



## **Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering Aan de minister van EL&I en de minister van VWS**

### **Advies over resistentietoename door subtherapeutische concentraties antibiotica als gevolg van versleping**

De voortdurende toename van resistentie van bacteriën tegen antibiotica vormt een bedreiging voor de volks- en diergezondheid, omdat behandeling van infectieziekten lastiger wordt en de kosten ervan omhoog gaan. Als de huidige trends doorzetten is het waarschijnlijk dat sommige infectieziekten in de toekomst met de beschikbare antibiotica niet langer effectief behandeld kunnen worden. Blootstelling van bacteriën aan lage, subtherapeutische doses antibiotica levert een bijdrage aan resistentie-ontwikkeling. Resistentie bij bacteriën die ziekte bij de mens veroorzaken blijkt niet uitsluitend te wijten aan antibioticumgebruik in de humane gezondheidszorg, maar ook aan antibioticumgebruik in de veehouderij. Er zijn geen harde gegevens over de mate waarin resistentie uit de veterinaire sector overgaat naar de humane, maar een ruwe schatting is dat een derde tot de helft van de resistentie aangetroffen bij ziekteverwekkers van de mens, afkomstig is uit de landbouwsector.

Het beleid van het ministerie van EL&I is gericht op reductie van het gebruik van antibiotica in de veehouderij met als doel de ontwikkeling van resistentie te verminderen. Resistentie is echter niet altijd het gevolg van bewust gebruik van antibiotica. Antibiotica worden namelijk vaak toegediend via gemedicineerd voer. Bij de productie hiervan treedt "versleping" op: restanten gemedicineerd voer met antibiotica blijven achter in de productielijn en komen terecht in een erop volgende charge van niet-gemedicineerd diervoer, de zogeheten spoelcharge. De mate waarin dit gebeurt hangt onder meer af van de eigenschappen van het antibioticum. Kenmerkend gevolg van versleping is dat de dieren die het voer uit de spoelcharge eten worden blootgesteld aan lage concentraties antibiotica. Grondig reinigen van machines en transportmiddelen kan het probleem beperken, maar kan tot aanzienlijke kosten leiden. Het ministerie van LNV (thans EL&I) heeft bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering (BuRO) gevraagd wat de bijdrage is van versleping aan de vorming van antibioticumresistentie en of er een verslepiingspercentage is te noemen waarbij geen resistentievorming optreedt.

De versleping van veevoer van de ene charge naar de volgende, gemeten met behulp van kleurstoffen, in de Nederlandse diervoederindustrie bedroeg in 2008 gemiddeld 5,6% van de uitgangskoncentratie (Van der Poel, 2008). De versleping van antibiotica varieert sterk en zelfs voor één antibioticum zijn de gevonden waarden sterk uiteenlopend (Zuidema et al., 2010). In 27 van 140 geanalyseerde monsters van spoelcharges werd een gehalte gevonden van meer dan 3% van dat van de voorafgaande gemedicineerde charge. Door toepassing van Good Manufacturing Principles (GMP) kan volgens EFSA (bijlage 1) een versleping van 3 tot 10%, maar meestal lager dan 5%, worden gerealiseerd. De GMP+ aanpak van het Productschap Diervoeder hanteert limieten voor medicijnen in eindvoerders om ervoor te zorgen dat de limiet voor residuen van diergeneesmiddelen in vlees niet overschreden wordt. Deze limieten komen overeen met verschillende verslepingpercentages, variërend van minder dan 1 tot 3%. Deze limieten zijn echter niet bedoeld om de kans op ontwikkeling en verspreiding van resistentie zo klein mogelijk te maken.

Het bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering heeft de afgelopen jaren onderzoek laten uitvoeren naar de effecten van lage concentraties van antibiotica. Het onderzoek is uitgevoerd bij kippen met drie verschillende antibiotica en met de darmbacterie *Escherichia coli* als modelorganisme en aangevuld met laboratoriumonderzoek. De uitkomsten van het onderzoek, gecombineerd met andere in de literatuur beschikbare wetenschappelijke kennis, suggereren dat bij blootstelling aan 2,5% of minder van de gebruikelijke therapeutische concentratie de ontwikkeling van resistentie zeer gering is. Van bepaalde bacteriën is bekend dat deze resistent worden bij blootstelling aan lagere concentraties antibiotica dan *E. coli*. Verder onderzoek daarom is noodzakelijk om na te gaan in hoeverre het percentage van 2,5% van toepassing is op andere combinaties van antibiotica en bacteriën. Vooralsnog kan niet worden uitgesloten dat er selectie voor resistentie plaatsvindt in andere bacteriën dan *E. coli* bij blootstelling aan 2,5% of minder van de gebruikelijk therapeutische concentratie. Bij het bepalen van een grenswaarde voor het nemen van maatregelen tegen versleping moet daarmee rekening worden gehouden.

## **Aanbevelingen**

### *Onderzoek*

Verder onderzoek is aangewezen naar de kwantitatieve relatie tussen blootstelling van bacteriën aan lage concentraties antibiotica en ontwikkeling van resistentie, zowel in het laboratorium als bij dieren. Het is gewenst het uitgevoerde onderzoek uit te breiden met diverse combinaties van antibiotica en bacteriën.

### *Maatregelen*

Bij het instellen van een grenswaarde voor het nemen van maatregelen kan op grond van de bevindingen worden uitgegaan van een verslepingpercentage van 2,5%, met dien verstande dat daarbij een veiligheidsmarge in acht dient te worden genomen in afwachting van de resultaten van bovengenoemd onderzoek. Bij het bepalen van die grenswaarde moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er, hoewel dit bij *E. coli* niet gebeurde, bij een verslepingpercentage van 2,5% of minder bij andere combinaties van bacteriën en antibiotica al selectie voor resistentie optreedt.

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988

## Onderbouwing

### Aanleiding

Resistentie van bacteriën tegen antibiotica vormt in toenemende mate een maatschappelijk probleem. De kosten van moeilijk te behandelen infecties in de humane gezondheidszorg vanwege antibioticaresistentie nemen gestaag toe. Ook voor de veehouderijen zullen onbehandelbare infecties een probleem gaan worden. Door de grootschalige toepassing van antibiotica gedurende de afgelopen tientallen jaren zijn resistente varianten van bacteriën al sterk in aantal toegenomen en deze trend zet zich onverminderd voort. Op dit moment zijn de meeste bacteriën geïsoleerd uit mest afkomstig van veehouderijen resistent tegen één of meer antibiotica.

In Nederland wordt een restrictief voorschrijfbeleid gevoerd voor antibiotica in de humane gezondheidszorg. In tegenstelling tot de humane sector kent de landbouwsector een relatief hoog antibioticagebruik. Ondanks een verbod op het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar, is het totale verbruik de afgelopen jaren blijven toenemen (Mevius et al. 2010). De resistentie in de veehouderij blijkt over te kunnen gaan op humane ziekteverwekkers en commensalen. Over de mate waarin dat gebeurt zijn geen exacte gegevens bekend, maar geschat wordt dat een derde tot de helft van de resistentie aangetroffen bij humane ziekteverwekkers afkomstig is uit de veehouderij. Daarom zullen maatregelen die de opbouw en verspreiding van resistentie in de veehouderij tegengaan mogelijk een aanzienlijke winst opleveren voor de humane gezondheidszorg.

De blootstelling van dieren en hun bacteriën in de veehouderij aan antibiotica is niet alleen het gevolg van veterinair noodzakelijke behandeling van infecties, maar gebeurt ook onbedoeld. Een veelvoorkomende manier waarop onbedoelde blootstelling aan antibiotica plaatsvindt, is 'vervuiling' van ongedecoreerd met gedecoreerd voer. Vaak wordt een partij diervoer in de productielijn verontreinigd met antibiotica doordat het wordt geproduceerd direct na een hoeveelheid gedecoreerd voer. Restanten van antibiotica worden dan 'verslept' naar de beoogd medicijnvrije partij. Door dit proces van versleping komen lage concentraties antibiotica in ongedecoreerd voer terecht. Concentraties lager dan de MIC (Minimal Inhibitory Concentration, de laagste concentratie die groei verhindert) kunnen leiden tot resistentie-ontwikkeling.

De aanwezigheid van antibiotica in niet-gedecoreerd diervoer is in principe ongewenst en wettelijk niet toegestaan. De vraag is echter boven welke concentratie maatregelen zinvol zijn. De industrie zal naar eigen zeggen gedwongen worden de productie van gedecoreerd diervoer te staken als nultolerantie op versleping wordt toegepast. In dat geval is het denkbaar dat andere nog minder gewenste toepassingswijzen, zoals topdressing, op grote schaal toegepast gaan worden.

### Vraagstelling

Het ministerie van (thans EL&I) heeft het bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering van de nVWA de volgende vragen gesteld:

- In welke mate draagt versleping bij aan de vorming van antibioticaresistentie?

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988

- Is er een versleppingspercentage te noemen waarbij een eventueel negatief effect niet optreedt?

Het ministerie verzoekt op basis van de huidige kennis op korte termijn deze vragen te beantwoorden en daarbij aan te geven welke aanvullende kennis nodig is om te komen tot een volledig advies.

### **Aanpak**

In opdracht van de nVWA heeft de Universiteit van Amsterdam in de laatste jaren reeds onderzoek gedaan naar de kwantitatieve relatie tussen blootstelling aan antibiotica en ontstaan van resistentie. Daarbij is de concentratieafhankelijkheid één van de factoren geweest die zijn bestudeerd. Omdat door versleping antibioticac concentraties in het voer onder de 10% van de therapeutische concentratie ontstaan, beperkt dit advies zich tot de effecten van dergelijke concentraties. Naast het experimentele onderzoek is tevens een literatuurstudie uitgevoerd. Het RIKILT en Wageningen Universiteit hebben onderzoek uitgevoerd naar het proces van versleping. De resultaten van die onderzoeken zijn gebruikt ter onderbouwing van dit advies. Eerdere versies van dit advies zijn aan zowel intern als extern peer-review onderworpen.

### **Ontwikkeling van resistentie**

Blootstelling van bacteriën aan antibiotica kan op drie manieren tot resistentie leiden. Ten eerste kunnen bacteriën zich aanpassen aan de aanwezigheid van antibiotica zonder genetische veranderingen. Deze vorm van resistentie is doorgaans tijdelijk. Ten tweede kan blootstelling aan antibiotica leiden tot genetische veranderingen waardoor de bacterie resistent wordt. De derde manier bestaat in de overdracht tussen bacteriën van genetisch materiaal dat codeert voor resistentie. De resistent geworden bacteriën kunnen zelf ziekmakend zijn voor dier en/of mens, of als commensaal bij het dier voorkomen en te eniger tijd hun resistentiegenen overdragen op pathogenen. De laatste twee genoemde manieren die leiden tot resistentie zijn meestal blijvend en worden bij de deling van de bacterie doorgegeven aan de dochtercellen.

### **Therapeutische concentratie en MIC**

In dit advies worden de termen "MIC" (Minimal Inhibitory Concentration, de laagste concentratie die groei verhindert) en "therapeutische concentratie" veelvuldig gebruikt. De MIC van een bacteriestam voor een specifiek antibioticum is een kenmerk van die stam en wordt gebruikt als maat voor de resistentie van die stam tegen het antibioticum. De MIC wordt in een laboratorium gemeten aan stammen die groeien in een kweekmedium. De therapeutische concentratie is de hoeveelheid antibioticum in het veevoer die door de dierenarts voorgeschreven wordt voor een bepaalde aandoening. De therapeutische concentratie wordt zo gekozen dat de bacteriën die de infectie veroorzaken een substantieel deel van de tijd aan een concentratie groter dan de MIC zijn blootgesteld. Omdat de farmacodynamische eigenschappen van antibiotica in verschillende dieren anders zijn en omdat de MIC van bacteriesoorten kunnen verschillen, kunnen de therapeutische concentraties voor hetzelfde antibioticum in verschillende situaties anders zijn.

### **Bevindingen**

In opdracht van bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering zijn verkennende dier- en laboratoriumproeven uitgevoerd naar resistentie-

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988

ontwikkeling door blootstelling aan lage concentraties antibiotica (bijlagen 2 en 3). Hierbij is *Escherichia coli* gebruikt als modelorganisme en is getest op drie antibiotica: amoxicilline (een beta-lactam), tetracycline en enrofloxacin (een fluoroquinolone). In het laboratorium is *E. coli* blootgesteld aan 1%, 5% en 10% van de MIC. De resistentie bleef gelijk aan die van een antibioticavrije controle.

In de dierproef is de resistentie ontwikkeling bij de normale therapeutische concentratie en 70% en 2,5% daarvan vergeleken met een antibioticavrije controle. Het percentage resistente stammen is gevolgd tijdens toediening van antibiotica gedurende 48 uur en over 14 dagen zonder antibiotica daarna. De resultaten van deze dierproeven suggereren dat bij 2,5% van de therapeutische concentratie van de drie geteste antibiotica in *E. coli* niet meer resistentie ontstaat dan in de controle zonder antibiotica. Blootstelling aan 100 en 70% van de therapeutische concentratie in kippen en aan concentraties tussen de 30% en de 90% van de MIC in het laboratorium, leiden wel tot het opkomen van resistente stammen (bijlage 2). Uit monitoring van de effecten van versleping en gebruik van antibiotica als groeibevorderaar blijkt dat al bij blootstelling aan concentraties vanaf ongeveer 5% van de therapeutische concentratie enige mate van resistentie-ontwikkeling kan optreden, afhankelijk van de combinaties van bacteriën en antibiotica.

Het is bekend dat andere bacteriesoorten, zoals leden van het genus *Campylobacter*, sneller en bij lagere concentraties resistent worden dan *E. coli*. Bij de voor *E. coli* gevonden "veilige" waarde van 2,5% van de therapeutische concentratie kan daarom wel degelijk resistentie ontwikkeling in andere bacteriesoorten optreden. De effecten van langer durende blootstelling aan lage concentraties antibiotica zijn niet bekend. Het kan niet worden uitgesloten dat bij een concentratie waarbij gedurende 48 uur geen selectie voor resistentie kan worden aangetoond, dit na langere tijd wel gebeurt.

### **Optreden van versleping**

De fysisch/chemische eigenschappen van antibiotica en van het voer zijn van invloed op de mate van versleping. Verbindingen die sterk elektrostatisch zijn of zich om andere redenen sterker aan de apparatuur hechten dan het voer waar ze doorheen gemengd worden, kunnen in grotere hoeveelheden in de volgende charge terecht komen dan antibiotica die zich homogeen verdelen. Daarnaast kunnen ook andere factoren een rol spelen, met als gevolg dat zelfs voor hetzelfde antibioticum het percentage versleping tussen partijen sterk kan verschillen (Zuidema et al. 2010). Tylosine blijkt als enig antibioticum zelden in meetbare hoeveelheden versleept te worden.

Wageningen Universiteit heeft in opdracht van de Nederlandse Vereniging van Diervoederfabrikanten (Nevedi) in 2008 een gemiddeld versleppingspercentage van 5,6% vastgesteld (Van der Poel, 2008). Omdat hierbij kleurstoffen als indicator zijn gebruikt, geeft dit getal de versleping van voer aan en niet noodzakelijkerwijs die van de ermee vermengde antibiotica. Metingen van antibiotica in spoelcharges lieten zien dat in 27 van de 140 monsters meer dan 3% van de concentratie antibiotica in het gemedicineerde voer aanwezig was (Zuidema et al., 2010). Ongeveer de helft van de onderzochte monsters bevatte minder dan 1% van de uitgangskonzentratie. De European Food Safety Authority (EFSA) stelt op basis van informatie van de industrie, dat door toepassing van Good Manufacturing Principles (GMP), die ook door de

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988

Nederlandse Veevoederindustrie worden gebruikt, een versleppingspercentage van voer kan worden gerealiseerd van 3 tot 10%. Volgens informatie van de veevoederindustrie die door EFSA aangehaald wordt, ligt het gemiddelde percentage meestal onder de 5%, maar 3% of minder zou met toepassing van de huidige GMP+ certificering waarschijnlijk ook gerealiseerd kunnen worden.

### **Antwoorden op de vragen van het ministerie van LNV (thans EL&I)**

*In welke mate draagt versleping bij aan de vorming van antibioticaresistentie?*

Het is op grond van de op dit moment beschikbare wetenschappelijke informatie niet mogelijk te zeggen welk percentage van de totale antibioticaresistentie in de veehouderij wordt veroorzaakt door versleping. In de tijd dat gebruik van antibiotica als groeibevorderaar nog toegestaan was, werd de bijdrage aan de selectie voor resistentie als aanmerkelijk kleiner geschat dan die van therapeutisch gebruik. Er komen door de manier waarop het productieproces is georganiseerd minder spoelcharges op de markt dan therapeutische batches. Daarom is het aandeel van versleping als oorzaak selectie voor resistentie in de landbouw waarschijnlijk bescheiden in vergelijking met therapeutisch gebruik.

*Is er een versleppingspercentage te noemen waarbij een eventueel negatief effect niet optreedt?*

Met de huidige kennis is het nog niet mogelijk met zekerheid een antwoord te geven op deze vraag. In het eigen onderzoek kon er bij kortdurende blootstelling aan concentraties onder de 2,5% van de therapeutische concentratie geen meetbare resistentie-ontwikkeling worden vastgesteld bij *E. coli* die werd blootgesteld aan de drie genoemde antibiotica. Andere bacteriesoorten worden bij lagere concentraties antibiotica resistent dan *E. coli*. Afhankelijk van de combinatie van bacteriesoort en antibioticum blijkt uit monitoring van de effecten van versleping en gebruik als groeibevorderaar dat de minimale concentratie die resistentie oplevert in ieder geval onder de 5% van de therapeutische dosis ligt. De effecten van langduriger blootstelling aan lage concentraties zijn niet bekend. Wel is resistentie ontwikkeling geconstateerd bij langdurig gebruik van antibiotica als groeibevorderaar, waarbij met versleping vergelijkbare concentraties gebruikt worden.

Bij het vaststellen van een ondergrens voor maatregelen moet rekening worden gehouden met de volgende overwegingen:

- De voor *E. coli* gevonden "veilige" waarde hoeft niet geldig te zijn voor andere combinaties van bacterie en antibioticum. Zo is van de voedselgebonden pathogene *Campylobacter* bekend dat deze bij lagere concentraties resistent kan worden dan *E. coli*.
- Het verschil in resistentie ontwikkeling tussen kortdurende en langdurige blootstelling aan lage concentraties van antibiotica is niet bekend.
- Antibiotica zijn niet altijd volledig homogeen door het veevoer gemengd en dat geldt ook voor spoelcharges. Blootstelling aan concentraties die hoger zijn dan in de betreffende partij zijn gemeten, is dus mogelijk.
- Therapeutische concentraties kunnen verschillen afhankelijk van doeldier en ziektebeeld. Het zou niet logisch zijn als de grenswaarde in de spoelcharge varieert afhankelijk van de toegepaste concentratie.

Het lijkt vanwege bovenstaande overwegingen raadzaam met betrekking tot versleping ten opzichte van de genoemde 2,5% van de laagst gebruikelijke therapeutische concentratie, een veiligheidsmarge in acht te nemen. Het is

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988

echter niet mogelijk op grond van wetenschappelijke gegevens een grenswaarde voor het nemen van maatregelen voor te stellen.

Omdat niet alle antibiotica in dezelfde mate worden verslept als het voer zelf, is het gewenst de concentratie van het antibioticum als maat te gebruiken. Metingen aan een indicatorstof, zoals een kleurstof, hoeven geen juiste indicatie te zijn voor de versleping van het antibioticum

#### *Nader onderzoek voor een volledig advies*

Er is een meer compleet beeld nodig van de effecten van lage concentraties antibiotica op de ontwikkeling van resistentie dan nu bestaat. Daartoe zou in eerste instantie in het laboratorium onderzocht moeten worden bij welke combinaties van microorganismen en antibiotica het risico van resistentie-ontwikkeling bij lage concentraties het grootst is. Over het effect van de duur van de blootstelling is weinig bekend. Het is goed denkbaar dat kortdurende blootstelling aan een bepaalde concentratie geen effect heeft, maar langdurige wel. Na afronding van de laboratoriumproeven zou in gecontroleerde dierproeven onderzocht moeten worden of de conclusies daarvan ook *in vivo van* toepassing zijn. Als laatste stap kan in de praktijk bij veehouderijen het percentage resistente bacteriën worden bepaald voor en nadat de dieren een tijd voer met een verslepingconcentratie antibioticum hebben gegeten.

#### **Conclusies**

Voor het veelgebruikte indicatororganisme *E. coli* en drie antibiotica lijken concentraties van minder dan 2,5% van de therapeutische concentratie niet voor resistentie te selecteren. Het is niet bekend of deze conclusie ook voor alle andere combinaties van antibiotica en bacteriën geldig is. Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat de grenswaarde voor de ontwikkeling van resistentie sterk afhankelijk is van de combinatie van antibioticum en bacteriesoort en deze ligt waarschijnlijk onder de 5% van de therapeutische dosis. Echter de wetenschappelijke gegevens ontbreken om een precieze ondergrens van resistentie ontwikkeling aan te kunnen geven. Wel is resistentievorming opgetreden bij gebruik als groeibevorderaar, waarbij met versleping vergelijkbare concentraties gebruikt werden.

Vanwege de onzekerheid voortvloeiend uit de beperkte wetenschappelijke gegevens over de relatie tussen blootstelling aan lage concentraties antibiotica en het ontstaan van resistentie verdient het de aanbeveling een veiligheidsmarge aan te houden bij het vaststellen van een grenswaarde voor het nemen van maatregelen.

#### **Advies**

Alle relevante informatie overwegende lijkt het gewenst maatregelen te nemen om versleping van antibiotica tegen te gaan. Bij het vaststellen van de grenswaarde voor het nemen van deze maatregelen kan voorsnog worden uitgegaan van de in *E. coli* gemeten "veilige" waarde van 2,5%. In verband met onzekerheid over andere combinaties van bacteriën en antibiotica en over effecten van langduriger blootstelling lijkt het verstandig hierbij een veiligheidsmarge in acht te nemen. Wanneer een grenswaarde is ingesteld, verdient het aanbeveling de resistentie ontwikkeling ten gevolge van de overgebleven versleping te monitoren en onderzoek te laten verrichten naar de

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

#### **Datum**

18 november 2010

#### **Onze referentie**

nVWA/BuRO/2010/22988

ontwikkeling van resistentie als gevolg van lage concentraties antibiotica in andere bacteriesoorten om deze grenswaarde indien nodig bij te kunnen stellen of beter te kunnen onderbouwen.

Hoogachtend,

Prof. dr. E.G. Schouten  
*Directeur bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering*

Bijlagen: 3

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988



## Referenties

- Mevius DJ, Koene MGJ, Wit B, van Pelt W, Bondt N. Maran 2008 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2008. Lelystad: CVI-Lelystad, 2010.
- Poel AFB van der. Verwerking van diergeneesmiddelen zonder versleping tijdens de mengvoederproductie en -distributie. Wageningen: Leerstoelgroep Diervoeding, Wageningen UR, 2008.
- Zuidema T, van Holthoorn FL, van Egmond HJ, Hooglugt J, Bikker P, Aarts H, Olde Heuvel E. Omvang en implicaties van antibiotica-versleping in mengvoerders voor varkens. Wageningen:RIKILT-Wageningen UR, 2010. Rapport 2010-005, 71 pp.

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988

## **Bijlagen**

1. EFSA statement on cross-contamination.
2. Horst MA van der, Fabri TH, Schuurmans JM, Koenders BB, ter Kuile BH. Effects of therapeutical and reduced levels of antibiotics on the development of antibiotic resistance of Escherichia coli in the chicken gut. Submitted.
3. Horst MA van der, Schuurmans JM, Smid MC, Koenders BB, ter Kuile BH. De Novo Acquisition of Resistance to Three Antibiotics by Escherichia coli. Submitted.

**Bureau Risicobeoordeling  
en  
Onderzoeksprogrammering**

**Advies over  
resistentietoename door  
subtherapeutische  
concentraties antibiotica als  
gevolg van versleping**

**Datum**  
18 november 2010

**Onze referentie**  
nVWA/BuRO/2010/22988