

Antibioticumresistentie, een gevoelig onderwerp

12e veterinaire informatiedag voor seniorendierenartsen, 6 november 2012

Dik Mevius



RESISTENTIE,
EEN GEVOELIG ONDERWERP

Dik Mevius

Sir Alexander Fleming

- Ontdekker van penicilline in 1928 in het St Mary's Hospital London UK



Ontwikkeling antibiotica

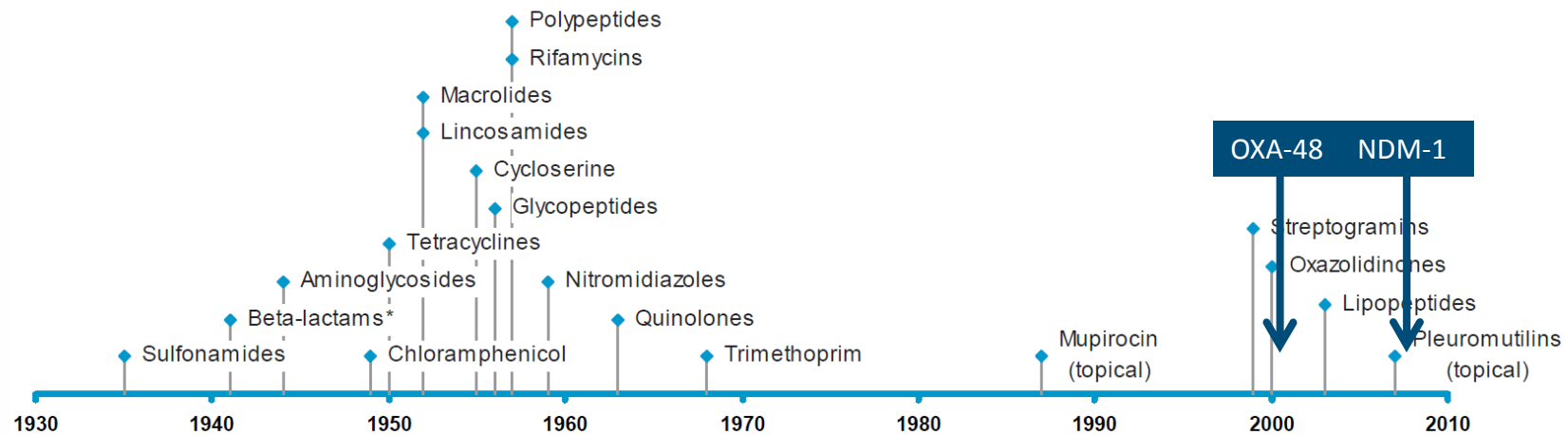
- Penicilline in 2e Wereldoorlog op grote schaal geproduceerd en ingezet
- Sindsdien vele nieuwe antibiotica ontdekt en chemotherapeutica ontwikkeld
- Nu ongeveer 6000 verschillende antibiotica beschreven
 - 250 die bij mensen worden gebruikt

Gebruik leidde al snel tot ontstaan van resistentie

- 1947 eerste penicilline resistente *Staphylococcus aureus*
- Door gebruik van andere antibiotica geleidelijk ontstaan van multiresistente bacteriën
 - MRSA 1961
 - ESBL 1985
 - OXA-48 2002
 - NDM-2008

Antibiotica Pipeline

Figure 1: 14 classes of antibiotics were introduced for human use between 1935 and 1968; since then, 5 have been introduced.



* Beta-lactams include three groups sometimes identified as separate classes: penicillins, cephalosporins, and carbapenems.

Penicilline

Ampi/Amox

3e/4e-gen Cefalosporinen

Carbapenems

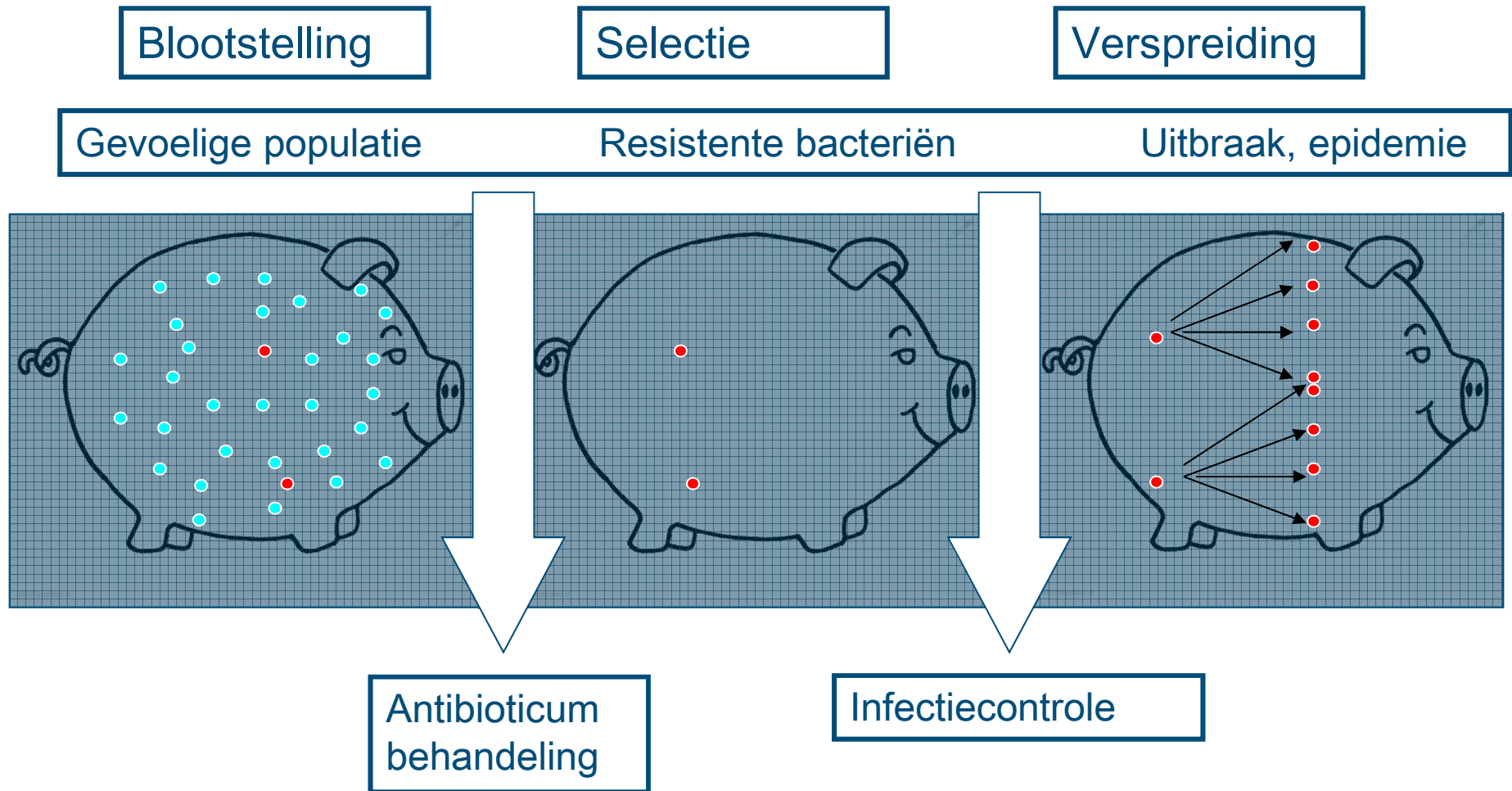
Bla-Z

TEM-1

ESBL

Carb.

Model voor de selectie en verspreiding van resistentie (naar Nethmap 2003, Prof. H.A. Verbrugh)



Controle resistentie door

- Restrictief gebruik van antibiotica
- Infectiecontrolemaatregelen
 - Hygiëne
 - Isolatie (Search and Destroy Policy)

Voor intensieve dierhouderij

- Zelfde regels, echter andere dimensie



In intensieve dierhouderij veel kans op selectie en verspreiding van resistentie

ingezet



- Infectiecontrole/hygiëne maatregelen vooral op koppelniveau



Antibioticumgebruik bij mensen in Nederland

de Volkskrant

powered by Google

Nieuws Video Achtergrond Opinie Recensies Service Webwinkel

Binnenland Buitenland Economie Sport Kunst Wetenschap Multimedia Archief

Gebruik van antibiotica het laagst van Europa

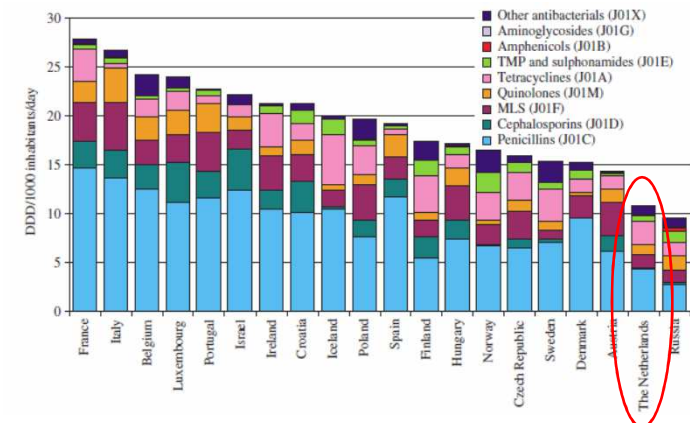
Van onze verslaggever Broer Scholtens

gepubliceerd op 17 november 2008 03:33, bijgewerkt op 17 november 2008 08:33

AMSTERDAM - Dinsdag begint een Europese campagne om te wijzen op de gevaren van het overdadig gebruik van antibiotica.

Het antibioticagebruik in Nederland is het laagst van Europa. Griekenland, Frankrijk en Italië spannen de kroon: het antibioticagebruik daar is meer dan drie maal zo hoog als in Nederland. Vanwege het hoge gebruik is in die landen een kwart tot de helft van de bacteriën resistent tegen antibiotica.

Die resistentie – bacteriën veranderen van gedaante waardoor het middel niet meer werkt – is er de afgelopen vier jaar flink toegenomen, blijkt uit cijfers die dinsdag worden bekendgemaakt. In Nederland is de antibioticaresistentie met zo'n 5 procent laag. De afgelopen vier jaar is dit wel iets gestegen. In meer dan twintig Europese landen, waaronder Nederland, beginnen dinsdag campagnes die het gebruik van antibiotica moeten terugdringen: tv- en radiospotjes, bijeenkomsten en billboards.



Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 64, 200–205
doi:10.1093/jac/dkp135
Advance Access publication 21 April 2009

JAC

European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe

Samuel Coenen^{1,2*}, Arno Muller³, Niels Adriaenssens¹, Vanessa Vankerckhoven³, Erik Hendricks⁴
and Herman Goossens³ on behalf of the ESAC Project Group

Antibioticumgebruik in Dieren in NL

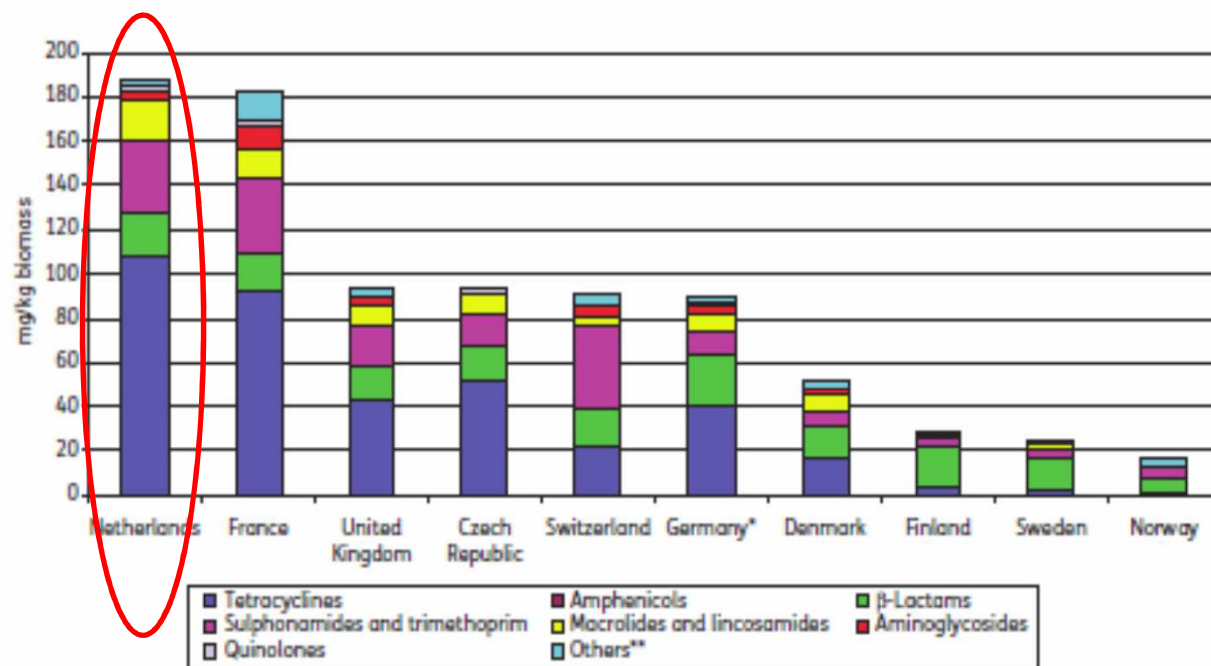


Figure 1. Amounts, in mg, of veterinary antibacterial agents sold in 2007 per kg biomass of pig meat, poultry meat and cattle meat produced plus estimated live weight of dairy cattle. *2005 data. **The substances included vary from country to country.

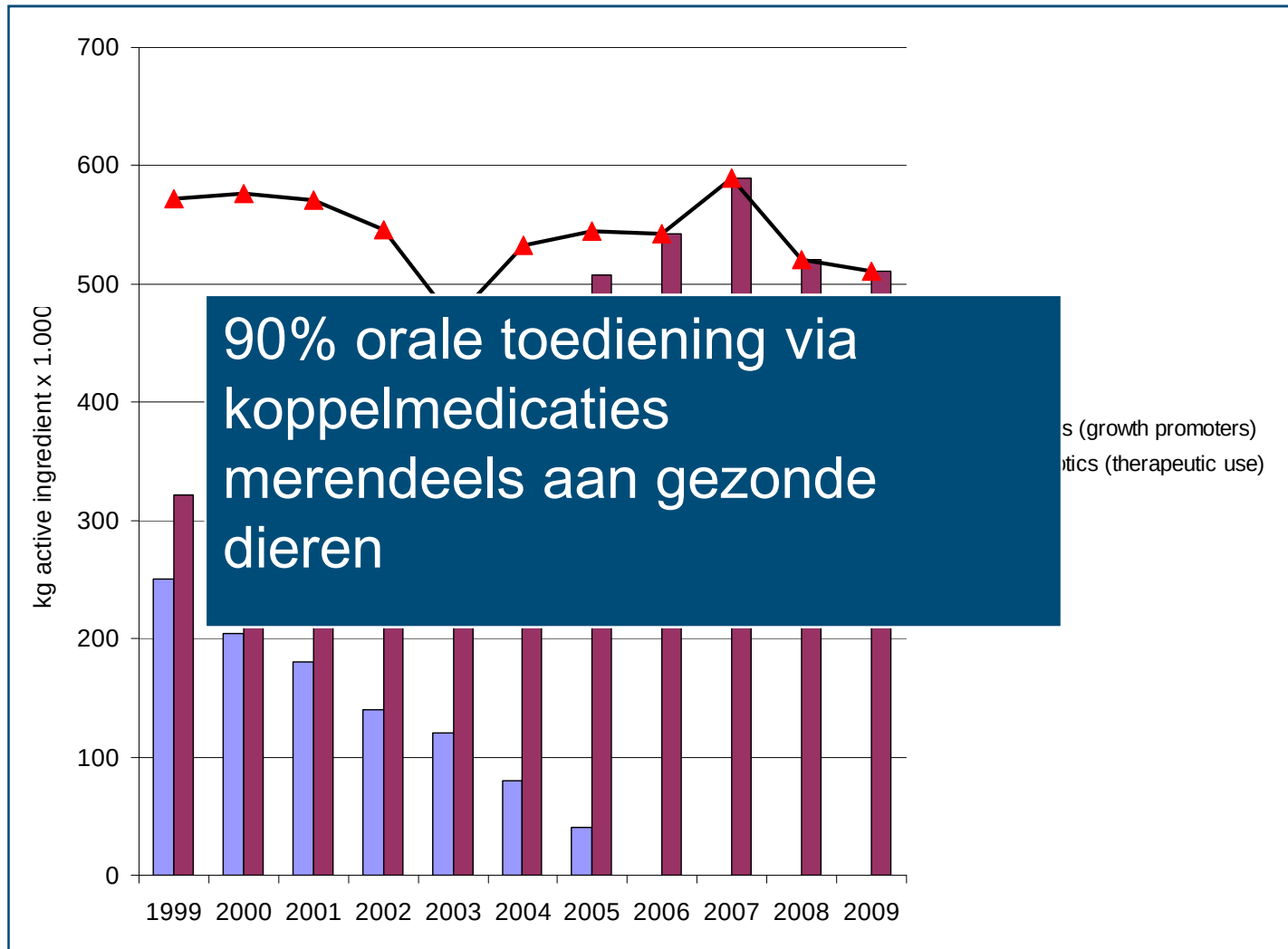
J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 2037–2040
doi:10.1093/jac/dkq247 Advance Access publication 29 June 2010

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

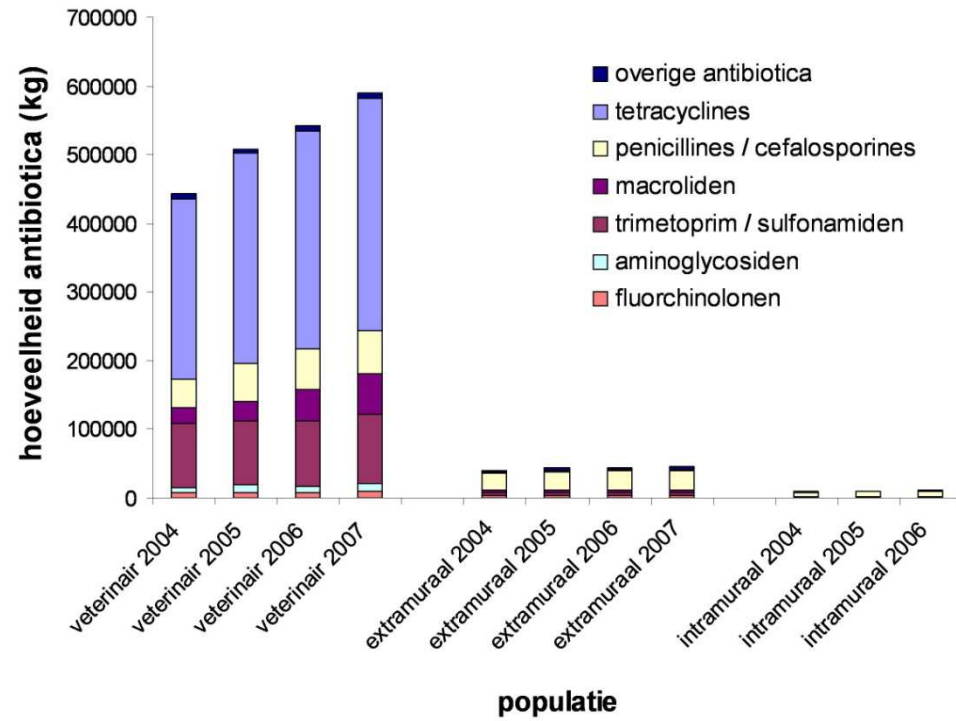
Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries

Kari Grave*, Jordi Torren-Edo and David Mackay

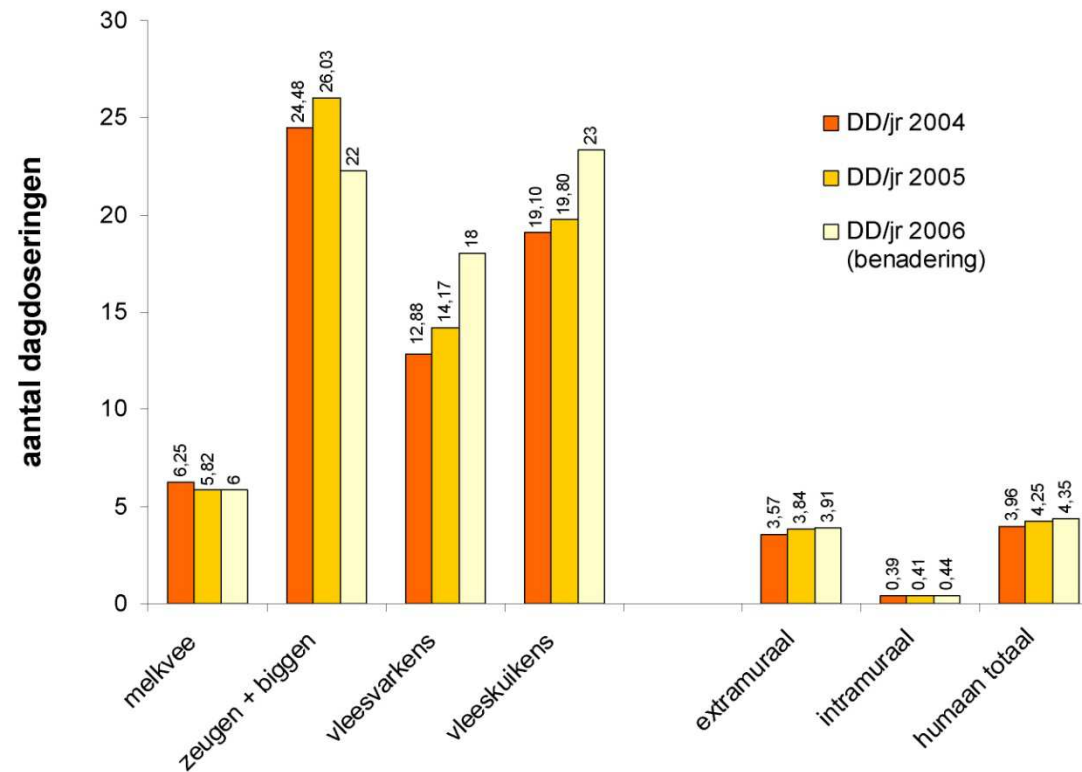
Antibioticumgebruik bij dieren in NL (bron FIDIN)



Dier versus mens



Aantal keer dat een gemiddeld dier/mens per jaar een antibioticum krijgt



GD: 3.2 – 3.4
DDD/J

v Geijlswijk 2012

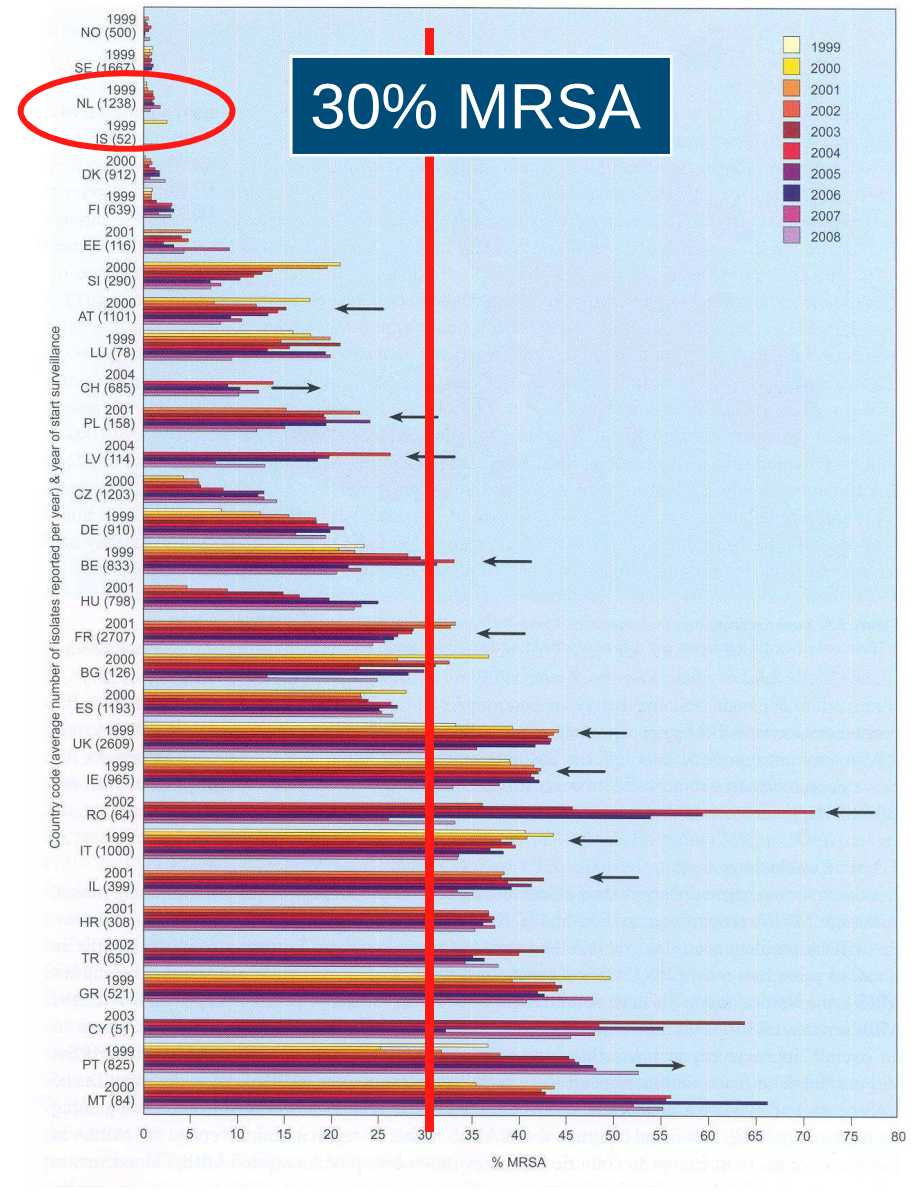
Samenvattend

- In dieren veel meer antibioticumgebruik dan bij mensen (in NL)
- In NL dieren meer antibioticagebruik dan in (een aantal) andere landen

Relatie gebruik en resistentie

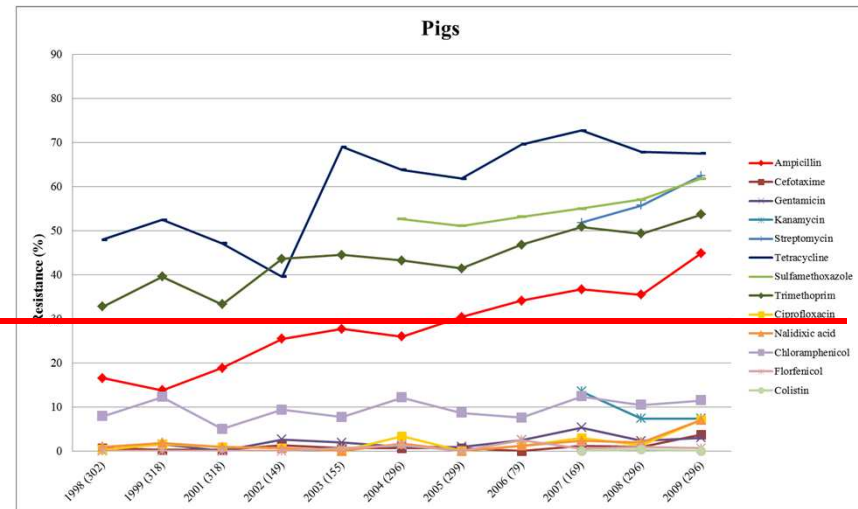
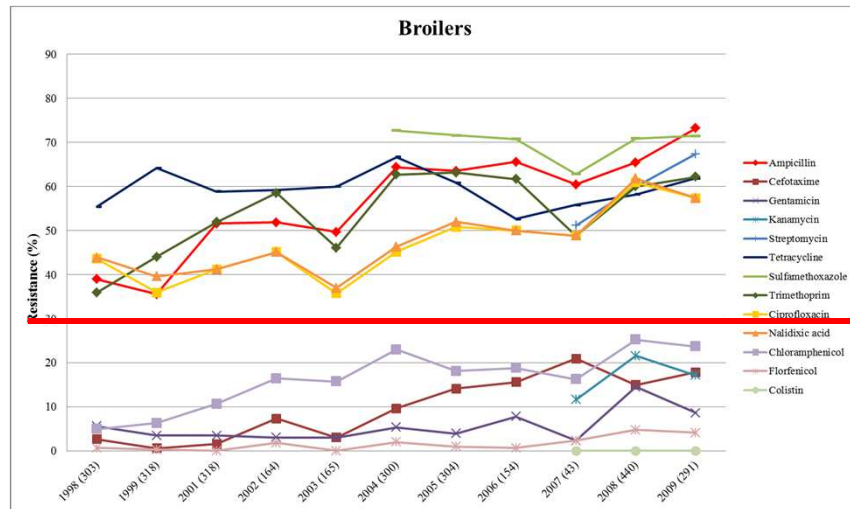
■ Humaan:

Voorkomen van
MRSA bacterie
in Ziekenhuizen



EARSS rapport, 2008

Resistentie E. coli uit darm varken en kip



■ Darmflora frequent
> 30% resistent

Conclusie

- Intensieve dierhouderij groot reservoir van multi-resistente micro-organismen
 - Risico??
 - Diergezondheid!!
 - Volksgezondheid
 - Ja, indien deze de mens kunnen infecteren of als het overdraagbare resistentie-genen zijn

» **MRSA of ESBLs**

Diergerelateerde MRSA (ST398)

- Veel varkens en kalveren drager MRSA in neus
 - Pluimvee, paard, hond/kat, melkvee
- Verhoogd risico voor dragerschap bij veehouders en dierenartsen
- Wereldwijd probleem
- Meetbare gevolgen voor humane gezondheidszorg
 - Infecties
 - Kostenverhoging



Extended Spectrum Beta-lactamases (ESBLs)

- Enzymen die beta-lactam antibiotica afbreken
 - Penicilline, ampicilline, amoxicilline
 - Alle cefalosporinen (o.a. Excenel, Naxcel, Cobactan, Cefovecin)
- Infecties door bacteriën die ESBLs produceren zijn moeilijker te behandelen
 - Cefalosporinen 1^e keuze middelen bij ernstige infecties bij de mens
- Varianten
 - AmpC type beta-lactamases
 - iets andere werkzaamheid
 - Carbapenemases

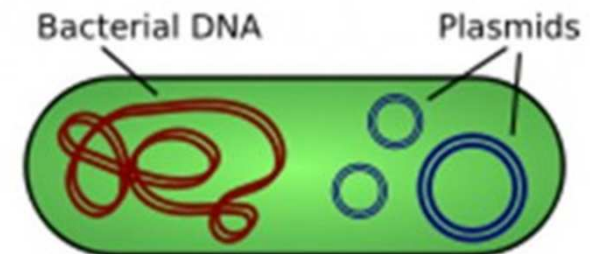


Table 3: Major families of β -lactamases of clinical importance, adapted from (Bush and Jacoby, 2010)

Enzyme family ^a	Functional group or subgroup	No. of enzymes ^{b,c}	Representative enzymes
CMY	1, 1e	68	CMY-2, CMY-4
ACT	1, 1e	9	ACT-1
ACC	1, 1e	4	ACC-1
DHA	1, 1e	8	DHA-2
MOX	1, 1e	8	MOX-1
FOX	1, 1e	9	FOX-2
TEM	2b, 2be, 2br, 2ber	172	
	2b	12	TEM-1, TEM-2, TEM-13
	2be	79	TEM-3, TEM-10, TEM-26
	2br	36	TEM-30 (IRT-2), TEM-31 (IRT-1), TEM-163
	2ber	9	TEM-50 (CMT-1), TEM-158 (CMT-9)
SHV	2b, 2be, 2br	127	
	2b	30	SHV-1, SHV-11, SHV-89
	2be	37	SHV-2, SHV-3, SHV-115
	2br	5	SHV-10, SHV-72
CTX-M	2be	90	CTX-M-1, CTX-M-44 (Toho-1) to CTX-M-92
PER	2be	5	PER-1 to PER-5
VEB	2be	7	VEB-1 to VEB-7
GES	2f	15d	GES-2 to GES-7 (IBC-1) to GES-15
KPC	2f	9	KPC-2 to KPC-10
OXA	2d, 2de, 2df	158	
	2d	5	OXA-1, OXA-2, OXA-10
	2de	9	OXA-11, OXA-14, OXA-15
	2df	48e	OXA-23 (ARI-1), OXA-51, OXA-58
IMP	3a	26	IMP-1 to IMP-26
VIM	3a	23	VIM-1 to VIM-23
NDM	3a	3	NDM-1

^a Enzyme families include those for which numbers have been assigned based on primary amino acid structures (G. Jacoby and K. Bush, <http://www.lahey.org/Studies/>).

^b Compiled through December 2009.

^c The sum of the subgroups in each family does not always equal the total number of enzymes in each family, because some enzyme numbers have been withdrawn, and some enzymes have not been assigned a functional designation by the investigators who provided the amino acid sequence.

^d GES-1, unlike other members of the GES family, has little detectable interaction with imipenem.

^e Nine clusters of OXA carbapenemases with their individual members have been designated.

AmpC

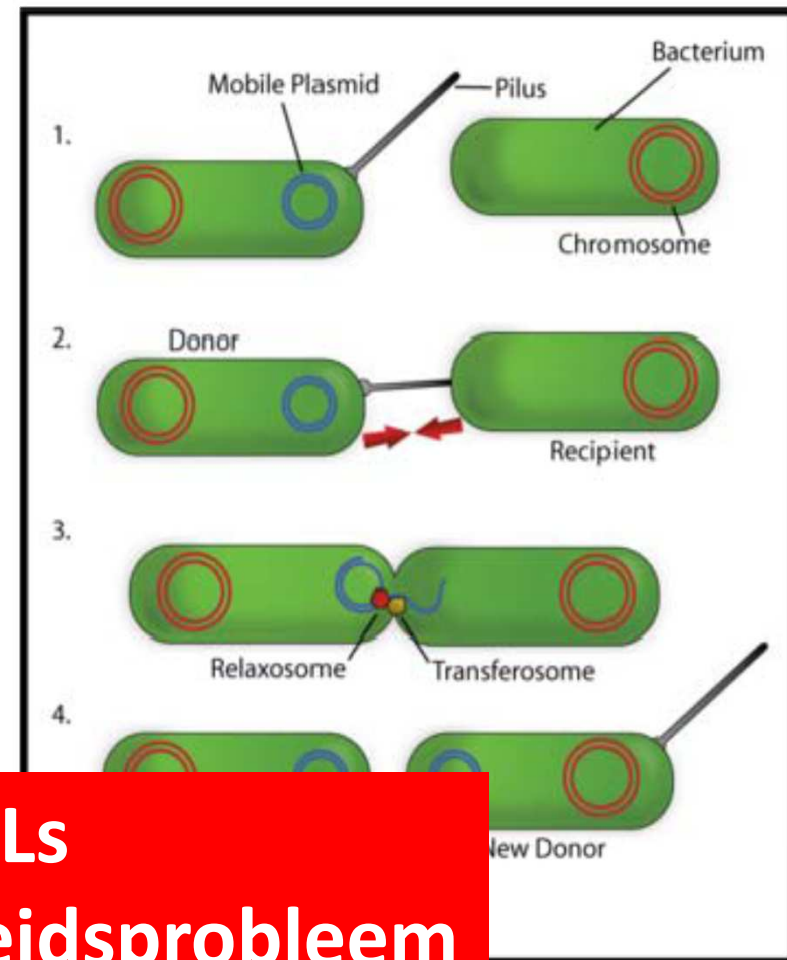
ESBL

Carbapenemases

Nu meer dan 1000 varianten beschreven

Hoe is de verspreiding

- Genen die coderen voor de aanmaak van deze enzymen liggen vaak op plasmiden
- Horizontale overdracht van resistentie mogelijk binnen bacteriesoorten (*E. coli* -> *E. coli*) maar ook tussen bacteriesoorten (*E. coli* -> *Salmonella*)
- Vaak bevat het plasmide nog meer resistentiegenen, multiresistentie



ESBLs

Voedselveiligheidsprobleem

Plasmiden

■ Plasmiden:

- Zelf-replicerend
- Mobiele stukjes DNA

■ In E. coli meer dan 20 families van plasmiden (incompatibiliteitsklassen):

- De belangrijkste: IncI1, maar ook: IncHI2, IncK, IncB/O, IncN
- Vaak meerdere per cel
 - Bevatten accessoire genen, zoals R-genen

Verspreiding wordt bepaald door overdracht van:

- Genen (via transposons $\approx$ jumping genes)
 - Chrom > plasmide, plasmide > plasmide (vb TEM-1)
- Plasmiden Evolutionair gereedschap
 - Conjugatie, additie factoren (vb IncF/CTX-M-15, IncI1/CTX-M-1)
- Stammen
 - Klonale verspreiding
 - Vb Uropathogene E. coli O25b:H4-B2-ST131 met CTX-M-15 Epidemische verspreiding/pandemie ook buiten ZKH

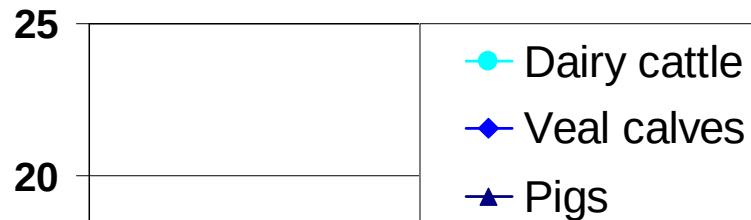
Wat is het probleem?

- ESBLs komen steeds meer voor
 - Mens in ziekenhuis (> 10%)
 - Mens in de bevolking (5%)
 - Dierhouderij (..)



Cefotaxime resistantie in *E. coli* (MARAN)

Cefotaxime R% in

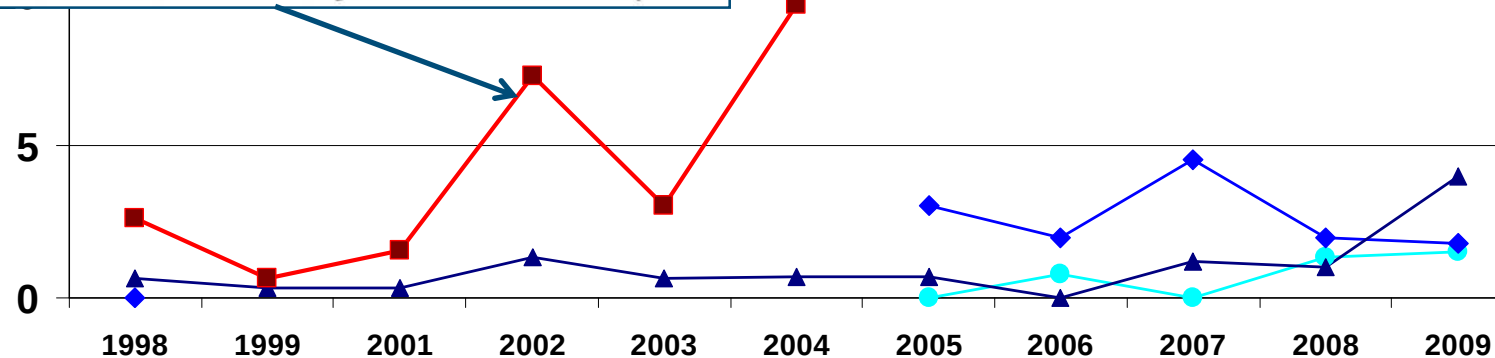


Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 56, 115–121
doi:10.1093/jac/dki190
Advance Access publication 7 June 2005

β -Lactamases among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands

Henrik Hasman^{1*}, Dik Mevius², Kees Veldman², Inger Olesen¹ and Frank M. Aarestrup¹

JAC



Contents lists available at ScienceDirect

Veterinary Microbiology

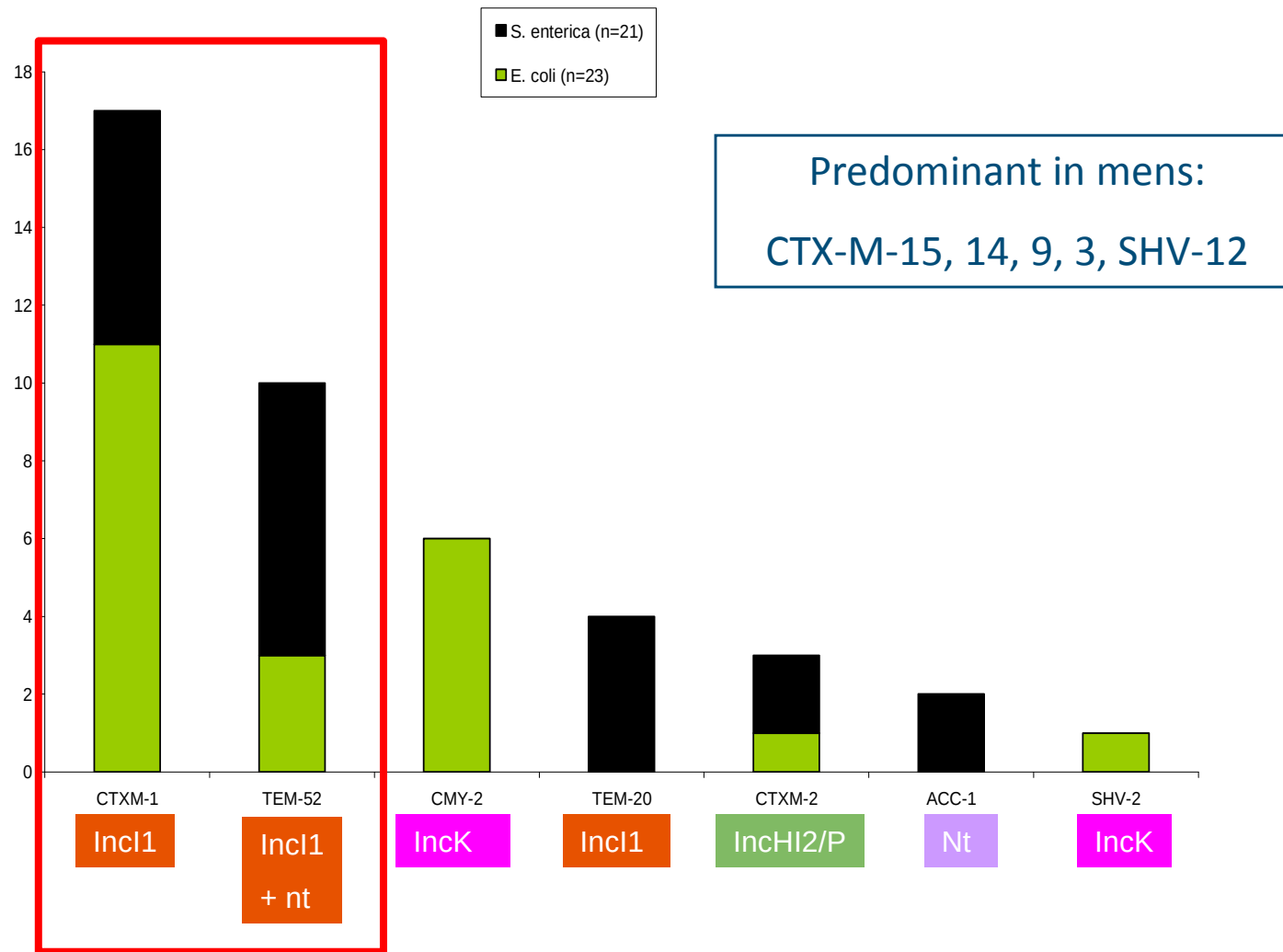
journal homepage: www.elsevier.com/locate/vetmic

Increased detection of extended spectrum beta-lactamase producing *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from poultry

Cindy Dierikx^{a,*}, Alieda van Essen-Zandbergen^a, Kees Veldman^a, Hilde Smith^a, Dik Mevius^{a,b}

ESBL-genen en plasmiden in vleeskuikens

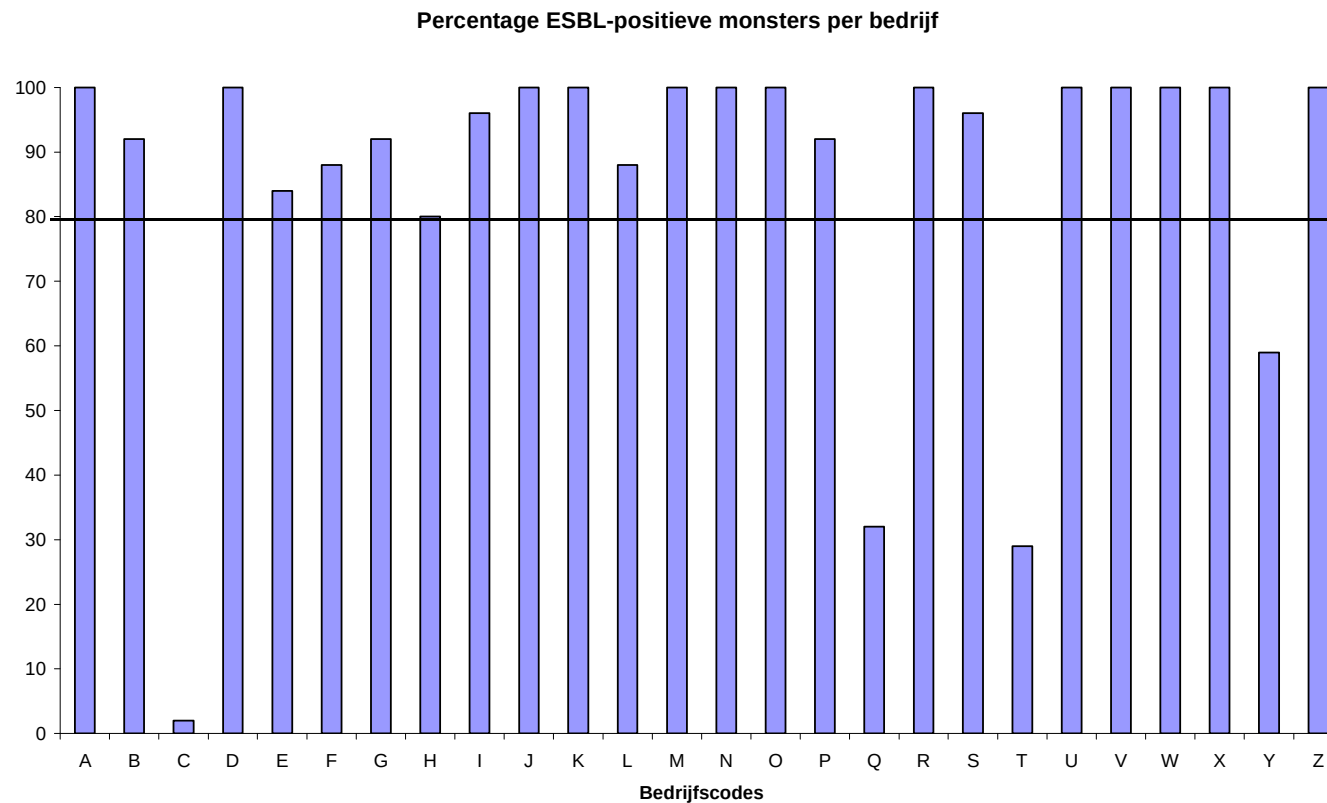
(Dierikx et al. 2010)



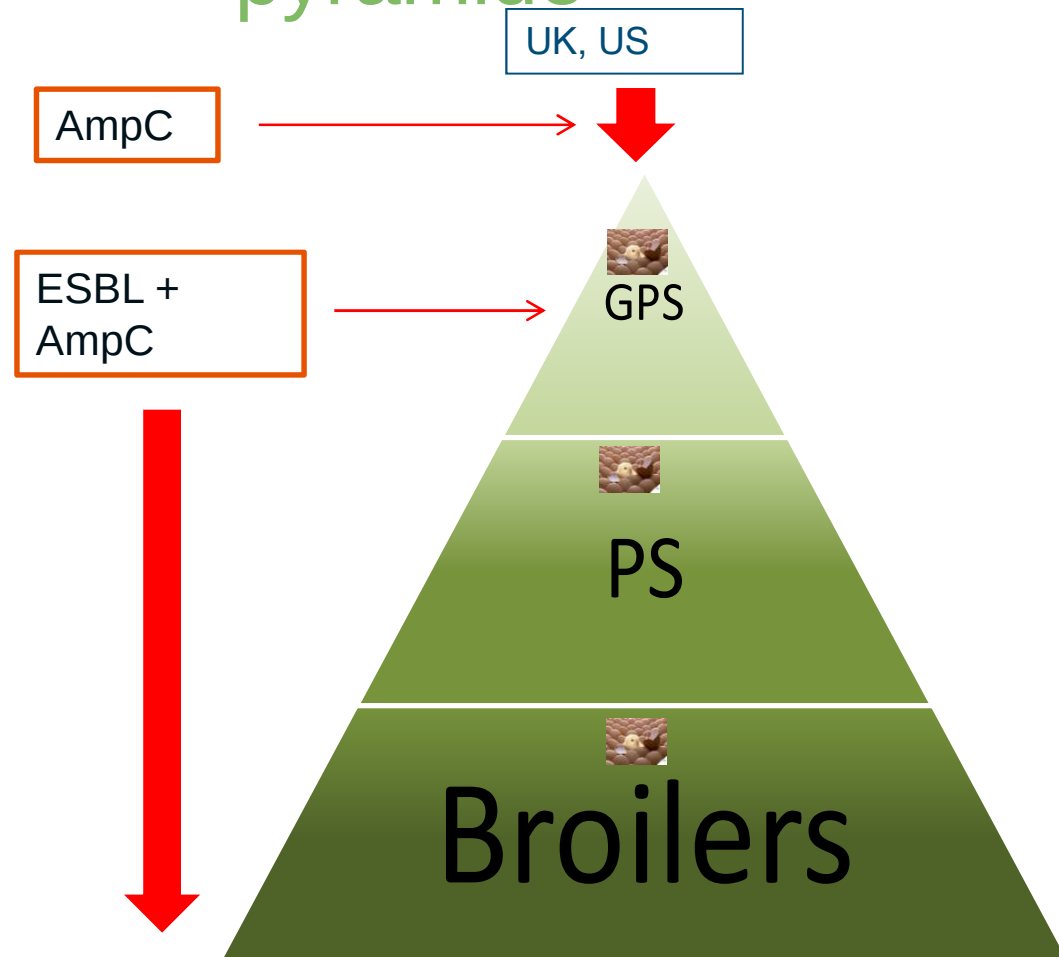
Prevalentie van ESBLs op NL vleeskuikenbedrijven

(Dierikx et al. 2012)

- 100 % ESBL-positief
- 85 % (22/26) binnen-bedrijfs prevalentie $\geq 80\%$



Transmissie in de Pluimvee productie pyramide



Vertikale transmissie en recirculatie in all lagen van de pyramide
Broilers ± 100% positief in 1 week!!

Genetische associatie met humane ESBLs



CMI, 2011

Level of genetic typing	% of human isolates with poultry associated genetic element ^a
ESBL genes (<i>bla</i> _{CTX-M-1} , <i>bla</i> _{TEM-52} , <i>bla</i> _{SHV-12} , <i>bla</i> _{SHV-2} and <i>bla</i> _{CTX-M-2})	35% (see Table I)
<i>bla</i> _{CTX-M-1} and <i>bla</i> _{TEM-52} genes	30% (23.7% <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; 6.2% <i>bla</i> _{TEM-52})
<i>bla</i> _{CTX-M-1} and <i>bla</i> _{TEM-52} genes on IncI plasmid	20% (14.2% <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; 6.2% <i>bla</i> _{TEM-52})
<i>bla</i> _{CTX-M-1} and <i>bla</i> _{TEM-52} genes on IncI plasmid belonging to complex CC7 or CC3 and CC5 resp.	19% (12.6% <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; 6.2% <i>bla</i> _{TEM-52})
<i>bla</i> _{CTX-M-1} and <i>bla</i> _{TEM-52} genes on IncI plasmid belonging to complex CC7 or CC3 and CC5 resp. in a poultry-associated MLST strain (ST10, ST58 or ST117)	11% (9.5% <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; 2.0% <i>bla</i> _{TEM-52})



84 – 100% pluimveevlees positief voor ESBLs (CTX-M-1, TEM-52)
(Overdevest 79%, Consumentenbond 99%)

■ Conclusie:

- Ja, er is een bijdrage vanuit dierlijke productie
- Pluimveevlees is de meest waarschijnlijke bron

Wat is de oorzaak voor het voorkomen

Op broederijen werd ceftiofur gebruikt (tot maart 2010)

- S.C. bij vaccinatie eendagskuikens
- Bij vaccinatie in eieren (in ovo)
- Spray!!





United States

NAXCEL®
(ceftiofur sodium)
Sterile Powder

The One to Use First to Control Early Chick Mortality

In grote delen van de wereld officieel geregistreerd



Overig gebruik “3^e keuze” cefalosporinen

■ Melkvee:

- Droogzetters (Cobactan)
- Injectoren (Pathozone)
- Ivm 0 dagen wachttermijn (Excenel)

■ Biggen:

- Preventief op dag 1 en dag 8 (Naxcel)

■ Hond/kat:

- Therapeutisch ivm gebruiksgemak (Cefovecin)

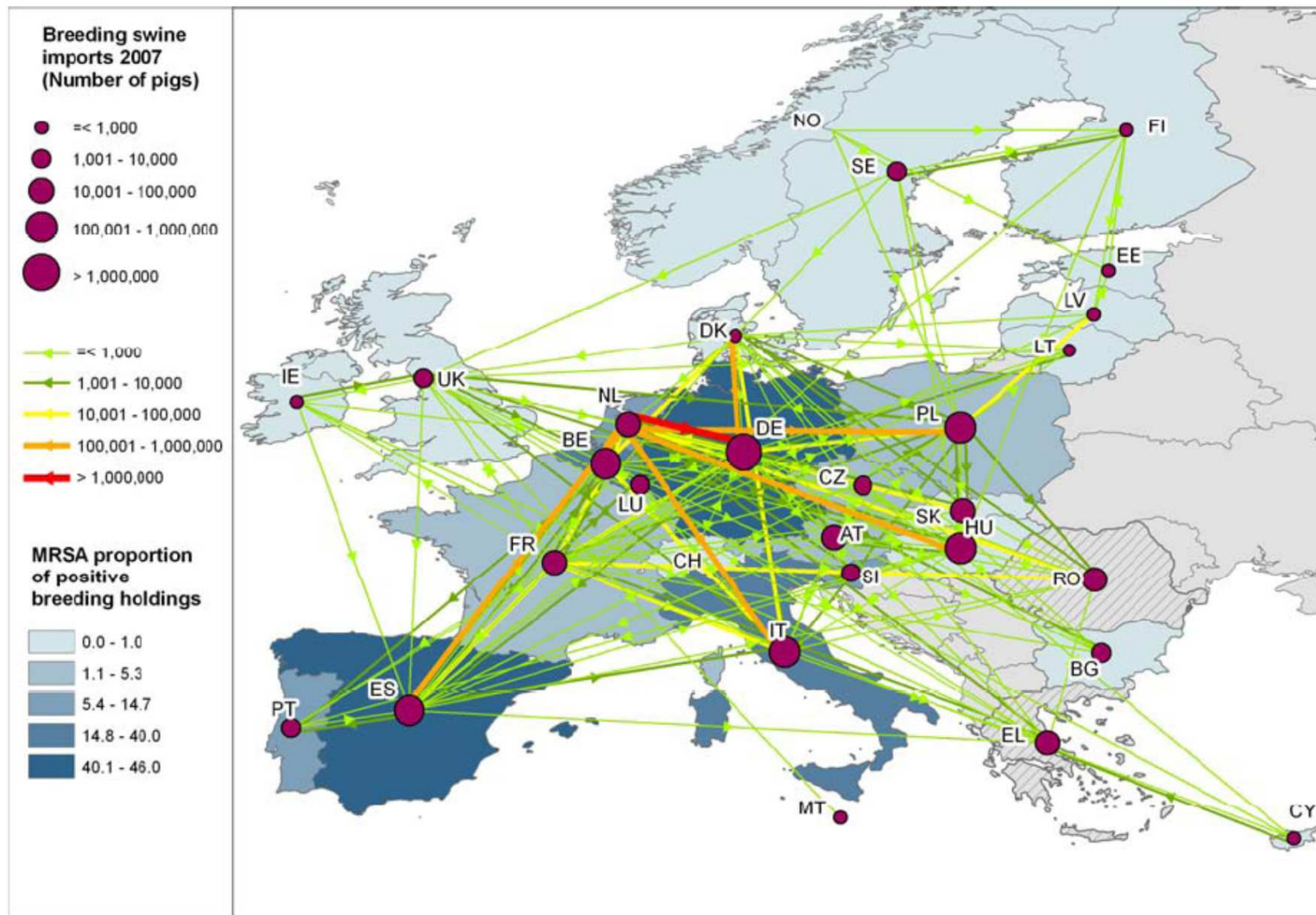
ESBLs in andere dieren in Nederland

Diersoort	ESBLs-Prevalentie		ESBL subtypen
Gezelschapsdieren	Increasing		CTX-M-1, 2, 9, 14, 15, 2, 80, OXA-1, (qnr)
Vleesvarkens	Wild bird	Species	ESBL
	Wilde eend	<i>Anas platyrhynchos</i>	4
	Rotsduif	<i>Columbia livia</i>	1
	Kemphaan	<i>Philomachus pugnax</i>	1
	Tureluur	<i>Tringa totanus</i>	5
Vleeskalveren	Kokmeeuw	<i>Chroicocephalus ridibundus</i>	2
	Zilvermeeuw	<i>Larus argentatus</i>	1
	Zwarte zwaan	<i>Cygnus atratus</i>	1
	Grote mantelmeeuw	<i>Larus marinus</i>	1
Melkkoeien	Jan van Gent	<i>Morus bassanus</i>	1
	Total		17 (22%)
Kalkoenen	50% koppels		CTX-1, 15, CMY-2



Conclusie

- Alle onderzochte diersoorten drager van ESBL/AmpC producerende Enterobacteriaceae in het darmkanaal
- Pluimvee/kipvlees is het grootste dierlijke reservoir
- **Is pluimvee de bron of een deel van het probleem ??**
- Determinanten voor ESBLs in dieren zijn:
 - Antibioticumgebruik
 - Cefalosporinen
 - Overige antibiotica via co-selectie
 - Spreidingsmogelijkheden in dierhouderij
 - Karakteristieken van de ESBL-genen en de plasmiden



EFSA Baseline report: trade and MRSA positivity

Maatregelen om gebruik en resistentie te controleren

- 2008: Convenanten getekend door diersectoren en de KNMvD.
 - Doel resistentie controleren en antibioticagebruik verminderen:
 - Verplichte reductie van 20% in 2011 en 50% in 2013 (tov 2009) (nu 70%!!)
 - Al het antibioticumgebruik op dierhouderijen transparant in 2012
 - Benchmarks (veehouder, dierenarts, ketenkwaliteitssysteem, SDa, NVWA)
 - Identificatie van veelgebruikers en voorschrijvers
 - Essentieel in deze benadering is een 1 in 1 relatie tussen dierenarts en dierhouder
 - Diergezondheids en behandelplan gebaseerd op professionele richtlijnen verplicht op alle bedrijven

Toezichthoudende
instantie nodig

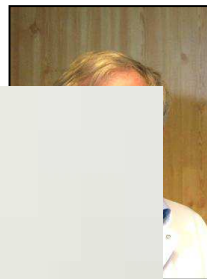
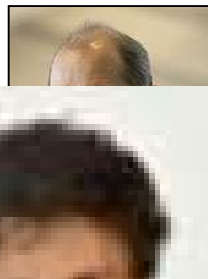
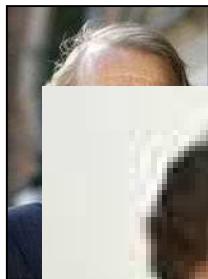
Normeren

Signaleren

Rapporteren



BESTUUR SDa



- Drs. J.F.M. (Jos) Werne
- Mevr. prof. dr. ir. A. (Ake) van der Werf, productiesystemen, WUR
- Prof. dr. ir. G. (Gert) van der Werf, hoogleraar marktkunde, WUR
- Prof. dr. A. (Anton) Pijp, decaan faculteit diergezondheid, WUR
- Prof. dr. J.E. (John) De Boer, microbiologie, RUG
- Ir. C. (Cees) Oomen, voormalig directeur LNV
- Prof. dr. J.A. (Jan Anthonie) Bruijn, hoogleraar immunopathologie LUMC

EXPERTPANEL SDa



- Prof. dr. D.J. (Dik) Mevius, hoogleraar veterinaire microbiologie CVI
- Prof. dr. ir. D.J.J. (Dick) Heederick, hoogleraar epidemiologie IRAS UU
- Prof. dr. J.W. (Johan) Mouton, medisch microbioloog, UMC St Radboud
- Dr. I.M. (Inge) van Geijlswijk, ZH Apotheker, FD, Adviseur

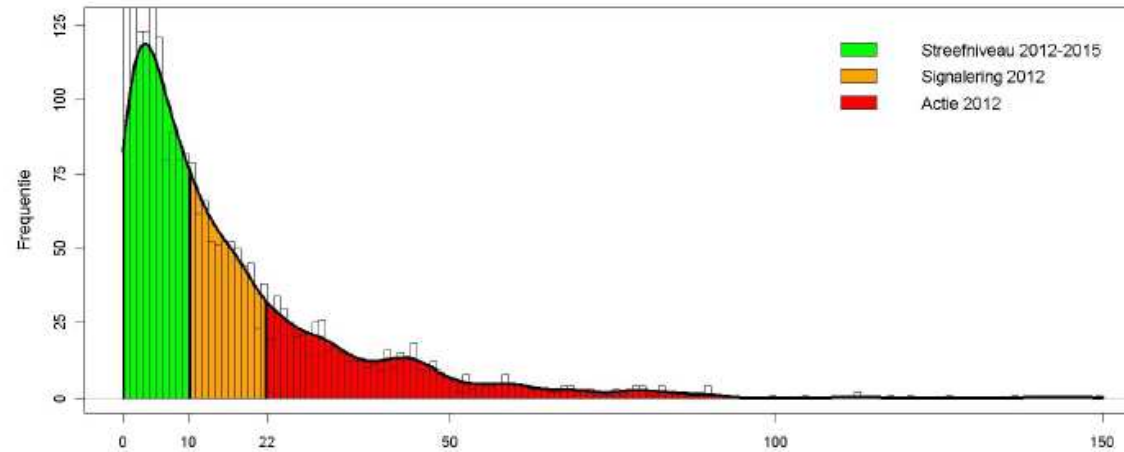


BENCHMARKINDICATOREN 2012

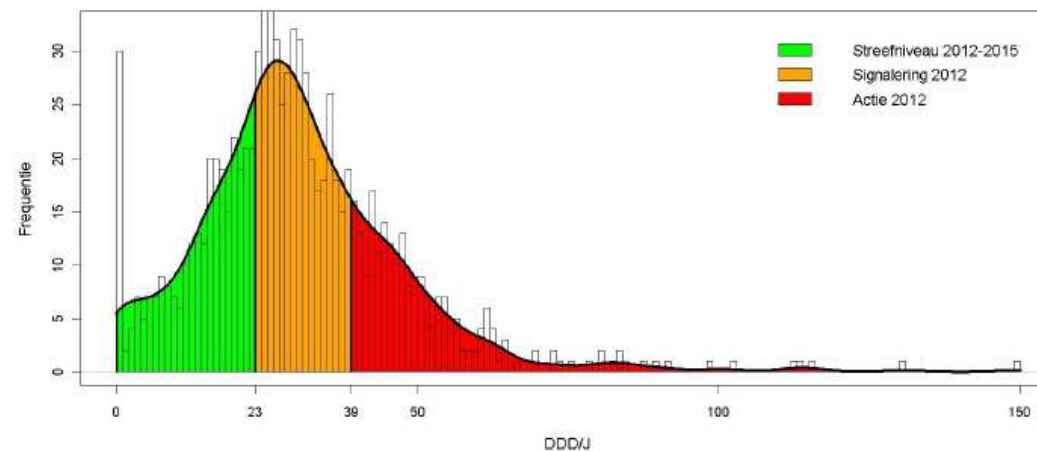


SDa rapportage aantal dier dagdoseringen per jaar

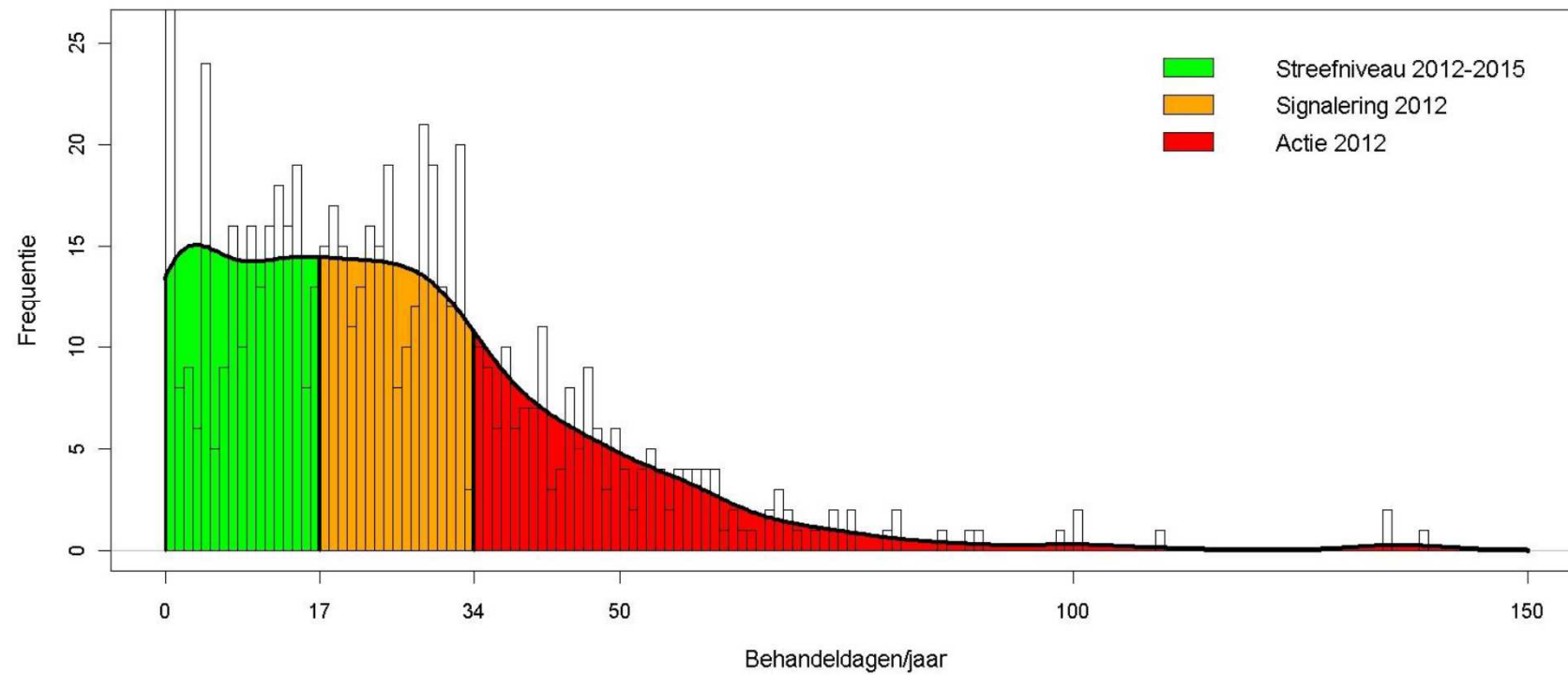
Figuur 3A. Frequentieverdeling van DDD/J zoals berekend voor zeugenbedrijven in 2011. De doorgetrokken lijn is de berekende afgevlakte verdeling op basis van het histogram, gebaseerd op de bedrijven met een DDD/J van 0 tot 150.



Figuur 2A. Frequentieverdeling van DDD/J zoals berekend voor blankvleesbedrijven in 2011. De doorgetrokken lijn is de berekende afgevlakte verdeling op basis van het histogram, gebaseerd op de bedrijven met een DDD/J van 0 tot 150.



Vleeskuikens





HOME
NIEUWS
ADVIEZEN
OVER ONS
JONGGR

Optimale gezondheidszorg
Preventie
Gezonde voeding
Gezonde leefomgeving
Gezonde arbeidsomstandigheden
Innovatie en kennisinfrastructuur

Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen

Status

Gepubliceerd
31 augustus 2011

[Download publicaties](#)

Om het probleem van de toenemende resistentie van bacteriën tegen antibiotica te keren, moeten bepaalde soorten antibiotica gereserveerd worden voor menselijk gebruik. Deze middelen zouden uitgesloten moeten worden van gebruik in de veeteelt, om overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens tegen te gaan. Dit schrijft de Gezondheidsraad in zijn advies Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen dat de raad vandaag aanbiedt aan de minister van VWS en de staatssecretaris van EL&I.



ESBLs grootse bedreiging.

Verbod op gebruik van nieuwe middelen:
Carbapenem, tigecycline, daptomycine,
oxazolidonen, mupirocine etc.

3e/4e generatie Cefalosporinen

Niet meer als koppelbehandeling
Geen droogzetters meer
Individueel alleen op basis ABG

Colistine, beta-lactams, fluoroquinolonen, aminoglycosiden

Uitfaseren.
FQ alleen op basis van ABG bij individuele dieren

Smal-, versus breedspectrum antibiotica en eerste, tweede en derde keuze op basis van Gezondheidsraad-advies

Indeling	Omschrijving
Eerste keuze	Empirische therapie met antibiotica die werkzaam zijn tegen de indicatie en geen specifiek effect hebben op het voorkomen van resistentie door extended spectrum beta-lactamases (ESBL) / AmpC producerende organismen.
Tweede keuze	Nee tenzij , waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan op basis van gevoeligheid van de verwekker, opgebouwde patiënt- of bedrijfshistorie t.a.v. voorkomen van resistentie in dierpathogenen of klinische noodzaak indien een bacteriologisch onderzoek niet direct mogelijk is.
Derde keuze	dit zijn antibiotica die van kritische belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij: alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief ABG is aangetoond dat er geen alternatieven zijn.
Verboden voor voedselproducerende dieren	dit zijn antibiotica die zijn verboden voor voedselproducerende dieren omdat deze antibiotica niet voorkomen in de bijlage tabel 1 van Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 of in tabel 2 als verboden stof worden aangemerkt. Deze antibiotica kunnen wel voor niet voedselproducerende dieren worden voorgeschreven.

In Wet Dieren per 1 -01-2013

Aanpassen formularia op basis richtlijn

■ Doel:

- Formularia onderdeel van kwaliteitssystemen
- Basis zijn voor toetsbaar voorschrijfgedrag
- Basis voor bedrijfsbehandelplannen



De SGD, Stichting Geborgde Dierenarts, is een onafhankelijk instituut voor de borging van de veterinaire dienstverlening door de dierenarts. De SGD beheert reglementen en regelingen die in overleg met belanghebbenden worden vastgesteld.

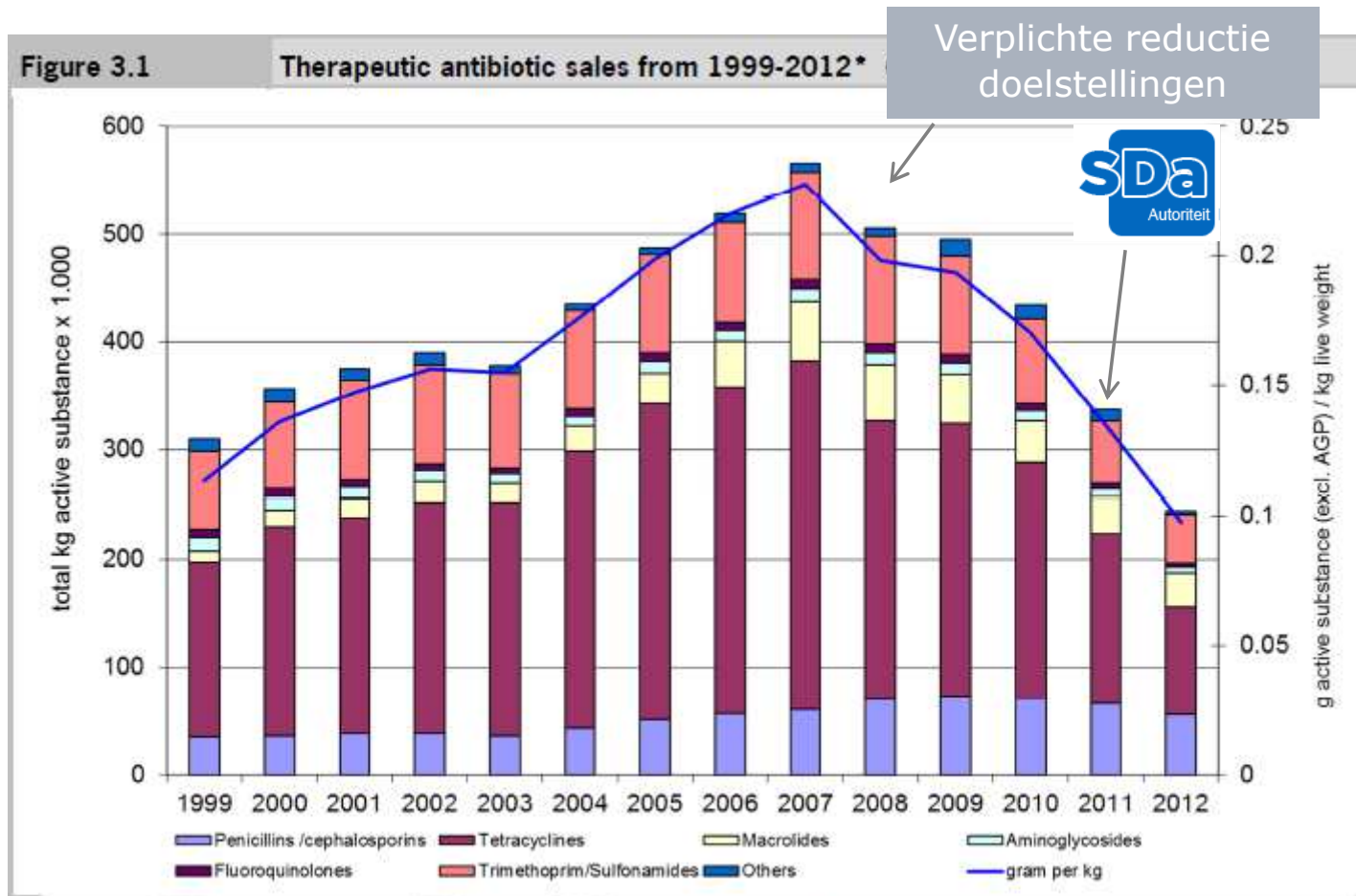
Knelpunten

- DA mag alleen nog volgens de letter van de wet antibiotica toedienen
 - 1^e keuze mogen worden afgegeven
 - 2^e en 3^e keuze niet
 - Veel controleurs op bedrijven (Qlib, NVWA)
 - Iedere afwijking van bijsluiter/formularium leidt tot actie!

Goede diergezondheidszorg onder druk!

- Gesprek geïnitieerd door CVO

Trends in Antibioticumverkoop voor dieren in NL

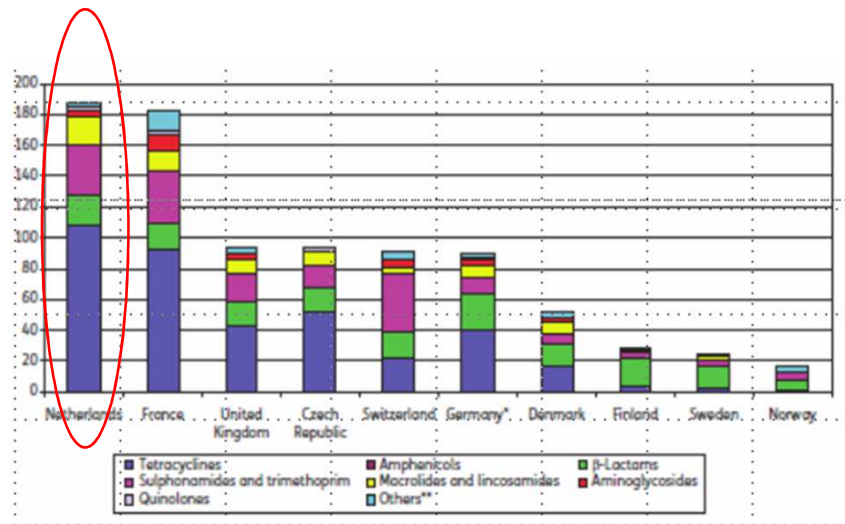


*sales 2012 are estimated, based on preliminary data of the first half year

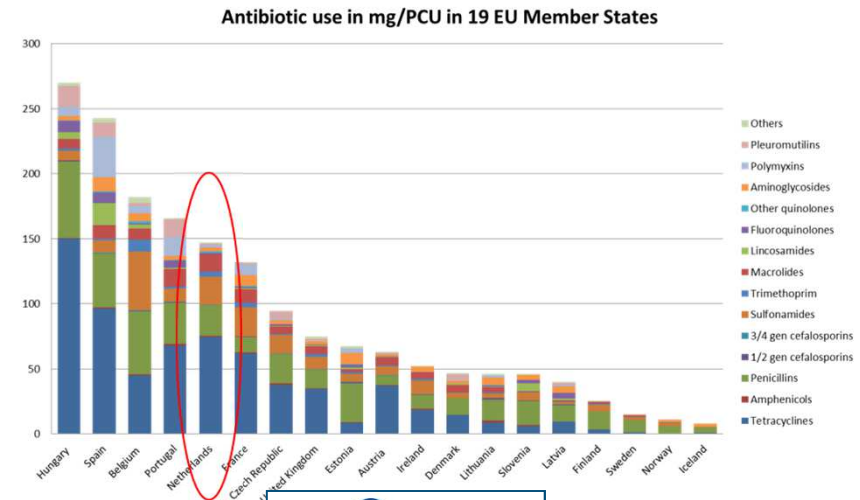
(FIDIN/LEI 2012)
vrijdag 9-11-2012

Verkoop van antibiotica voor dieren (mg) per kg biomassa geproduceerd (PCU) in Europa

2007



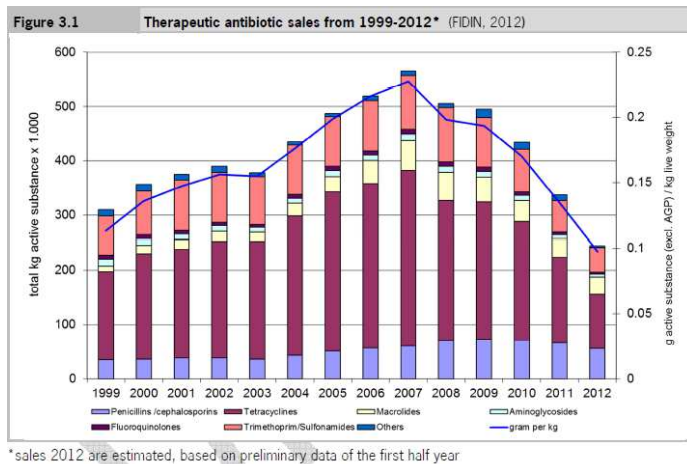
2010



Will we succeed?

Antibiotic reduction

- Most likely, yes!!



- Will it be enough??

Antimicrobial resistance



- Why?
 - Global problem
 - More determinants than antibiotic usage
 - May need structural changes in animal husbandry practices



Thanks to Manon Houben, PorQ