



### **ADVIES 04-2015**

**Betreft : Beoordeling rapport 'Antimicrobial resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: trend analysis 2011-2013' (dossier Sci Com 2014/18).**

Advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 27/02/2015.

### **Samenvatting**

Het FAVV laat jaarlijks een monitoring uitvoeren van de antimicrobiële resistentie van commensale intestinale kiemen (*E. coli*, *Enterococcus faecium* en *Enterococcus faecalis*) bij verschillende diersoorten/categorieën: vleeskalveren, jonge runderen (<8m), vleesvarkens en braadkippen. Het voorgelegde rapport bevat een trendanalyse van de periode 2011-2013 van de resultaten van de monitoring van de antimicrobiële resistentie bij deze indicatorkiemen.

Aan het Wetenschappelijk Comité wordt gevraagd om het rapport te valideren en een beschrijving te geven van ontbrekende elementen om het rapport geschikt te maken om te dienen als template voor het jaarlijkse rapport omtrent de trendanalyse met betrekking tot de antimicrobiële resistentie bij indicatorkiemen van nutsdieren in België.

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat deze studie zeer interessant is en toelaat een idee te hebben over de evolutie van de antimicrobiële resistentie, maar dat de resultaten eerder preliminair zijn. De onzekerheden in het staalnameplan en de korte tijdsspanne maken dat het nog te vroeg is om reële trends te identificeren. Er wordt aangeraden om de resultaten voorlopig uitsluitend descriptief weer te geven. Indien er toch een statistische analyse wordt uitgevoerd dan dienen de beperkingen van deze analyse duidelijk vermeld te worden en dient er uiterst voorzichtig omgesprongen te worden met de conclusies. Het risico bestaat immers dat de beperkingen van het model en de onvolkomenheden in het staalnameplan een deel van de waargenomen trends verklaren.

Verder werden er enkele algemene en specifieke aanbevelingen geformuleerd op het vlak van de staalname, de statistische analyse en de rapportering die in toekomstige studies kunnen in rekening worden gebracht.

Het jaarlijks uitvoeren van een dergelijke studie wordt sterk aanbevolen om de invloed van het beleid en van de inspanningen van de verschillende sectoren omtrent een daling van het gebruik van antimicrobiële middelen in de veehouderij van nabij op te volgen.

## Summary

### **Advice 04-2015 of the Scientific Committee of the FASFC on the evaluation of the study 'Antimicrobial resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: trend analysis 2011-2013' (dossier Sci Com 2014/18).**

The FASFC yearly orders a monitoring of the antimicrobial resistance of commensal intestinal bacteria (*E. coli*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*) of different animal species/categories: veal calves, young cattle (<8m), fattening pigs and broilers. The submitted study describes a trend analysis of the results of the monitoring for antimicrobial resistance amongst these indicator bacteria during the period 2011-2013.

The Scientific Committee is asked to validate this study and to describe the missing elements to render the study suitable to serve as a template for the annual report on the trend analysis regarding antimicrobial resistance of indicator bacteria of livestock in Belgium.

The Scientific Committee is of the opinion that this study is very interesting and allows to have an idea about the evolution of antimicrobial resistance, but that the results have to be considered as preliminary. Given the uncertainties in the sampling plan and the short timeframe, it is too early to identify real trends. For the time being it is recommended to present the results only in a descriptive manner. If a statistical analysis is yet to be performed, the limitations of this analysis should be clearly stated and one should be extremely careful with the conclusions because the risk exists that limitations of the model and imperfections of the sampling plan explain some of the perceived trends.

Furthermore the Scientific Committee has formulated some general and specific remarks regarding the sampling plan, the statistical analysis and the presentation of the results that can be taken into account for future studies.

It is strongly recommended to perform yearly such a study to monitor the impact of policy and the efforts of the different sectors regarding reduction of the use of antimicrobials in livestock production.

## **Sleutelwoorden**

Antimicrobiële resistentie – trendanalyse – veehouderij – indicatororganismen

## 1. Referentietermen

Het FAVV laat jaarlijks een monitoring uitvoeren van de antimicrobiële resistentie van commensale intestinale flora (*E. coli*, *Enterococcus faecium* en *Enterococcus faecalis*) bij verschillende diersoorten/categorieën: vleeskalveren, jonge runderen (<8m), vleesvarkens en braadkippen.

Antimicrobiële resistentie van kiemen bij dieren brengt de dierziektebestrijding in gevaar en is een potentieel gevaar, door overdracht van de resistentie, voor de volksgezondheid. Trends in antimicrobiële resistentie bij indicatorkiemen zullen in de toekomst gebruikt worden om de efficiëntie van genomen maatregelen om de antimicrobiële resistentie te verminderen, te evalueren.

Het voorgelegde rapport bevat een trendanalyse van de periode 2011-2013 van de resultaten van de monitoring van de antimicrobiële resistentie bij de indicatorkiemen en kan teruggevonden worden op het volgende adres:

[http://www.coda-cerva.be/images/stories/rapports-et-publications/AMR\\_Trend%20Analysis\\_final\\_16\\_07\\_14.pdf](http://www.coda-cerva.be/images/stories/rapports-et-publications/AMR_Trend%20Analysis_final_16_07_14.pdf)

Het Wetenschappelijk Comité wordt gevraagd om:

- het rapport 'Antimicrobial Resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: Trend Analysis 2011-2013' te valideren;
- een beschrijving te geven van ontbrekende elementen om het rapport geschikt te maken om te dienen als standaardrapport voor de jaarlijkse trendanalyse met betrekking tot de antimicrobiële resistentie bij indicatorkiemen van nutsdieren in België.

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergaderingen van 14 november 2014 en 29 januari 2015 (met telkens een hoorzitting met de auteurs van het rapport) en de plenaire zittingen van 21 november 2014 en 27 februari 2015;

**geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies :**

## 2. Advies

### 2.1. Algemene opmerkingen

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat het rapport 'Antimicrobial Resistance in indicator commensal bacteria from livestock in Belgium: Trend Analysis 2011-2013' een zeer interessante studie is die toelaat een idee te hebben over de evolutie van de antimicrobiële resistentie in de veehouderij. In de studie worden de correcte statistische methoden gebruikt voor de huidige dataset. Het jaarlijks uitvoeren van een dergelijke studie wordt sterk aanbevolen om de invloed van het beleid en van de inspanningen van de verschillende sectoren omtrent een daling van het gebruik van antimicrobiële middelen in de veehouderij van nabij op te volgen.

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat de resultaten van deze studie eerder preliminair zijn aangezien de termijn van 3 jaar het absolute minimum is om een trendanalyse te kunnen uitvoeren. Bij trendanalyses over kortere periodes speelt het toeval een te grote rol. Er wordt dan ook aangeraden om de resultaten voorlopig uitsluitend descriptief weer te geven. Indien er toch een statistische analyse wordt uitgevoerd dan dienen de beperkingen van deze analyse duidelijk vermeld te worden en dient er uiterst voorzichtig omgesprongen te worden met conclusies.

Het Wetenschappelijk Comité constateert dat er onvoldoende informatie beschikbaar is omtrent de staalname en hoe deze uitgevoerd werd. Op basis van enkele opvallende en moeilijk te verklaren variaties in de resultaten (bvb veralgemeend hoger niveau van resistentie in 2012 tov 2011 en 2013), wordt de vrees geuit dat de staalname tot op heden niet volledig *ad random* was, maar eerder (op zijn minst voor een deel) een 'convenience sampling' was. Dit heeft uiteraard belangrijke implicaties voor de representativiteit van de data en mogelijke vergelijkbaarheid tussen de opeenvolgende jaren. In het algemeen wordt aangeraden dat het rapport meer details verschaft omtrent het bemonsteringsplan en meer specifiek de verdeling van de stalen in tijd en ruimte. Hierbij moet een maximale standaardisatie worden nagestreefd. Bijkomende informatie omtrent de verdeling van de stalen over de verschillende veebedrijven, provincies en slachthuizen kunnen in de toekomst bovendien toelaten om ook clustering effecten in rekening te brengen in de statistische analyses wat de waarde en de interpretatie van de resultaten sterk ten goede zal komen.

Omdat er nog onvoldoende data beschikbaar zijn, was het op basis van de huidige dataset nog niet mogelijk om niet-lineaire modellen te evalueren. Er wordt aangeraden deze in de toekomst zeker te testen, aangezien te verwachten valt dat de prevalentie van antimicrobiële resistentie ook niet lineair zal evolueren.

In de studie wordt gebruik gemaakt van grenswaarden om de onderzochte bacteriële species te karakteriseren op het vlak van aan- of afwezigheid van multiresistentie (resistent aan 3 of meer antimicrobiële middelen) en de resistentiegraad (hoge graad van resistentie: >50% van de isolaten zijn resistent voor 1 antimicrobieel middel). Niettegenstaande EFSA (2014) ook dergelijke arbitraire grenswaarden hanteert, is het Wetenschappelijk Comité toch voorstander om de resultaten enkel te beschrijven en geen grenswaarden te hanteren. Vooral voor de resistentiegraad kan dergelijke grenswaarde tot foutieve interpretaties leiden. Voor sommige klassen is een resistentie prevalentie van 50% een te verwachten resultaat en bijgevolg niet zeer alarmerend (bvb tetracyclines), terwijl voor andere types antimicrobiële middelen een dergelijk niveau wel alarmerend zou zijn (bvb 3<sup>o</sup> generatie cefalosporines of fluoroquinolones). Om een onderscheid in belangrijkheid van de verschillende antimicrobiële middelen aan te geven kan overwogen worden om de resultaten in te delen volgens de kleurcodes die AMCRA hanteert voor de verschillende klassen van antibiotica (AMCRA 2014). De AMCRA kleurcodes zijn gebaseerd op het belang van de molecule voor volks- en diergezondheid, volgens de gepubliceerde lijsten van respectievelijk de Wereldgezondheidsorganisatie ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf)) en de 'world animal health organisation' (<http://www.oie.int/doc/ged/D9840.PDF>). Hierbij werd de voorkeur gegeven aan het humaan belang boven het veterinair belang. Voor het toekennen van de kleurcodes werd tevens rekening gehouden met het Gezondheidsraadadvies (<http://wvab.knmvd.nl/wvab>) van Nederland en specifieke adviezen van het European Medicines Agency.

Aangezien in deze studie wordt gebruik gemaakt van meervoudige testen, dient hiervoor een correctie te gebeuren door middel van een Bonferroni correctie of andere gelijkaardige methode. Er wordt ook aangeraden om, naarmate er meer jaargangen beschikbaar zullen zijn, naast het significantieniveau (type I fout) ook zeker de statistische power (type II fout) op voorhand duidelijk te definiëren.

Voor sommige jaargangen zijn er zeer lage aantallen isolaten voor bepaalde bacterie/diersoort combinaties (voornamelijk voor de enterokokken) beschikbaar. Er wordt aangeraden om deze gewoon te beschrijven in de tabellen, maar niet op te nemen in de grafieken en geen conclusie of interpretaties hieraan vast te knopen. Op basis van deze zeer beperkte steekproefgroottes is het ook af te raden trendanalyses uit te voeren.

Er wordt aangeraden om in de toekomst de resultaten van dit rapport gezamenlijk met het jaarlijkse BelVetSac rapport te publiceren waarin het antibioticumgebruik wordt gerapporteerd of dat er op zijn minst referentie naar wordt gemaakt om na te gaan of bepaalde evoluties in resistentie in overeenstemming kunnen worden gebracht met evoluties in gebruik.

## 2.2. Specifieke opmerkingen

- De inclusie en exclusie criteria dienen beter beschreven te worden en er dienen aantallen vermeld te worden.
- De significantie drempel zou overal duidelijk vermeld moeten worden.
- In verband met de isolatie van de verschillende kiemen ontbreken enkele gegevens
  - o Bij enterokokken gebeurde er in 2011 een aanrijking. Dit dient vermeld te worden.
  - o Meer details in verband met de isolatie (bv. welke platen gebruikt) is wenselijk.
  - o Is de identificatie van de kiemen volledig sluitend? Indien niet, moet dit vermeld worden.
- Bij vleeskalveren werden de stalen in 2011 op de veebedrijven genomen, terwijl ze de volgende jaren in het slachthuis werden genomen. Dit dient duidelijk vermeld te worden bij de resultaten en de discussie.
- Voor Synercid (actieve stoffen quinupristin/dalfopristin) bij *Enterococcus faecium* wordt de vermelde ECOFF waarde niet meer door EUCAST weerhouden (EU Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, 2013). Er zou moeten vermeld worden dat deze ECOFF waarde mogelijks niet meer de juiste is.
- Enterokokken zullen, conform aan de Europese afspraken, in de toekomst niet meer worden opgenomen in de monitoring. Het Wetenschappelijk Comité vindt het jammer dat de resistentie niet meer zal opgevolgd worden bij Gram positieve kiemen, temeer omdat de evolutie van antimicrobiële resistentie sterk kan verschillen tussen species(groepen). Eventueel kan er overwogen worden om elke 2 à 3 jaren enterokokken op te nemen in het staalnameplan.
- Sommige antimicrobiële middelen in het model behoren tot dezelfde farmaceutische groep en zijn dus gecorreleerd aan elkaar aangezien eventuele resistentie bij 1 bacteriële speciës vaak via hetzelfde mechanisme verloopt (kruisresistentie). Ook is er een mogelijke correlatie voor wat betreft de resistentie binnen 1 bacteriële speciës over alle verschillende AB heen (co-resistentie) Het zou in de toekomst aangewezen zijn om deze mogelijke correlaties in rekening te brengen.

## 3. Conclusies

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat deze studie zeer interessant is en toelaat een eerste idee te vormen over de evolutie van de antimicrobiële resistentie, maar dat de resultaten nog heel preliminair zijn. De vele onzekerheden in het staalnameplan en de korte tijdsspanne maken dat het nog te vroeg is om reële trends te identificeren. Er wordt aangeraden om de resultaten voorlopig uitsluitend descriptief weer te geven. Indien er toch een statistische analyse wordt uitgevoerd dan dienen de beperkingen van deze analyse duidelijk vermeld te worden en dient er uiterst voorzichtig omgesprongen te worden met de conclusies. Het risico bestaat immers dat de beperkingen van het model en de onvolkomenheden in het staalnameplan een deel van de waargenomen trends verklaren.

Er werden enkele algemene en specifieke aanbevelingen geformuleerd op het vlak van de staalname, de statistische analyse en de rapportering die in toekomstige studies kunnen in rekening worden genomen.

Het jaarlijks uitvoeren van een dergelijke studie wordt sterk aanbevolen om de invloed van het beleid en van de inspanningen van de verschillende sectoren omtrent een daling van het gebruik van antimicrobiële middelen in de veehouderij van nabij op te volgen.

Voor het Wetenschappelijk Comité,  
De Voorzitter,

Prof. Dr. E. Thiry (Get.)

Brussel, 06/03/2015

## Referenties

Scientific report of EFSA and ECDC: The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. EFSA Journal 2014;12(3): 3590. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-in-zoonotic-and-indicator-bacteria-summary-report-2012.pdf>

Formularium voor verantwoord gebruik van antibacteriële middelen in de rundveehouderij, pluimveehouderij en varkenshouderij. versie 1.1, 2014: [www.amcra.be](http://www.amcra.be)

EU Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance, National Food Institute, Denemarken. Newsletter to the National Reference Laboratories for Antimicrobial Resistance. No. 7 – December 2013

## Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden :

D. Berkvens, A. Clinquart, G. Daube, P. Delahaut, B. De Meulenaer, S. De Saeger\*, L. De Zutter, J. Dewulf, P. Gustin, L. Herman, P. Hoet, H. Imberechts, A. Legrève, C. Matthys, C. Saegerman, M.-L. Scippo, M. Sindic, N. Speybroeck, W. Steurbaut, E. Thiry, M. Uyttendaele, T. van den Berg, C. Van Peteghem<sup>†</sup>

\*: uitgenodigde expert

## Belangenconflict

Er werd een belangenconflict vastgesteld voor H. Imberechts wegens zijn betrokkenheid in de analyses en de rapportering van de resultaten die aan de bron liggen van deze studie. H. Imberechts heeft niet deelgenomen aan de besprekingen ter goedkeuring van dit advies.

## Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies. De werkgroep was samengesteld uit :

Leden van het Wetenschappelijk Comité

J. Dewulf (verslaggever), D. Berkvens, L. De Zutter, L. Herman, N. Speybroeck

Externe experts

F. Boyen (UGent), P. Butaye (CODA), K. Dierick (WIV)

## Wettelijk kader van het advies

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 9 juni 2011.

## Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.