High-level triclosan resistance in *Pseudomonas aeruginosa* is solely a result of efflux. *Am J Infect Control* 2003; 31(2): 124-7.
- <sup>220</sup> McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Overexpression of *marA*, *soxS*, or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 166(2): 305-9.
- <sup>221</sup> Buffet-Bataillon S, Le Jeune A, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Molecular mechanisms of higher MICs of antibiotics and quaternary ammonium compounds for *Escherichia coli* isolated from bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(12): 2837-42.
- <sup>222</sup> Maseda H, Hashida Y, Konaka R, Shirai A, Kourai H. Mutational upregulation of a resistance-nodulation-cell division-type multidrug efflux pump, SdeAB, upon exposure to a biocide, cetylpyridinium chloride, and antibiotic resistance in *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12): 5230-5.
- <sup>223</sup> Maseda H, Hashida Y, Shirai A, Omasa T, Nakae T. Mutation in the *sdeS* gene promotes expression of the *sdeAB* efflux pump genes and multidrug resistance in *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(6): 2922-6.



- <sup>224</sup> Couto I, Costa SS, Viveiros M, Martins M, Amaral L. Efflux-mediated response of *Staphylococcus aureus* exposed to ethidium bromide. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(3): 504-13.
- <sup>225</sup> Jang S. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus* and their clinical implications. *J Microbiol* 2016; 54(1): 1-8.
- <sup>226</sup> Li XZ, Nikaido H, Williams KE. Silver-resistant mutants of *Escherichia coli* display active efflux of Ag<sup>+</sup> and are deficient in porins. *J Bacteriol* 1997; 179(19): 6127-32.
- <sup>227</sup> Sutterlin S, Tano E, Bergsten A, Tallberg AB, Melhus A. Effects of silver-based wound dressings on the bacterial flora in chronic leg ulcers and its susceptibility in vitro to silver. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(1): 34-9.
- <sup>228</sup> Tkachenko O, Shepard J, Aris VM, Joy A, Bello A, Londono I, e.a. A triclosan-ciprofloxacin cross-resistant mutant strain of *Staphylococcus aureus* displays an alteration in the expression of several cell membrane structural and functional genes. *Res Microbiol* 2007; 158(8-9): 651-8.
- <sup>229</sup> Svetlikova Z, Skovierova H, Niederweis M, Gaillard JL, McDonnell G, Jackson M. Role of porins in the susceptibility of *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium chelonae* to aldehyde-based disinfectants and drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(9): 4015-8.
- <sup>230</sup> McMurry LM, McDermott PF, Levy SB. Genetic evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(3): 711-3.
- <sup>231</sup> Parikh SL, Xiao G, Tonge PJ. Inhibition of InhA, the enoyl reductase from *Mycobacterium tuberculosis*, by triclosan and isoniazid. *Biochemistry* 2000; 39(26): 7645-50.
- <sup>232</sup> Kremer AN, Hoffmann H. Subtractive hybridization yields a silver resistance determinant unique to nosocomial pathogens in the *Enterobacter cloacae* complex. *J Clin Microbiol* 2012; 50(10): 3249-57.
- <sup>233</sup> Gilmour MW, Thomson NR, Sanders M, Parkhill J, Taylor DE. The complete nucleotide sequence of the resistance plasmid R478: defining the backbone components of incompatibility group H conjugative plasmids through comparative genomics. *Plasmid* 2004; 52(3): 182-202.
- <sup>234</sup> Sandegren L, Linkevicius M, Lytsy B, Melhus A, Andersson DI. Transfer of an *Escherichia coli* ST131 multiresistance cassette has created a *Klebsiella pneumoniae*-specific plasmid associated with a major nosocomial outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(1): 74-83.
- <sup>235</sup> Sidhu MS, Heir E, Sorum H, Holck A. Genetic linkage between resistance to quaternary ammonium compounds and beta-lactam antibiotics in food-related *Staphylococcus* spp. *Microb Drug Resist* 2001; 7(4): 363-71.
- <sup>236</sup> Sidhu MS, Heir E, Leegaard T, Wiger K, Holck A. Frequency of disinfectant resistance genes and genetic linkage with beta-lactamase transposon Tn552 among clinical staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9): 2797-803.
- <sup>237</sup> Jeong JH, Shin KS, Lee JW, Park EJ, Son SY. Analysis of a novel class 1 integron containing metallo-beta-lactamase gene VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol* 2009; 47(6): 753-9.



- <sup>238</sup> Johnson TJ, Siek KE, Johnson SJ, Nolan LK. DNA sequence and comparative genomics of pAPEC-O2-R, an avian pathogenic *Escherichia coli* transmissible R plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11): 4681-8.
- <sup>239</sup> Sun F, Zhou D, Wang Q, Feng J, Feng W, Luo W, e.a. The first report of detecting the blaSIM-2 gene and determining the complete sequence of the SIM-encoding plasmid. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(4): 347-51.
- <sup>240</sup> Sun F, Zhou D, Wang Q, Feng J, Feng W, Luo W, e.a. Genetic characterization of a novel blaDIM-2-carrying megaplasmid p12969-DIM from clinical *Pseudomonas putida*. *J Antimicrob Chemother* 2015.
- <sup>241</sup> Gaze WH, Abdousslam N, Hawkey PM, Wellington EM. Incidence of class 1 integrons in a quaternary ammonium compound-polluted environment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(5): 1802-7.
- <sup>242</sup> Gaze WH, Zhang L, Abdousslam NA, Hawkey PM, Calvo-Bado L, Royle J, e.a. Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *ISME J* 2011; 5(8): 1253-61.
- <sup>243</sup> Gillings MR, Xuejun D, Hardwick SA, Holley MP, Stokes HW. Gene cassettes encoding resistance to quaternary ammonium compounds: a role in the origin of clinical class 1 integrons? *ISME J* 2009; 3(2): 209-15.
- <sup>244</sup> Gillings MR. Biocide use, integrons and novel genetic elements. *Microbiology Australia* 2010; 31(4): 192-4.
- <sup>245</sup> Gillings MR. Integrons: past, present, and future. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014; 78(2): 257-77.
- <sup>246</sup> Stokes HW, Gillings MR. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35(5): 790-819.
- <sup>247</sup> Mindlin S, Minakhin L, Petrova M, Kholodii G, Minakhina S, Gorlenko Z, e.a. Present-day mercury resistance transposons are common in bacteria preserved in permafrost grounds since the Upper Pleistocene. *Res Microbiol* 2005; 156(10): 994-1004.
- <sup>248</sup> Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol* 2006; 14(4): 176-82.
- <sup>249</sup> Rutala WA, Stiegel MM, Sarubbi FA, Weber DJ. Susceptibility of antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant hospital bacteria to disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(6): 417-21.
- <sup>250</sup> Pagedar A, Singh J, Batish VK. Efflux mediated adaptive and cross resistance to ciprofloxacin and benzalkonium chloride in *Pseudomonas aeruginosa* of dairy origin. *J Basic Microbiol* 2011; 51(3): 289-95.
- <sup>251</sup> Thorrold CA, Letsoalo ME, Duse AG, Marais E. Efflux pump activity in fluoroquinolone and tetracycline resistant *Salmonella* and *E. coli* implicated in reduced susceptibility to household antimicrobial cleaning agents. *Int J Food Microbiol* 2007; 113(3): 315-20.
- <sup>252</sup> Alonso-Hernando A, Capita R, Prieto M, Alonso-Calleja C. Comparison of antibiotic resistance patterns in *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* strains pre-exposed and exposed to poultry decontami-





- nants. *Food Control* 2009; 20: 1108-11.
- <sup>253</sup> Webber MA, Whitehead RN, Mount M, Loman NJ, Pallen MJ, Piddock LJ. Parallel evolutionary pathways to antibiotic resistance selected by biocide exposure. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(8): 2241-8.
- <sup>254</sup> Capita R, Alvarez-Fernandez E, Fernandez-Buelta E, Manteca J, Alonso-Calleja C. Decontamination treatments can increase the prevalence of resistance to antibiotics of *Escherichia coli* naturally present on poultry. *Food Microbiol* 2013; 34(1): 112-7.
- <sup>255</sup> Aiello AE, Marshall B, Levy SB, Ia-Latta P, Larson E. Relationship between triclosan and susceptibilities of bacteria isolated from hands in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(8): 2973-9.
- <sup>256</sup> Cole EC, Addison RM, Dulaney PD, Leeske KE, Madanat HM, Guffey AM. Investigation of antibiotic and antibacterial susceptibility and resistance in *Staphylococcus* from the skin of users and non-users of antibacterial wash products in home environments. *Intern J Microbiol Res* 2011; 3(2): 90-6.
- <sup>257</sup> Marshall BM, Robleto E, Dumont T, Levy SB. The frequency of antibiotic-resistant bacteria in homes differing in their use of surface antibacterial agents. *Curr Microbiol* 2012; 65(4): 407-15.
- <sup>258</sup> Gantzhorn MR, Pedersen K, Olsen JE, Thomsen LE. Biocide and antibiotic susceptibility of *Salmonella* isolates obtained before and after cleaning at six Danish pig slaughterhouses. *Int J Food Microbiol* 2014; 181: 53-9.
- <sup>259</sup> Pycke BF, Vanermen G, Monsieurs P, De WH, Mergeay M, Verstraete W, e.a. Toxicogenomic response of *Rhodospirillum rubrum* S1H to the micropollutant triclosan. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(11): 3503-13.
- <sup>260</sup> Oggioni MR, Coelho JR, Furi L, Knight DR, Viti C, Orefici G, e.a. Significant Differences Characterise the Correlation Coefficients between Biocide and Antibiotic Susceptibility Profiles in *Staphylococcus aureus*. *Curr Pharm Des* 2015; 21(16): 2054-7.
- <sup>261</sup> NethMap-MARAN. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2015 - Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2015. De Greeff SC, Mouton JW, Schoffelen AF, Veldman KT, Mevius DJ, Wit B, et al., editors. Bilthoven: RIVM S, CVI, NVWA, UU, SDa, june 2016.
- <sup>262</sup> Cookson B. Clinical significance of emergence of bacterial antimicrobial resistance in the hospital environment. *J Appl Microbiol* 2005; 99(5): 989-96.
- <sup>263</sup> Morrissey I, Oggioni MR, Knight D, Curiao T, Coque T, Kalkanci A, e.a. Evaluation of epidemiological cut-off values indicates that biocide resistant subpopulations are uncommon in natural isolates of clinically-relevant microorganisms. *PLoS One* 2014; 9(1): e86669.
- <sup>264</sup> Buffet-Bataillon S, Tattevin P, Maillard JY, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Efflux pump induction by quaternary ammonium compounds and fluoroquinolone resistance in bacteria. *Future Microbiol* 2016; 11: 81-92.
- <sup>265</sup> Li D, Zeng S, He M, Gu AZ. Water Disinfection Byproducts Induce Anti-



- biotic Resistance-Role of Environmental Pollutants in Resistance Phenomena. *Environ Sci Technol* 2016; 50(6): 3193-201.
- <sup>266</sup> Lv L, Jiang T, Zhang S, Yu X. Exposure to mutagenic disinfection byproducts leads to increase of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Sci Technol* 2014; 48(14): 8188-95.
- <sup>267</sup> Lv L, Yu X, Xu Q, Ye C. Induction of bacterial antibiotic resistance by mutagenic halogenated nitrogenous disinfection byproducts. *Environ Pollut* 2015; 205: 291-8.
- <sup>268</sup> Knapp L, Amezcua A, McClure P, Stewart S, Maillard JY. Bacterial resistance to microbicides: Development of a predictive protocol. *Appl Environ Microbiol* 2015.
- <sup>269</sup> Montforts MHMM, de Jonge R, Franz E, Geraets L, Rietveld AG. Development of a protocol to evaluate bacterial resistance in response to household disinfectants - a feasibility study. Bilthoven: RIVM, 2015; Letter report 2015-0070.
- <sup>270</sup> Maillard JY, Bloomfield S, Coelho JR, Collier P, Cookson B, Fanning S, e.a. Does microbicide use in consumer products promote antimicrobial resistance? A critical review and recommendations for a cohesive approach to risk assessment. *Microb Drug Resist* 2013; 19(5): 344-54.
- <sup>271</sup> Wesgate R, Grasha P, Maillard JY. Use of a predictive protocol to measure the antimicrobial resistance risks associated with biocidal product usage. *Am J Infect Control* 2016.
- <sup>272</sup> SCENIHR. Research strategy to address the knowledge gaps on the antimicrobial resistance effects of biocides. Brussels: European Commission DG Health & Consumer Protection, 3/17/2010.
- <sup>273</sup> Gezondheidsraad. Voorzorg met rede. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/18.
- <sup>274</sup> Wolterink G, van de Ven BM, ter Burg W, Verkaik-Kloosterman J. Aggregate exposure to chemicals. Bilthoven: RIVM, 2009; 320108002.
- <sup>275</sup> Stein B, Michalski B, Martin S, Pfeil R, Ritz V, Solecki R. Human health risk assessment from combined exposure in the framework of plant protection products and biocidal products. *J Verbr Lebensm* 2014; 9: 367-76.
- <sup>276</sup> Dudzina T, Delmaar CJ, Biesterbos JW, Bakker MI, Bokkers BG, Scheepers PT, e.a. The probabilistic aggregate consumer exposure model (PACEM): validation and comparison to a lower-tier assessment for the cyclic siloxane D5. *Environ Int* 2015; 79: 8-16.
- <sup>277</sup> Henn SA, Boiano JM, Steege AL. Precautionary practices of healthcare workers who disinfect medical and dental devices using high-level disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(2): 180-5.
- <sup>278</sup> Rideout K, Teschke K, Dimich-Ward H, Kennedy SM. Considering risks to healthcare workers from glutaraldehyde alternatives in high-level disinfection. *J Hosp Infect* 2005; 59(1): 4-11.
- <sup>279</sup> Anderson SE, Umbright C, Sellamuthu R, Fluharty K, Kashon M, Franko J, e.a. Irritancy and allergic responses induced by topical application of ortho-phthalaldehyde. *Toxicol Sci* 2010; 115(2): 435-43.
- <sup>280</sup> Dann AB, Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol* 2011; 31(4): 285-311.



- <sup>281</sup> Dhillon GS, Kaur S, Pulicharla R, Brar SK, Cledon M, Verma M, e.a. Triclosan: current status, occurrence, environmental risks and bioaccumulation potential. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(5): 5657-84.
- <sup>282</sup> Wang CF, Tian Y. Reproductive endocrine-disrupting effects of triclosan: Population exposure, present evidence and potential mechanisms. *Environ Pollut* 2015; 206: 195-201.
- <sup>283</sup> Wang X, Chen X, Feng X, Chang F, Chen M, Xia Y, e.a. Triclosan causes spontaneous abortion accompanied by decline of estrogen sulfotransferase activity in humans and mice. *Sci Rep* 2015; 5: 18252.
- <sup>284</sup> Wolff MS, Teitelbaum SL, McGovern K, Pinney SM, Windham GC, Galvez M, e.a. Environmental phenols and pubertal development in girls. *Environ Int* 2015; 84: 174-80.
- <sup>285</sup> Lassen TH, Frederiksen H, Kyhl HB, Swan SH, Main KM, Andersson AM, e.a. Prenatal Triclosan Exposure and Anthropometric Measures including Anogenital Distance in Danish Infants. *Environ Health Perspect* 2016.
- <sup>286</sup> Zhu W, Zhang H, Tong C, Xie C, Fan G, Zhao S, e.a. Environmental Exposure to Triclosan and Semen Quality. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(2): 224.
- <sup>287</sup> Barroso JM. Uitvoeringsbesluit van de Commissie van 24 april 2014 betreffende de niet-goedkeuring van bepaalde in biociden aanwezige werkzame stoffen overeenkomstig Verordening (EU) nr. 528/2012 van het Europese Parlement en de Raad (2014/227/EU). Publicatieblad van de Europese Unie 2014; L124: 27-9.
- <sup>288</sup> Juncker JC. Uitvoeringsbesluit (EU) 2016/110 van de Commissie van 27 januari 2016 tot niet-goedkeuring van triclosan als bestaande werkzame stof voor gebruik in biociden voor productsoort 1. Publicatieblad van de Europese Unie 2016; L21: 86-7.
- <sup>289</sup> Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016; 164(3): 337-40.
- <sup>290</sup> Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307(5717): 1915-20.
- <sup>291</sup> Riedel CU, Schwartz A, Egert M. The stomach and small and large intestinal microbiomes. In: Marchesi JR. *The human microbiota and microbiome*. 1-19. Wallingford UK: CAB International; 2014.
- <sup>292</sup> Zaura E, Koopman JE, Fernandez y Mostajo M, Crielaard W. The oral microbiome. In: Marchesi JR. *The human microbiota and microbiome*. 20-31. Wallingford UK: CAB International, 2014.
- <sup>293</sup> Tong J, Li H. The human skin microbiome. In: Marchesi JR. *The human microbiota and microbiome*. 72-89. Wallingford UK: CAB International, 2014.
- <sup>294</sup> Bengtson E, Forney LJ, Nelson DE. The human urogenital microbiome. In: Marchesi JR. *The human microbiota and microbiome*. 32-56. Wallingford UK: CAB International, 2014.
- <sup>295</sup> Rogers GB, Carroll MP, Bruce KD. The lung microbiome. In: Marchesi



- JR. The human microbiota and microbiome. 57-71. Wallingford UK: CAB International, 2014.
- <sup>296</sup> Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JS, e.a. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(12): 5616-23.
- <sup>297</sup> Willcox MD. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res* 2013; 117: 99-105.
- <sup>298</sup> Doan T, Akileswaran L, Andersen D, Johnson B, Ko N, Shrestha A, e.a. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5116-26.
- <sup>299</sup> Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6(237): 237ra65.
- <sup>300</sup> Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol* 2014; 59(6): 572-9.
- <sup>301</sup> Dong XD, Li XR, Luan JJ, Liu XF, Peng J, Luo YY, e.a. Bacterial communities in neonatal feces are similar to mothers' placentae. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015; 26(2): 90-4.
- <sup>302</sup> Matsuki T, Tanaka R. Function of the human gut microbiota. In: Marchesi JR. The human microbiota and microbiome. 90-106. Wallingford UK: CAB International, 2014.
- <sup>303</sup> Hyde ER, Andrade F, Vaksman Z, Parthasarathy K, Jiang H, Parthasarathy DK, e.a. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis. *PLoS One* 2014; 9(3): e88645.
- <sup>304</sup> Hezel MP, Weitzberg E. The oral microbiome and nitric oxide homeostasis. *Oral Dis* 2015; 21(1): 7-16.
- <sup>305</sup> Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): 1259-60.
- <sup>306</sup> Parker W. The "hygiene hypothesis" for allergic disease is a misnomer. *BMJ* 2014; 348: g5267.
- <sup>307</sup> Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13(4): 260-70.
- <sup>308</sup> Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(2): 101-14.
- <sup>309</sup> Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4554-61.
- <sup>310</sup> Adgent MA, Rogan WJ. Triclosan and prescription antibiotic exposures and enterolactone production in adults. *Environ Res* 2015; 142: 66-71.
- <sup>311</sup> Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science* 2016; 352(6285): 544-5.
- <sup>312</sup> Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, e.a. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun* 2016; 7: 10410.



- <sup>313</sup> Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, e.a. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2016.
- <sup>314</sup> Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 2016; 22(7): 713-22.
- <sup>315</sup> Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11): 1063-9.
- <sup>316</sup> Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(3): 182-90.
- <sup>317</sup> Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, e.a. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(4): 665-70.
- <sup>318</sup> Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early Life Antibiotic Exposure and Weight Development in Children. *J Pediatr* 2016; 176: 105-13 e2.
- <sup>319</sup> Paoletta G, Vajro P. Childhood Obesity, Breastfeeding, Intestinal Microbiota, and Early Exposure to Antibiotics: What Is the Link? *JAMA Pediatr* 2016; 170(8): 735-7.
- <sup>320</sup> Principi N, Esposito S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47(3): 171-7.
- <sup>321</sup> Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, e.a. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology* 2016; 151(1): 120-9 e5.
- <sup>322</sup> Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Cosgrove SE, Nau C, e.a. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40(4): 615-21.
- <sup>323</sup> Serino M, Nicolas S, Trabelsi MS, Burcelin R, Blasco-Baque V. Young microbes for adult obesity. *Pediatr Obes* 2016.
- <sup>324</sup> Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, e.a. Antibiotic Exposure, Infection, and the Development of Pediatric Psoriasis: A Nested Case-Control Study. *JAMA Dermatol* 2016; 152(2): 191-9.
- <sup>325</sup> Li DK, Chen H, Ferber J, Odouli R. Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016.
- <sup>326</sup> Saunders KA, Greenman J, McKenzie C. Ecological effects of triclosan and triclosan monophosphate on defined mixed cultures of oral species grown in continuous culture. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(4): 447-52.
- <sup>327</sup> McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledder RG, Gilbert P. Effects of a chlorhexidine gluconate-containing mouthwash on the vitality and antimicrobial susceptibility of in vitro oral bacterial ecosystems. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69(8): 4770-6.
- <sup>328</sup> McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledder RG, Gilbert P. Effects of triclosan-containing rinse on the dynamics and antimicrobial susceptibility of in vitro plaque ecosystems. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11): 3531-8.





- <sup>329</sup> Otten MPT, Busscher HJ, van der Mei HC, Abbas F, van Hoogmoed CG. Influence of toothpastes and mouthrinses on the microbial composition of oral biofilm. In: Otten MPT. Oral biofilms as a reservoir for antimicrobials - PhD Thesis. 75-93. Groningen: University Medical Center Groningen, 2011.
- <sup>330</sup> Radford JR, Beighton D, Nugent Z, Jackson RJ. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent* 1997; 25(1): 35-40.
- <sup>331</sup> Sullivan A, Wretling B, Nord CE. Will triclosan in toothpaste select for resistant oral streptococci? *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(4): 306-9.
- <sup>332</sup> DePaola LG, Spolarich AE. Safety and efficacy of antimicrobial mouthrinses in clinical practice. *J Dental Hygiene* 2007; 81(5).
- <sup>333</sup> Poole AC, Pischel L, Ley C, Suh G, Goodrich JK, Haggerty TD, e.a. Crossover control study of the effect of personal care products containing triclosan on the microbiome. *mSphere* 2016; 1(3).
- <sup>334</sup> Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, Lundberg JO. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide* 2008; 19(4): 333-7.
- <sup>335</sup> Petersson J, Carlstrom M, Schreiber O, Phillipson M, Christoffersson G, Jagare A, e.a. Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(8): 1068-75.
- <sup>336</sup> Kapil V, Haydar SM, Pearl V, Lundberg JO, Weitzberg E, Ahluwalia A. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic Biol Med* 2013; 55: 93-100.
- <sup>337</sup> Bondonno CP, Liu AH, Croft KD, Considine MJ, Puddey IB, Woodman RJ, e.a. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *Am J Hypertens* 2015; 28(5): 572-5.
- <sup>338</sup> McDonagh ST, Wylie LJ, Winyard PG, Vanhatalo A, Jones AM. The Effects of Chronic Nitrate Supplementation and the Use of Strong and Weak Antibacterial Agents on Plasma Nitrite Concentration and Exercise Blood Pressure. *Int J Sports Med* 2015; 36(14): 1177-85.
- <sup>339</sup> Woessner M, Smoliga JM, Tarzia B, Stabler T, Van BM, Allen JD. A stepwise reduction in plasma and salivary nitrite with increasing strengths of mouthwash following a dietary nitrate load. *Nitric Oxide* 2016; 54: 1-7.
- <sup>340</sup> Bondonno CP, Croft KD, Puddey IB, Considine MJ, Yang X, Ward NC, e.a. Nitrate causes a dose-dependent augmentation of nitric oxide status in healthy women. *Food Funct* 2012; 3(5): 522-7.
- <sup>341</sup> Rosenthal M, Aiello A, Larson E, Chenoweth C, Foxman B. Healthcare workers' hand microbiome may mediate carriage of hospital pathogens. *Pathogens* 2013; 3(1): 1-13.
- <sup>342</sup> Aiello AE, Cimiotti J, Ia-Latta P, Larson EL. A comparison of the bacteria found on the hands of 'homemakers' and neonatal intensive care unit nurses. *J Hosp Infect* 2003; 54(4): 310-5.
- <sup>343</sup> Hackenberger F. Antiseptic drugs and disinfectants. In: Dukes MNG



- and Aronson JK. Meyler's side effects of drugs, 14th edition. 754-84. Amsterdam: Elsevier, 2000.
- <sup>344</sup> Donskey CJ, Deshpande A. Effect of chlorhexidine bathing in preventing infections and reducing skin burden and environmental contamination: A review of the literature. *Am J Infect Control* 2016; 44(5 Suppl): e17-e21.
- <sup>345</sup> Callewaert C, Hutapea P, Van de Wiele T, Boon N. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. *Arch Dermatol Res* 2014; 306(8): 701-10.
- <sup>346</sup> Hoefler D, Hammer TR. Antimicrobial active clothes display no adverse effects on the ecological balance of the healthy human skin microflora. *ISRN Dermatol* 2011; 369603.
- <sup>347</sup> Yee AL, Gilbert JA. MICROBIOME. Is triclosan harming your microbiome? *Science* 2016; 353(6297): 348-9.
- <sup>348</sup> Halden RU. Lessons Learned from Probing for Impacts of Triclosan and Triclocarban on Human Microbiomes. *mSphere* 2016; 1(3).
- <sup>349</sup> Kastbjerg VG, Larsen MH, Gram L, Ingmer H. Influence of sublethal concentrations of common disinfectants on expression of virulence genes in *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76(1): 303-9.
- <sup>350</sup> Chang W, Toghrol F, Bentley WE. Toxicogenomic response of *Staphylococcus aureus* to peracetic acid. *Environ Sci Technol* 2006; 40(16): 5124-31.
- <sup>351</sup> Rodrigues D, Cerca N, Teixeira P, Oliveira R, Ceri H, Azeredo J. *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica enteritidis* biofilms susceptibility to different disinfectants and stress-response and virulence gene expression of surviving cells. *Microb Drug Resist* 2011; 17(2): 181-9.
- <sup>352</sup> Pricope L, Nicolau A, Wagner M, Rychli K. The effect of sublethal concentrations of benzalkonium chloride on invasiveness and intracellular proliferation of *Listeria monocytogenes*. *Food Control* 2013; 31: 230-5.
- <sup>353</sup> Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, Bovenkerk S, Keijzers W, van der Ende A, e.a. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis* 2013; 57(2): 247-53.
- <sup>354</sup> Staatsecretaris van Economische Zaken. Gezonde groei, duurzame oogst. Tweede nota duurzame gewasbescherming periode 2013-2023. Den Haag: Ministerie van Economische Zaken, 2013.
- <sup>355</sup> Dijkma SAM. Kamerbrief over stappen voor een gezond en veilig Nederland. 31 oktober 2016. Den Haag: Ministerie van Infrastructuur en Milieu.
- <sup>356</sup> O'Connor BH, Bennett JR, Alexander JG, Sutton DR, Leighton I, Mawer SL, e.a. Salmonellosis infection transmitted by fiberoptic endoscopes. *Lancet* 1982; 2(8303): 864-6.
- <sup>357</sup> Nelson KE, Larson PA, Schraufnagel DE, Jackson J. Transmission of tuberculosis by flexible fiberbronchoscopes. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(1): 97-100.
- <sup>358</sup> Wheeler PW, Lancaster D, Kaiser AB. Bronchopulmonary cross-coloni-



- zation and infection related to mycobacterial contamination of suction valves of bronchoscopes. *J Infect Dis* 1989; 159(5): 954-8.
- <sup>359</sup> Burdon DW, Whitby JL. Contamination of hospital disinfectants with *Pseudomonas* species. *Br Med J* 1967; 2(5545): 153-5.
- <sup>360</sup> Marrie TJ, Costerton JW. Prolonged survival of *Serratia marcescens* in chlorhexidine. *Appl Environ Microbiol* 1981; 42(6): 1093-102.
- <sup>361</sup> Sobel JD, Hashman N, Reinherz G, Merzbach D. Nosocomial *Pseudomonas cepacia* infection associated with chlorhexidine contamination. *Am J Med* 1982; 73(2): 183-6.
- <sup>362</sup> Vu-Thien H, Darbord JC, Moissenet D, Dulot C, Dufourcq JB, Marsol P, e.a. Investigation of an outbreak of wound infections due to *Alcaligenes xylosoxidans* transmitted by chlorhexidine in a burns unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(10): 724-6.
- <sup>363</sup> Bassett DC, Stokes KJ, Thomas WR. Wound infection with *Pseudomonas multivorans*. A water-borne contaminant of disinfectant solutions. *Lancet* 1970; 1(7658): 1188-91.
- <sup>364</sup> Plotkin SA, Austrian R. Bacteremia caused by *Pseudomonas* sp. following the use of materials stored in solutions of a cationic surface-active agent. *Am J Med Sci* 1958; 235(6): 621-7.
- <sup>365</sup> Lee JC, Fialkow PJ. Benzalkonium chloride-source of hospital infection with gram-negative bacteria. *JAMA* 1961; 177: 708-10.
- <sup>366</sup> Nakashima AK, McCarthy MA, Martone WJ, Anderson RL. Epidemic septic arthritis caused by *Serratia marcescens* and associated with a benzalkonium chloride antiseptic. *J Clin Microbiol* 1987; 25(6): 1014-8.
- <sup>367</sup> Tiwari TS, Ray B, Jost KC, Jr., Rathod MK, Zhang Y, Brown-Elliott BA, e.a. Forty years of disinfectant failure: outbreak of postinjection *Mycobacterium abscessus* infection caused by contamination of benzalkonium chloride. *Clin Infect Dis* 2003; 36(8): 954-62.
- <sup>368</sup> Romero-Gomez MP, Quiles-Melero MI, Pena Garcia P, Gutierrez Altes A, Garcia de Miguel MA, Jimenez C, e.a. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia caused by contaminated chlorhexidine in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(4): 377-8.
- <sup>369</sup> Gezondheidsraad. Resistentie door desinfectantia. Gezondheidsraad, 2016; publicatienr A16/03.
- <sup>370</sup> Lem KW, Choudhury A, Lakhani AA, Kuyate P, Haw JR, Lee DS, Iqbal Z, Brumlik CJ. Use of nanosilver in consumer products. *Recent Pat Nanotechnol.* 2012; 6: 60-72.
- <sup>371</sup> Wijnhoven SWP, Dekkers S, Hagens WI, de Jong WH. Exposure to nanomaterials. Letter report 340370001. Bilthoven: RIVM, 2009.



# bijlagen



# A deelnemers aan de hoorzitting

De hoorzitting vond plaats op 25 januari 2016 in het Beatrixgebouw, Jaarbeurs, Utrecht.

- mw. E. van Ammers, Nederlandse Vereniging van Zeepfabrikanten, spreker
- dhr. H. Bloemen, RIVM, toehoorder
- dhr. G. Counotte, Gezondheidsdienst voor Dieren, spreker
- mw. I. van Geijlswijk, Koninklijke Ned. Maatschappij voor Diergeneeskunde, spreker
- dhr. P.C. Vesseur, Vereniging van Ned. Pluimveeverwerkende Industrie, spreker
- mw. L. Veldhuis, Voedingscentrum, toehoorder
- mw. A. van Vliet, Werkgroep Infectie Preventie, spreker
- mw. W.P. van der Vossen, Voedingscentrum, spreker
- dhr. C. Yu, Nederlandse Vereniging van Zeepfabrikanten, toehoorder

De voordrachten van de genoemde sprekers staan op de website van de Gezondheidsraad.

Namens de commissie waren aanwezig: dhr. Van Dijk, dhr. Dogger, dhr. Martena, dhr. Mevius, dhr. Montforts, dhr. Van Schaik, mw. Schmitt, dhr. Verbrugh.

Namens de Gezondheidsraad waren aanwezig: dhr. Severens (vicevoorzitter GR), mw. Kerkhof (algemeen secretaris GR), mw. Schaule-Jullens, mw. Moekoet.





# B uitbraken van bacteriële infecties in ziekenhuizen

Uitbraken van bacteriële infecties in ziekenhuizen waarbij de verwekker resistent was tegen gebruikconcentraties van het desinfectans.

Regelmatig worden in de wetenschappelijke literatuur uitbraken van zorggerelateerde besmettingen en infecties gemeld in verband met het gebruik van desinfectantia. Zowel intrinsiek als extrinsiek besmette desinfectansoplossingen, maar ook falen van desinfectieprocedures bij het hergebruik van medische hulpmiddelen als endoscopen, worden gemeld. Bij het onderzoek van dergelijke incidenten wordt veel aandacht besteed aan het opsporen van bronnen en transmissieroutes van de incident-veroorzakende micro-organismen en het vinden van fouten in de toegepaste desinfectieprocedures. Potentiële bronnen, transmissieroutes en procedurefouten worden dan ook vaak genoemd in die publicaties. Resistentie tegen desinfectantia lijkt zelden een rol te spelen bij deze incidenten, maar de vraag is of in het kader van die uitbraken de resistentie van de verwekkers tegen het gebruikte desinfectans wel is onderzocht. Om die vraag te beantwoorden werden alle publicaties genoemd in drie overzichtartikelen<sup>29,182,183</sup> nagelezen op de vraag of de verwekker daadwerkelijk op de een of andere wijze was onderzocht op zijn gevoeligheid voor

het desinfectans. Het resultaat, na ontdubbelen, is dat er in de drie overzichtartikelen 138 publicaties aangehaald worden, waarvan

- in 11 geen data konden worden bekeken (vanwege hun ouderdom waren de artikelen niet meer in te zien via de Erasmus MC e-bibliotheek)
- in 6 publicaties géén cases worden beschreven met isolatie van een verwekker (veelal procedurele artikelen en enquêtes)
- in 108 publicaties de verwekker(s) niet werden onderzocht op hun gevoeligheid voor het gebruikte desinfectans (vaak wel voor antibiotica)
- in 13 publicaties de verwekker wél is onderzocht op de gevoeligheid voor het desinfectans. Slechts in één geval bleek de verwekker, een *Klebsiella pneumoniae*, goed gevoelig voor het desinfectans perazijnzuur.<sup>184</sup> In de andere 12 artikelen bleek de onderzochte verwekker steeds resistent tegen gebruikconcentraties van het toegepaste desinfectans; dat betrof de volgende soorten:

Bacteriesoort	Resistentie tegen	Referentie
<i>Salmonella</i> sp.	1% Savlon (cetrimide + chloorhexidine)	356
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	iodoforen	357
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	2% glutaaraldehyde	358
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1% chloorhexidine	359
<i>Serratia marcescens</i>	20 g/L chloorhexidine	360
<i>Burkholderia cepacia</i>	0,2% chloorhexidine	361
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	5 g/L chloorhexidine	362
<i>Pseudomonas multivorans</i>	Savlon 1:30	363
<i>Pseudomonas</i> sp.	0,4% benzalkoniumchloride	364
<i>Pseudomonas</i> sp.	0,1% benzalkoniumchloride	365
<i>Serratia marcescens</i>	Gebruikoplossing benzalkoniumchloride in water 1:750 (0,13%)	366
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Gebruikoplossing benzalkoniumchloride in water 1:750 (0,13%)	367



In 2008 kweekten Romero-Gomez e.a. bij een uitbraak van *B.cepacia* bacteremiën in een hemodialyse afdeling de *B. cepacia* direct uit de gebruiksooplossing van 2,5% chloorhexidine.<sup>368</sup> De oplossing werd gebruikt voor huiddesinfectie en werd wekelijks klaargemaakt door een commerciële stockoplossing van 5% chloorhexidine 1:1 te verdunnen met lokaal demiwater. Het demiwater bleek de oorsprong, maar de bacteriën waren kennelijk bestand tegen hoge concentraties chloorhexidine. Een echte gevoeligheidsbepaling werd echter niet gedaan.

**Samenvattend:**

In ± 90% van de uitbraken waarbij een verwekker wordt geïsoleerd, werd de gevoeligheid van de verwekker voor het gebruikte desinfectans niet bepaald. Indien wel bepaald blijken de verwekkers in ± 9/10 gevallen resistent te zijn tegen het toegepaste desinfectans.

**Conclusie:**

Resistentie tegen desinfectantia speelt bij incidenten van falen van desinfectie in de praktijk waarschijnlijk een belangrijke rol, maar deze rol wordt tot nu toe sterk onderbelicht doordat men bij uitbraken te zeer is gefocuseerd op het traceren van bronnen, transmissieroutes en procedurele fouten bij het gebruik van desinfectantia en verzuimt resistentie tegen desinfectantia mee te nemen als potentiële determinant van de uitbraak. Mogelijk speelt hier de onervarenheid van klinische laboratoria om gevoeligheden voor desinfectantia te bepalen een rol.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Zorgvuldig. Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/18.

auteursrecht voorbehouden  
ISBN: 978-94-6281-123-2

