

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Mw. Drs. E.I. Schippers
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling
& onderzoeksprogrammering**

**Advies over blootstelling aan ESBL-producerende
E. coli via de consumptie van vlees**

**Bureau Risicobeoordeling &
onderzoeksprogrammering**

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie

NVWA/BuRO/2017/257

Datum

23-01-2017

Aanleiding

In januari 2017 heeft het RIVM een rapport uitgebracht over een schatting van de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan ESBL-producerende *E. coli* als gevolg van de consumptie van vlees (Evers et al., 2017). RIVM heeft hiervoor een snelle kwantitatieve microbiologische risicobeoordeling (sQMRA), gebruikt, die gebaseerd is op wiskundige blootstellingsmodellen. Waar kwantitatieve meetgegevens ontbraken of incompleet waren, heeft het RIVM literatuurgegevens en expertopinions gebruikt als input voor het model. Het RIVM concludeert dat de voornaamste bron van blootstelling aan ESBL *E. coli* de consumptie van rundvleesproducten is die geen verhitingsstap hebben ondergaan, zoals filet americain.

Naar aanleiding van de bevindingen van het RIVM-rapport heeft de directeur Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie (VGP) van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) gevraagd om meer helderheid over het risico voor de consument en om eventuele aanbevelingen wat er verder nodig is. Zo is het bijvoorbeeld goed te weten of we hieraan al conclusies kunnen verbinden of dat er meer onderzoek nodig is en of er aanleiding is huidige maatregelen, zoals de bestaande voorlichting via het Voedingscentrum, aan te scherpen.

Aanpak

BuRO heeft het RIVM-rapport bestudeerd en een beknopte literatuurstudie uitgevoerd om de vraag over het RIVM-rapport te kunnen beantwoorden in een breder kader. In de overwegingen is een eerder advies van BuRO aan de ministeries van VWS en Economische Zaken van 6 november 2013 (BuRO, 2013) meegenomen over de risico's van ESBL's en MRSA in voedsel. In het bijzonder is nagegaan of de conclusies van het RIVM realistisch zijn en of deze overeenkomen met conclusies die gevormd zijn met behulp van andere methoden, zoals bronmonitoring, epidemiologie en attributiestudies. BuRO is nagegaan of het mogelijk is om een eenvormig ESBL-beleid te formuleren op basis van het RIVM-rapport, aangevuld met andere methodes.

Onderzoekresultaten

Het RIVM is voor haar modelberekeningen van de blootstelling aan ESBL-*E. coli* via vlees uitgegaan van bepaalde waarden die zijn afgeleid uit de literatuur of uit expertconsultatie. De conclusies van deze berekeningen zijn lastig te vergelijken met conclusies over attributie die zijn gebaseerd op andere methoden, zoals epidemiologisch onderzoek. Dergelijke studies suggereren dat ESBL in meerdere sectoren van de landbouw geselecteerd wordt. De ESBL-genen bereiken de mens niet alleen via voedsel maar langs meerdere wegen, zoals via diercontact, veehouders en voedselbereiders en het milieu. Als gevolg daarvan is het niet zeker of de uitkomsten van de modelberekeningen aangaande blootstelling via vlees en de attributie geschat op basis van geheel andere gegevens en berekeningen genoeg overeenstemmen om tezamen als basis van een ESBL-beleid te kunnen dienen.

Conclusies

- De voornaamste blootstelling aan ESBL-*E. coli* via vlees en vleesproducten wordt gevormd door producten die geen afdoende verhittingsstap ondergaan voor consumptie.
- Het is op dit moment niet goed mogelijk de totale ziektelast van de mens als gevolg van de overdracht van ESBL-genen en de blootstelling aan ESBL-*E. coli* te kwantificeren.
- Bacteriën met ESBL-genen zijn afkomstig uit verschillende bronnen en bereiken de humane populatie langs meerdere routes, zoals via diercontact, veehouders en voedselbereiders, het milieu én voedsel.
- Wanneer alle mogelijke routes in ogenschouw worden genomen, is het niet waarschijnlijk dat onverhit vlees en onverhitte vleesproducten de belangrijkste blootstellingsroute vormen van ESBL-producerende *E. coli*.

Gebaseerd op deze conclusies luidt het antwoord op de vragen van de directeur VGP als volgt:

Is er meer helderheid over het risico voor de consument?

- Het is helder dat alle blootstelling van consumenten aan ESBL-producerende micro-organismen ongewenst is. Er is op dit moment niet meer helderheid te verkrijgen over het risico voor de consument, omdat de route van consumptie van onverhitte vleesproducten hier maar voor een klein deel aan bijdraagt en over de andere routes onvoldoende gegevens bestaan.
- De ziektelast als gevolg van de blootstelling via de consumptie van onverhitte vleesproducten, zoals filet americain lijkt te beperkt voor specifieke maatregelen voor dit type producten alleen. Zijn er aanbevelingen voor wat er verder nodig is?
- Voortzetting van de voorlichting aan de consument over keukenhygiëne kan de volksgezondheid bevorderen. Hygiënisch werken in de keuken doodt onwenselijke micro-organismen en voorkomt kruisbesmetting.
- Nader onderzoek naar de attributie van ESBL-genen in humaan pathogenen via alle routes is gewenst, omdat met informatie over de bronnen de inspanningen voor preventie beter gericht kunnen worden.

- Strikt naleven van algemene hygiëne maatregelen in de primaire productie en in slachthuizen kan winst voor de volksgezondheid te opleveren.

Advies

Aan de Minister van VWS

BuRO beveelt het volgende aan om de risico's van ESBL-*E. coli* in vlees te beheersen:

- Stimuleer het verzamelen van gegevens die nodig zijn om een valide vergelijking te kunnen maken tussen de bijdrage van de verschillende blootstellingroutes aan de humane ESBL-problematiek.
- Gebruik bovenstaande gegevens om kosteneffectieve maatregelen te ontwerpen voor het tegengaan van de verspreiding van ESBL-genen.
- Stimuleer maatregelen om de bedrijfshygiëne in de primaire productie te verbeteren.
- Overweeg met de sector te overleggen over wijzen van toediening van antibiotica waardoor therapeutische doelen behaald kunnen worden met minimale selectie voor resistentie.
- Zie toe op de handhaving van de maatregelen om fecale bezoedeling in slachthuizen te minimaliseren, ook waar ze reeds ingevoerd zijn.

Hoogachtend,

prof. dr. Antoon Opperhuizen
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Onderbouwing

Achtergrond: ESBL en *E. Coli*

ESBL staat voor extended spectrum beta-lactamase. Dit is een groep enzymen die de structuur openbreken van de antibiotica van de beta-lactam klasse, waartoe onder andere penicilline behoort, en er zo voor zorgen dat het antibioticum niet meer werkt. Verschillende groepen micro-organismen produceren deze enzymen, zowel commensalen als pathogenen. Infecties met dergelijke, meestal multiresistente, microben zijn lastiger te behandelen dan vergelijkbare infecties die worden veroorzaakt door pathogene micro-organismen die gevoelig zijn voor antibiotica (Friedman et al., 2016). Om die reden vormen de ESBL-enzymen en de bijbehorende genen een risico voor de volksgezondheid. ESBL-genen bevinden zich vaak op plasmiden. ESBL-enzymen worden geproduceerd door *E. coli*-stammen die de genen die voor deze enzymen coderen bezitten en ook door andere bacteriesoorten met behulp van dezelfde genen. ESBL zegt dus niets over de ziekteverwekkende eigenschappen van een bacterie, alleen over resistentie tegen de grote groep van beta-lactam antibiotica.

De EU verplicht de monitoring van ESBL's op levensmiddelen (2013/652/EU). De resultaten van deze monitoring worden jaarlijks door de EFSA gepubliceerd (ECDC/EFSA/EMA, 2015). Daaruit blijkt dat de frequentie van ESBL-varianten van verscheidene bacteriesoorten door de jaren heen gestaag toeneemt.

De kans op ESBL en de bijdrage van de blootstellingsroute aan de humane ziektelast

Niet alle ESBL-*E. coli* stammen zijn pathogeen, maar de ziektelast van ESBL-Enterobacteriaceae is desondanks aanzienlijk (Adler et al., 2016). In de jaarlijkse EU-rapportage over antibioticaresistentie wordt geconstateerd dat de ESBL-bacteriën in de humane gezondheidszorg en in de veterinaire sector in slechts 1,2% van de gevallen identiek zijn (ECDC/EFSA/EMA, 2015). Zeer recent is uit verschillende lijnen van onderzoek, gepresenteerd op het Microbe congres van The American Society for Microbiology (Boston, juni 2016), gebleken dat het niet zozeer de ESBL-bacteriën zijn die overgedragen worden van de landbouw naar de humane gezondheidszorg, maar plasmiden met ESBL-genen (Muller et al., 2016; Brolund & Sandegren, 2016). Op basis van whole genome sequencing (WGS) gegevens wordt onderscheid gemaakt tussen ESBL-genen die afkomstig zijn van verschillende microbiota, waaronder die van de mens, rundvee of kippen. Alle overwegingen bijeen genomen lijkt het dat er voor de ESBL-genen meerdere wegen mogelijk zijn van de landbouw naar humaan pathogenen en dat deze wegen ook kwantitatief van meer belang zijn dan rechtstreekse overdracht.

In de afgelopen jaren is meerdere malen geconstateerd dat er uitwisseling optreedt van ESBL-genen die van oorsprong geselecteerd zijn door gebruik van antibiotica in de landbouw en de humane reservoirs (Valentin et al., 2014). Kwantitatief gezien hebben kippenboerderijen de hoogste prevalentie van ESBL-*E. coli* (Smet et al., 2011) en andere Enterobacteriaceae (Michael et al., 2015). Draggers van ESBL-genen worden echter ook frequent op rundvee- en varkensboerderijen aangetroffen (Dahms et al., 2015). Onderzoek van het RIVM in opdracht van de NVWA heeft aangetoond dat er meerdere wegen zijn voor ESBL-*E. coli* en andere bacteriën om vanaf boerderijen de humane bevolking te

bereiken (Blaak et al., 2015, Evers et al., 2015). De route van levensmiddelen is er daar slechts één van. Oppervlaktewater en lucht zijn andere potentiële blootstellingsroutes. Als gevolg daarvan zijn maatregelen die de verspreiding van ESBL-*E. coli* vroeg in de keten tegengaan effectiever dan ingrijpen in de latere stadia. Verder speelt ook de overdracht van mens-op-mens een rol (Agostinho et al., 2013), met de kanttekening dat de schattingen van de frequentie ervan een grote onzekerheid kennen.

Dragers van ESBL-genen zijn op zich niet meer of minder pathogeen dan de aanverwante stammen die geen ESBL-genen hebben (Ewers et al., 2012). Naast *E. coli* zijn er meerdere soorten bacteriën, zoals het genus *Klebsiella*, die vaak ESBL-genen bevatten. De meeste mensen worden niet ziek van deze bacteriën, maar bij onderliggend lijden en een verzwakt immuunsysteem kunnen deze bacteriën pathogeen worden (Padmavathy et al., 2013). Dit betekent dat niet elke blootstelling aan een ESBL-drager tot ziekte leidt. In feite is de kans op ziekte zelfs vrij klein, maar hoeveel blootstelling hoeveel ziekte veroorzaakt is niet precies bekend. In het RIVM-rapport wordt eveneens geconstateerd dat de dosis-respons relatie voor ESBL-*E. coli* niet bekend is.

Het RIVM-onderzoek naar ESBL en *E. coli*

Het RIVM heeft met behulp van een snelle kwantitatieve risicobeoordeling (sQMRA) een schatting gemaakt van de humane blootstelling aan ESBL-*E. coli* via vlees en vleesproducten.

Het RIVM-onderzoek gebruikt literatuurgegevens en expertopinions om het sQMRA model te voeden en daarmee een schatting te maken van de blootstelling van de bevolking aan ESBL's via de consumptie van vlees. Het RIVM heeft hier waarvoorhanden gemeten kwantitatieve gegevens voor gebruikt. De modelberekeningen en derhalve ook de onderzoeksresultaten van het RIVM zijn gebaseerd op een aantal aannames. Als die aannames als gegeven worden beschouwd, dan is de modelering op een juiste wijze uitgevoerd.

Het is echter wel van belang de bevindingen in een breder kader te plaatsen en de aannames en het relatieve gewicht van deze blootstellingsroute af te wegen tegen alle bijdragen van andere bekende routes. Dit was overigens niet het doel van het onderzoek dat het RIVM heeft uitgevoerd. De totale ziektelast en de daaruit voortkomende kosten van ESBL-*E. coli* zijn op grond van de huidige gegevens niet met enige mate van zekerheid te kwantificeren.

De uitkomsten van de RIVM-studie naar de blootstelling via vlees kunnen niet altijd volledig in overeenstemming gebracht worden met de percentages overeenkomst van ESBL-genen uit bacteriën uit de agrarische sector en uit de humane populatie (Voets et al., 2013; Blaak et al., 2014; Van Hoek et al., 2016). Niet alleen treedt overdracht op van ESBL-genen tussen kippen en mensen die rechtstreeks in contact komen met pluimvee, maar ook zijn er overeenkomsten tussen ESBL genen aangetroffen in de algemeen humane populatie en in kippen. De aanname dat bacteriën worden afgedood tijdens het bereiden van intacte stukken rundvlees is niet altijd geldig gebleken, behalve wanneer het vlees volledig wordt doorbakken, wat bij rundvlees doorgaans niet het geval is (Lahoe et al., 2015).

De uitkomsten van de modellering komen ook niet geheel overeen met de conclusies van epidemiologisch onderzoek (Liebana et al., 2013) waarvan de uitkomsten verklaard kunnen worden met behulp van een experimentele studie (Smet et al., 2011). Over de rol van de kippensector als bron voor ESBL-genen is veel onduidelijkheid. Verder worden ESBL-producerende microben even vaak aangetroffen in de feces van vegetariërs als in de feces van vleeseters, hetgeen suggereert dat de bijdrage van de consumptie van vlees aan de verspreiding van ESBL's niet essentieel is (Koniger et al., 2014). Ook op andere rauw te consumeren producten, zoals gesneden groenten voor salades en voorverpakt gesneden fruit, wordt ESBL-*E. coli* aangetroffen (onderzoek NVWA). Desondanks blijkt dat resistentie tegen specifieke antibiotica hoger is in die landen waar het veterinaire gebruik van dat middel is toegestaan dan in landen waar dat niet is toegestaan (Forslund et al., 2013). Op zijn beurt suggereert deze bevinding dat de selectie in de landbouw wel degelijk een rol speelt bij de prevalentie van ESBL-producerende micro-organismen in humane microbiota.

In geval van gebrek aan harde gegevens is de modelberekening van het RIVM uitgegaan van een aantal aannames. In het bijzonder de aanname dat kruisbesmetting een beperkte rol speelt en dat alle ESBL-dragers op kippenvlees volledig worden afgedood tijdens de bereiding, is wellicht niet helemaal realistisch. Het onderzoek heeft zich conform de opdracht beperkt tot de blootstelling via vlees en vleesproducten. Ander onderzoek van het RIVM heeft aangetoond dat ongewenste micro-organismen de humane populatie op meerdere wijzen kunnen bereiken. Als gevolg van de opgelegde beperkingen zijn de conclusies van dit rapport alleen wellicht niet voldoende basis voor een interventiebeleid.

Op dit moment zijn er echter onvoldoende gegevens beschikbaar om een valide vergelijking te kunnen maken tussen de bijdrage van de verschillende blootstellingroutes aan de humane ESBL-problematiek (Hawkey, 2015). Dit wordt ook geconstateerd in het RIVM-rapport. Evenals RIVM ondersteunt BuRO daarom de aanbeveling om de gegevens te verzamelen om deze berekeningen te kunnen maken. Het onderzoek naar de oorsprong van ESBL-genen kan het beste worden uitgevoerd met behulp van WGS, omdat dan detailinformatie beschikbaar komt die attributie naar verschillende reservoirs mogelijk maakt.

Het RIVM-rapport concludeert op basis van de modelberekeningen dat de blootstelling aan ESBL-*E. coli* die rechtstreeks van de consumptie van vlees en vleesproducten afkomstig is, vrijwel geheel te wijten valt aan contaminatie van filet americain met ESBL-producerende microben. Filet americain is een bekend risicoproduct waarin in het verleden ook *Salmonella* is aangetoond, in het bijzonder wanneer er ook varkensvlees in verwerkt was. Het lijkt derhalve logisch maatregelen te richten op filet americain. Het is echter maar de vraag of dit een kosteneffectieve manier is om de ziektelast ten gevolge van ESBL te verminderen. De gemiddelde Nederlander wordt via filet americain per jaar blootgesteld aan 43 ESBL-*E. coli*. Dat hoeft echter geen kolonisatie tot gevolg te hebben en zelfs kolonisatie hoeft niet noodzakelijkerwijze een infectie te veroorzaken.

De hoofdconclusie van het RIVM-rapport luidt: "Ondanks het feit dat de prevalentie van EEC op rauw kippenvlees veel hoger is dan op vlees van de

andere diersoorten (Tabel 1), bleek uit dit onderzoek dat de relatieve bijdrage van rundvlees tot een hogere blootstelling per jaar aan EEC leidde dan kippenvlees (Tabel 2).” Bij deze conclusie wil BuRO kanttekeningen plaatsen, omdat de blootstelling met behulp van een model met onderliggende aannames is berekend. BuRO is het eens met het RIVM dat er meerdere blootstellingsroutes zijn. Omdat de cumulatieve onzekerheden van het model, de gemeten en geschatte gegevens en de aannames niet bekend zijn, is het lastig te bepalen of deze uitspraak met enige mate van zekerheid gedaan kan worden.

Overdracht resistente bacteriën veterinair-humaan

ESBL-*E. coli* is niet het enige voorbeeld van resistente bacteriën die vanuit de landbouw een risico vormen voor de volksgezondheid. Resistentie tegen antibiotica die zijn geselecteerd in de landbouwsector kan op verschillende manieren de humane bevolking bereiken:

1. Via diercontact. Resistente zoönoseverwekkers (humane pathogenen) kunnen via diercontact worden overgedragen op de mens (bijv. MRSA).
2. Via voedsel. Resistente zoönoseverwekkers die bij dieren aanwezig zijn, zoals *Salmonella* en *Campylobacter*-soorten, kunnen tijdens het slachtproces op het vlees terechtkomen en zo de consument bereiken. Ook niet-pathogene bacteriën kunnen via vlees worden geïntroduceerd in de keuken en kunnen, na consumptie resistentiegenen overdragen op darmbacteriën van de mens.
3. Via veehouders en voedselbereiders. Mensen die met vee en vlees werken, kunnen drager worden van resistente commensale bacteriën zoals MRSA en ESBL's en deze ook overdragen aan anderen of aan producten.
4. Via het milieu. Bacteriën die resistent worden in de landbouwsector komen via het milieu bij de mens terecht en dragen daar resistentiegenen over aan humaan pathogenen.

Kruisbesmetting via de consumptie van levensmiddelen

Bij de huidige schatting van de blootstelling aan ESBL-*E. coli* van de Nederlandse bevolking via de consumptie van levensmiddelen wordt geschat dat de bijdrage van kruisbesmetting ongeveer 18% is. Daardoor is het effect van de aanwezigheid van ESBL-*E. coli* op kippenvlees bijzonder gering, in ieder geval in de modelberekeningen. Het voorkómen van kruisbesmetting hangt echter volledig af van de vaardigheden en werkwijze in de keuken van de consument. Kruisbesmetting vanaf kippenvlees naar andere, rauw te consumeren, producten speelt niet alleen een rol bij de verspreiding van ESBL's, maar ook bij pathogenen zoals *Salmonella* en *Campylobacter*. De voorlichtingscampagne van het Voedingscentrum over kruisbesmetting blijft daarom van veel nut.

Zijn maatregelen tegen ESBL-*E. coli* in filet americain zinvol?

Gelet op de hierboven gegeven onderbouwing lijken maatregelen die alleen gericht zijn op ESBL-*E. coli* in filet americain niet erg nuttig voor de volksgezondheid: immers het is onduidelijk hoeveel van de totale ESBL-blootstelling plaatsvindt via vlees en vleesproducten en hoeveel ziektelast dat veroorzaakt. Dat betekent niet dat het onmogelijk is. In theorie kan de verkoop van filet americain worden verboden, als uiterste middel om blootstelling aan ESBL-*E. coli* via deze route te voorkomen. Dat lijkt echter weinig consistent met

de risico's van blootstelling aan pathogenen die bij andere bekende risicoproducten, zoals rauwmelkse kazen, worden geaccepteerd. Als alternatief zou iedere batch filet americain voordat hij op de markt gebracht wordt getest kunnen worden op ESBL-*E. coli* en andere ongewenste micro-organismen. Het is echter zeer twijfelachtig of dit een kosteneffectieve maatregel is, omdat de kosten hoog zijn en de vermeden ziektelast niet evenredig is, zelfs als het risico op ESBL-blootstelling volledig wordt geëlimineerd. Van een verplichte waarschuwing kan eveneens weinig effect verwacht worden, omdat de consument geen handelingsperspectief heeft anders dan het product gewoonweg niet te consumeren. Het product is niet geschikt om te verhitten en de consument kan niet zelf andere risico-reducerende maatregelen nemen.

Terwijl maatregelen uitsluitend gericht op filet americain of een ander specifiek product vermoedelijk weinig zullen opleveren, kan van maatregelen gericht op de primaire productie en het slachthuis meer verwacht worden. De volgende potentiële maatregelen worden hieronder besproken.

Maatregelen tegen ESBL-*E. coli* in de primaire en secundaire schakels van de keten

1 Primaire schakel: reductie van antibioticagebruik op de boerderij

De kans op verspreiding van ESBL-*E. coli* kan worden verkleind door aandacht te schenken aan het antibioticagebruik in de agrarische sector. Dit is al drastisch verminderd de afgelopen jaren. Simpelweg nog minder toepassen van antibiotica is wellicht niet altijd mogelijk zonder dieiergezondheid en dierenwelzijn in gevaar te brengen, maar naast reductie zijn betere wijzen van toepassing denkbaar. Zo blijkt dosering van de hoogste dosis die het dier kan verdragen gedurende de kortste periode die nodig is om het therapeutische doel te bereiken een goede strategie om wel te behandelen én minder resistentie te ontwikkelen (Andersson and Hughes, 2014; Ter Kuile et al., 2016; Feng et al., 2016). Daarnaast is het van belang dat antibiotica onder goed gecontroleerde omstandigheden worden toegepast, zodat er zo min mogelijk bacteriën aan sub-lethale concentraties worden blootgesteld. Dit heeft tot gevolg dat er hoge eisen gesteld zullen moeten worden aan de toedieningssystemen op de boerderij. Een belangrijke overweging hierbij is dat alleen een integrale benadering van het resistentieprobleem op de lange termijn afdoende effect kan sorteren. Deeloplossingen voor specifieke problemen, zoals MRSA, ESBL, VRE, laten de weg open voor ontwikkeling van resistentie tegen andere antibiotica of voor het verspreiden van een ander onwenselijk resistent micro-organisme. Deze overweging is onverminderd van kracht voor de problematiek van ESBL-*E. coli*.

2 Primaire schakel: goede bedrijfsvoering van de boerderij

In het algemeen komen infecties van landbouwhuisdieren met pathogenen die een behandeling vereisen minder voor bij een goede bedrijfsvoering. Verbeteringen daarin kunnen de noodzaak van antibioticagebruik naar verwachting verminderen. Er zijn echter geen wettelijke normen waarmee dergelijke verbeteringen kunnen worden afgedwongen. De bezettingsgraad van stallen heeft bijvoorbeeld via contactintensiteit en via stress invloed op de infectiekans. De natuurlijke weerstand van dieren tegen infecties is in hoge mate genetisch bepaald. Door bij fokprogramma's vooral te selecteren op productiefactoren is de

robuustheid van veel productierassen afgenomen. Lagere bezettingsgraad en de inzet van rassen met een hogere weerstand is in bepaalde gevallen een goede mogelijkheid, maar kan momenteel niet met wettelijke maatregelen worden afgedwongen. Wellicht dat het mogelijk is hierover met de sector afspraken te maken.

3 *Secundaire schakel: voorkomen van fecale bezoedeling in het slachthuis*

Om filet américain en alle andere rauw te consumeren vleesproducten veiliger te maken, is het naar alle waarschijnlijkheid ook effectiever in te zetten op het voorkomen van fecale bezoedeling tijdens de slacht. In de afgelopen tijd is de fecale bezoedeling in sommige slachthuizen in belangrijke mate teruggedrongen door een serie maatregelen die genomen zijn na aandrang van de NVWA. Reductie van de fecale bezoedeling heeft evenredige reductie van ESBL-*E. coli* op het vlees tot gevolg, omdat feces van het dier de voornaamste bron vormt, overigens niet alleen van dit micro-organisme, maar ook van vrijwel alle andere ongewenste bacteriën. Vermindering van de fecale bezoedeling is niet alleen van belang voor rauw te consumeren producten, maar ook voor andere vleesproducten, vanwege de mogelijkheid van kruisbesmetting. Kortom: van deze maatregel valt veel winst voor de volksgezondheid te verwachten. De komende tijd zal moeten blijken of de reductie van fecale bezoedeling die al is ingezet, inderdaad een reductie van de microbiologische ziektelast teweegbrengt.

Literatuur

Adler A, Katz DE & Marchaim D (2016) The Continuing Plague of Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae Infections. *Infectious disease clinics of North America* **30**: 347-375.

Agostinho A, Renzi G, Hausteijn T, Jourdan G, Bonfillon C, Rougemont M, Hoffmeyer P, Harbarth S & Uçkay I (2013) Epidemiology and acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a septic orthopedic ward SpringerPlus, 2:91 <http://www.springerplus.com/content/2/1/91>

Andersson DI, Hughes D. (2014) Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Review Microbiology* 12:465–78.

Blaak H, van Hoek AHAM, Veenman C, Docters van Leeuwen AE, Lynch G, van Overbeek WM & de Roda Husman AM (2014) Extended spectrum β -lactamase- and constitutively AmpC-producing Enterobacteriaceae on fresh produce and in the agricultural environment *International Journal of Food Microbiology* 168–169: 8–16.

Blaak H, van Hoek AH, Hamidjaja RA, van der Plaats RQ, Kerkhof-de Heer L, de Roda Husman AM & Schets FM (2015) Distribution, Numbers, and Diversity of ESBL-Producing *E. coli* in the Poultry Farm Environment. *PLoS One* **10**: e0135402.

Brolund A & Sandegren L (2016) Characterization of ESBL disseminating plasmids. *Infectious diseases* **48**: 18-25.

BuRO (2013) Advies over de risico's van ESBL's en MRSA in voedsel 6-11-2013

Dahms C, Hubner NO, Kossow A, Mellmann A, Dittmann K & Kramer A (2015) Occurrence of ESBL-Producing *Escherichia coli* in Livestock and Farm Workers in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. *PLoS One* **10**: e0143326.

Evers EG, Blaak H, Hamidjaja RA, de Jonge R & Schets FM (2015) A QMRA for the Transmission of ESBL-Producing *Escherichia coli* and *Campylobacter* from Poultry Farms to Humans Through Flies. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*.

Evers, EG, Pielat, A, Smid, JH, Van Duijkeren, E Vennemann, FBC, Wijnands, LM, Chardon, JE (2017) Comparative exposure assessment of ESBL-producing *Escherichia coli* through meat consumption Z&O RAPPORTAGE Briefnummer 105/2016 Z&O ED/ed

Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S & Wieler LH (2012) Extended-spectrum beta-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect* **18**: 646-655.

Feng Y, Hodiamont CJ, van Hest RM, Brul S, Schultsz C & Ter Kuile BH (2016) Development of Antibiotic Resistance during Simulated Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in Chemostats. *PLoS One* **11**: e0149310.

Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A & Bork P (2013) Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res* **23**: 1163-1169.

Friedman ND, Temkin E & Carmeli Y (2016) The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* **22**: 416-422.

Hawkey PM (2015) Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. *The Journal of hospital infection* **89**: 241-247.

Koniger D, Gastmeier P, Kola A, Schwab F & Meyer E (2014) Vegetarians are not less colonized with extended-spectrum-beta-lactamase-producing bacteria than meat eaters. *J Antimicrob Chemother* **69**: 281-282.

Lahou E, Wang X, De Boeck E, Verguldt E, Annemie Geeraerd A, Devlieghere F & Uyttendaele M (2015) Effectiveness of inactivation of foodborne pathogens during simulated home pan frying of steak, hamburger or meat strips. *International Journal of Food Microbiology*. 206: 118-129.

Michael GB, Freitag C, Wendlandt S, Eidam C, Fessler AT, Lopes GV, Kadlec K & Schwarz S (2015) Emerging issues in antimicrobial resistance of bacteria from food-producing animals. *Future Microbiol* **10**: 427-443.

Müller A, Stephan R, Nüesch-Inderbinen M. (2016) Distribution of virulence factors in ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from the environment, livestock, food and humans *Science of the Total Environment* **541**: 667-672

Padmavathy K, Padma K & Rajasekaran S (2013) Extended-spectrum beta-lactamase/AmpC-producing uropathogenic *Escherichia coli* from HIV patients: do they have a low virulence score? *Journal of medical microbiology* **62**: 345-351.

Smet A, Rasschaert G, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Butaye P, Catry B, Haesebrouck F, Herman L & Heyndrickx M (2011) In situ ESBL conjugation from avian to human *Escherichia coli* during cefotaxime administration. *J Appl Microbiol* **110**: 541-549.

Ter Kuile BH, Kraupner N, and Brul S (2016) The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. *FEMS Microbiology Letters*, 363, fnw210

Valentin L, Sharp H, Hille K, *et al.* (2014) Subgrouping of ESBL-producing *Escherichia coli* from animal and human sources: an approach to quantify the distribution of ESBL types between different reservoirs. *Int J Med Microbiol* **304**: 805-816.

van Hoek AHAM, Stalenhoef JE, van Duijkeren E & Franz E (2016) Comparative virulotyping of extended-spectrum cephalosporin-resistant *E. coli* isolated from broilers, humans on broiler farms and in the general population and UTI patients *Veterinary Microbiology*, in press

Voets GM, Fluit AC, Scharringa J, Schapendonk C, van den Munckhof T, Leverstein-van Hall MA & Cohen Stuart J (2013) Identical plasmid AmpC beta-lactamase genes and plasmid types in *E. coli* isolates from patients and poultry meat in the Netherlands *International Journal of Food Microbiology* 167: 359-362.