

ADVIES 14-2017

Betreft:

**Prevalentie en controle van
carbapenemresistentie bij dieren**

(SciCom 2016/08 – eigen initiatief)

Wetenschappelijk advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 16/06/2017

Sleutelwoorden:

Carbapenem – antimicrobiële middelen – antibioticaresistentie – epidemiologie - risicobeoordeling

Key terms:

Carbapenem – antimicrobials – antibiotic resistance – epidemiology – risk assessment

Inhoud

Samenvatting	3
Summary	5
1. Referentietermen	7
1.1. Doelstelling	7
1.2. Methodologie	7
2. Definities & Afkortingen	7
3. Inleiding / Context	8
3.1. Definitie van resistentie	8
3.2. Carbapenem antibiotica	9
3.3. Carbapenemresistentie	10
4. Prevalentie van carbapenemresistentie bij dieren (inclusief gezelschapsdieren) en dierlijke producten	11
4.1. België	11
4.2. Europa	12
4.3. Monitoring van carbapenemresistentie bij dieren en dierlijke producten in België	13
5. Prevalentie van carbapenemresistentie in het milieu	13
6. Prevalentie van CPR bacteriën in de humane geneeskunde	14
7. Mogelijke introductieroutes en selectie van carbapenemresistentie in de dierlijke populatie	17
7.1. Gezelschapsdieren	17
7.2. Voedselproducerende dieren	18
7.3. Risico van overdracht vanuit de humane populatie	18
8. Aanbevelingen voor de preventie van introductie en verspreiding van carbapenemresistente bacteriën	18
8.1. Monitoring en bewaking	18
8.2. Aanbevolen maatregelen ter preventie van overdracht van carbapenemresistentie naar dieren	18
9. Aanbevolen maatregelen indien carbapenemresistente bacteriën zouden worden gevonden bij dieren of dierlijke producten	19
9.1. CPR positief bedrijf (voedselproducerende dieren)	19
9.2. CPR positieve dierlijke producten	20
9.3. CPR positieve gezelschapsdieren	20
9.4. Tracering	20
10. Onzekerheden	20
11. Conclusie	21
Referenties	22
Leden van het Wetenschappelijk Comité	26
Belangenconflict	26
Dankbetuiging	26
Samenstelling van de werkgroep	26
Wettelijk kader	27
Disclaimer	27

Tabellen

Tabel 1. Vaak voorkomende carbapenemases: karakteristieken en geografische verspreiding (naar Viau et al., 2016)	10
Tabel 2. Vaakst voorkomende carbapenemases bij Enterobacteriaceae met vermelding van hun genetische locatie en hydrolyse spectrum (naar Nordmann et al., 2012)	11
Tabel 3. Prevalentie van carbapenemresistentie bij klinische belangrijke invasieve bacteriële speciës in de humane geneeskunde in 2015 (naar: EARS-Net, 2015)	14
Tabel 4. Totaal aantal gerapporteerde en resistentiecombinaties van invasieve isolaten Klebsiella pneumoniae., België (vrijwillige surveillance) – EARS-net (www.nsih.be, 2016)	15
Tabel 5. Totaal aantal gerapporteerde en resistentiecombinaties van invasieve isolaten Escherichia coli, België – EARS-net (www.nsih.be, 2016)	16

Samenvatting

Prevalentie en controle van carbapenemresistentie bij dieren

Context & Vraagstelling

Carbapenems zijn een groep van antibiotica die van groot belang zijn voor het behandelen van infecties veroorzaakt door resistente Gram-negatieve bacteriën in de humane geneeskunde, in het bijzonder voor Enterobacteriaceae die breedspectrum β -lactamases produceren. Carbapenemresistente (CPR) bacteriën zijn ongevoelig voor nagenoeg alle β -lactam antibiotica. Bovendien komt carbapenemresistentie vaak voor bij multiresistente bacteriën die ook resistent zijn tegen andere kritisch belangrijke antibiotica.

Niettegenstaande carbapenem antibiotica niet geregistreerd zijn voor gebruik in de diergeneeskunde wenst dit eigen initiatief advies de aandacht te trekken op het feit dat carbapenemresistentie reeds sporadisch gemeld werd bij dieren (zowel gezelschapsdieren als landbouwhuisdieren) zonder dat er een duidelijke oorzaak kon aangeduid worden. In het geval CPR bacteriën tot de microbiota (flora) van dieren zouden gaan behoren, kunnen dergelijke bacteriën of hun resistentiegenen via direct contact of via de voedselketen naar de mens overgedragen worden en daar een risico op therapiefalen veroorzaken.

Om het risico voor dier en mens te beperken wenst het Comité de aandacht te vestigen op het belang van de bewaking van CPR bacteriën bij dieren. Het doet eveneens een aantal voorstellen voor beheersmaatregelen in de hoop de verspreiding van CPR bacteriën zo snel mogelijk een halt toe te roepen indien zij zouden opduiken in de voedselketen.

Methodologie

Dit advies is gebaseerd op de gegevens die beschikbaar zijn in de wetenschappelijke literatuur, op de resultaten van de huidige bewakingsprogramma's voor CPR bacteriën in België alsook op de opinie van experts.

Prevalentie van carbapenemresistente (CPR) bacteriën bij dieren, dierlijke producten en in het milieu

In niet-Europese landen zijn er steeds meer aanwijzingen dat CPR bacteriën veralgemeend voorkomen bij dieren. Bovendien is er recent aangetoond dat ze in sommige landen algemeen voorkomen bij dieren in de intensieve dierlijke productie.

In Europa is de situatie voorlopig nog anders en worden er slechts sporadisch CPR bacteriën bij dieren geïsoleerd. In het advies wordt er een literatuuroverzicht gegeven omtrent het voorkomen van CPR bacteriën bij dieren, inclusief gezelschapsdieren, in de EU. In België werd tot op heden nog maar 1 maal een CPR bacterie bij levende dieren (paarden) gerapporteerd. Daarnaast werd er eind 2015 voor het eerst een VIM-1 carbapenemase-producerende *Escherichia (E.) coli* stam gevonden in varkensvlees. De oorsprong van deze stam kon niet achterhaald worden.

Verder is er toenemend bewijs van milieucontaminatie met CPR bacteriën. Deze bacteriën zijn vermoedelijk van humane oorsprong omdat ze een sterke gelijkenis vertonen met humane klinische isolaten en omdat ze frequent geïsoleerd worden in de nabijheid van ziekenhuizen en verzorgingsinstellingen. In het advies wordt een kort literatuuroverzicht gegeven omtrent enkele gevallen van CPR bacteriën in het milieu in de EU.

Mogelijke introductieroutes en selectie van carbapenemresistentie in de dierlijke populatie

Bacteriën met verworven carbapenemresistentie zouden op drie verschillende manieren in de dierlijke populatie kunnen terechtkomen en verder verspreiden:

- via het uitselecteren van resistente stammen bij dieren als gevolg van het gebruik van carbapenem antibiotica bij deze dieren,
- via overdracht van resistente stammen van de mens naar dieren door direct contact tussen dier en mens

- via introductie van carbapenemresistentie in de dierlijke populatie via contaminatie van het milieu (voornamelijk van humane oorsprong).

Na introductie van CPR bacteriën van humane oorsprong of vanuit het milieu kunnen deze resistente stammen vervolgens bij dieren verder worden uitgeselecteerd via co- en /of kruisresistentieselectie als gevolg van het gebruik van andere antibiotica die wel veelvuldig bij dieren worden gebruikt (bvb β -lactam antibiotica).

Indien de dierpopulatie een reservoir zou vormen voor CPR bacteriën dan kunnen deze bacteriën vervolgens weer overgedragen worden naar de mens via direct of indirect contact (via het milieu).

Aanbevelingen voor de preventie van introductie en verspreiding van CPR bacteriën

Op het vlak van de preventie van introductie wordt er sterk aangeraden om een volledig verbod van gebruik van carbapenem antibiotica in te voeren bij dieren. En dit niet alleen bij voedselproducerende dieren (zoals nu reeds het geval is) maar ook bij gezelschapsdieren. Aansluitend is een beleid van veralgemeend restrictief gebruik van antibiotica bij dieren van groot belang om co- en kruisselectie voor carbapenemresistentie zoveel mogelijk te voorkomen. Daarnaast is het belangrijk om diereneigenaars en dierenverzorgers die drager zijn van CPR bacteriën of die in contact staan met humane risicopatiënten en reizigers naar endemische CPR gebieden te sensibiliseren over de mogelijke risico's die zij vormen voor de introductie van CPR bacteriën in de dierlijke populatie.

Op het vlak van de bewaking wordt aangeraden om de huidige screening voor carbapenemresistentie tijdens de monitoring voor antimicrobiële resistentie bij indicatorkiemen d.m.v. selectieve bodems zowel bij dieren als dierlijke producten vol te houden. Daarnaast is het aangewezen om de melding door de laboratoria van eventuele detectie van CPR bacteriën aan te moedigen of om een jaarlijkse enquête uit te voeren.

Aanbevolen maatregelen indien CPR bacteriën zouden worden gevonden bij dieren of dierlijke producten

Afhankelijk van de situatie (CPR positieve voedselproducerende dieren, gezelschapsdieren of dierlijke producten) worden een aantal maatregelen voorgesteld die als voornaamste doelstelling hebben om de verdere verspreiding en selectie van de gevonden CPR bacteriën te voorkomen: verstrengde bioveiligheid, restrictief gebruik van antibiotica, verbod op verplaatsen van de dieren, bemonsteren en sensibiliseren van eigenaars en verzorgers, ...

Daarnaast is het van het grootste belang om een epidemiologisch onderzoek (tracing) op te starten om de oorsprong van de besmetting te achterhalen. Indien het risico op verdere verspreiding groot is volgens de risicobeoordeling moet opruimen van de dieren tot de mogelijkheden behoren.

Conclusie

In niet-Europese landen zijn er steeds meer aanwijzingen dat CPR bacteriën ook veralgemeend bij dieren voorkomen. In België en bij uitbreiding in Europa blijft de prevalentie bij dieren voorsnog zeer laag. Niettemin worden er sporadisch CPR bacteriën bij dieren en dierlijke producten geïsoleerd in verschillende lidstaten van de EU.

In het geval CPR bacteriën tot de microbiota (flora) van dieren zouden gaan behoren, kunnen dergelijke bacteriën of hun resistentiegenen via direct contact of via de voedselketen naar de mens overgedragen worden en daar een risico op therapiefalen veroorzaken. Aangezien carbapenem antibiotica van groot belang zijn voor het behandelen van infecties veroorzaakt door multiresistente Gram-negatieve bacteriën in de humane geneeskunde, wenst het Comité de aandacht te vestigen op het belang van de bewaking van CPR bacteriën bij dieren. Deze bewaking bestaat reeds en het wordt aanbevolen om deze verder te zetten.

Om de introductie van CPR bacteriën bij dieren te voorkomen worden een aantal aanbevelingen geformuleerd. Tenslotte worden ook een aantal maatregelen voorgesteld in het geval CPR bacteriën zouden worden gevonden bij dieren of in dierlijke producten.

Summary

Prevalence and control of carbapenem resistance in animals

Background & Terms of reference

Carbapenems are a group of antibiotics which are of great importance for the treatment of infections caused by Gram-negative bacteria in human medicine, in particular for Enterobacteriaceae producing broad spectrum β -lactamases. Carbapenem resistant (CPR) bacteria are resistant to nearly all β -lactam antibiotics. Moreover, carbapenem resistance is frequently occurring in multi-resistant bacteria which are also resistant against other critically important antibiotics.

Despite the fact that carbapenem antibiotics are not registered for use in veterinary medicine, this (self-tasking) opinion wishes to draw attention to the fact that carbapenem resistance is already sporadically detected in animals (companion animals as well as livestock) without an obvious cause. In case CPR bacteria are part of the microbiota (microflora) of animals, such bacteria or their resistance genes might be transferred to humans through direct contact or through the food chain and might cause therapy failure in humans.

To reduce the risk for animals and humans, the Comity wishes to draw the attention to the importance of the surveillance of CPR bacteria in animals. It formulates also some propositions for control measures in the hope of putting, as fast as possible, a stop of the spread of CPR bacteria in case of their emergence in the food chain.

Methodology

This opinion is based on data available in scientific literature, on the results of current surveillance programs for CPR bacteria in Belgium and on expert opinion.

Prevalence of carbapenem resistant (CPR) bacteria in animals, animal products and in the environment

In non-European countries, there are growing indications that CPR bacteria are widely spread in animals. Moreover, it has recently been proven that in some countries they also occur in animals in intensive animal production systems.

In Europe, the situation is different until further notice and CPR bacteria are sporadically isolated in animals. In the opinion, a literature overview concerning the occurrence of CPR bacteria in animals, including companion animals, in the EU is given. In Belgium, only one case of CPR bacteria in live animals (horses) has been reported so far. In addition, one VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia (E.) coli* strain has been detected in pork at the end of 2015. The source of this particular strain could however not be identified.

Furthermore, there is growing evidence of environmental contamination with CPR bacteria. These bacteria are probably of human origin because they show a strong similarity with human clinical isolates and because they are frequently isolated near hospitals and nursing homes. The opinion gives a short literature review on some cases of detection of CPR bacteria in the environment in the EU.

Possible introduction routes and selection of carbapenem resistance in the animal population

Bacteria with acquired carbapenem resistance could end up in the animal population and further spread in three different ways:

- via the selection of resistant strains in animals as a consequence of the use of carbapenem antibiotics in these animals,
- via transfer of resistant strains from humans to animals through direct contact between animals and humans,
- via introduction of carbapenem resistance in the animal population through contamination of the environment (mainly of human origin).

After introduction of CPR bacteria from human origin or from the environment, these resistant strains could consequently be selected through co- and cross-resistance as a consequence of the use of other antibiotics which are frequently used in animals (e.g. β -lactam antibiotics).

If the animal population would become a reservoir for CPR bacteria, these bacteria could again be transferred to humans via direct or indirect contact (through the environment).

Recommendations for the prevention of introduction and spread of CPR bacteria

Regarding the prevention of introduction it is strongly recommended to install a general prohibition for the use of carbapenem antibiotics in animals, not only in food producing animals (which is already the case) but also in companion animals. In addition, a policy of general restricted use of antibiotics is of great importance to prevent co- and cross-selection as much as possible. Furthermore, it is important to sensitize animal owners and caretakers which are carriers of CPR bacteria or which are in contact with human risk patients and/or travelers to endemic CPR areas about the possible risk they form to the introduction of CPR bacteria in the animal population.

Regarding the surveillance it is recommended to maintain the current screening for carbapenem resistance during the monitoring for antimicrobial resistance in indicator bacteria by the use of selective media in animals as well as animal products. In addition, it is recommended to stimulate the notification of possible CPR bacteria by the diagnostic laboratories or to perform a yearly survey.

Recommended measures in case CPR bacteria are found in animals or animal products

Depending on the situation (CPR positive food producing animals, companion animals or animal products) a number of measures are proposed whose main objective is to prevent the further spreading and selection of the found CPR bacteria: enforced biosecurity, restrictive use of antibiotics, prohibition of animal movements, sampling and sensitization of owners and caretakers,...

In addition, it is of great importance to start an epidemiologic inquiry (tracing) to find the origin of the infection. If the risk of further spread is high according to a risk assessment, the slaughter of positive animals should be a possible mitigation strategy.

Conclusion

In non-European countries, there are growing indications that CPR bacteria are generally occurring amongst animals. In Belgium, and by extension in Europe, the prevalence in animals is low until further notice. Nevertheless, CPR bacteria are sporadically isolated in animals and animal products across different EU member states.

In case CPR bacteria are part of the microbiota (microflora) of animals, such bacteria or their resistance genes might be transferred to humans through direct contact or through the food chain and might cause therapy failure in humans. Because carbapenem antibiotics are of great importance to treat infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria in human medicine, the Comity wishes to draw attention on the importance of the monitoring of CPR bacteria in animals. This monitoring exists already and it is recommended to continue it.

To prevent the introduction of CPR bacteria in animals, a number of recommendations are formulated. Finally, a number of measures are proposed in case CPR bacteria might be found in animals or animal products.

1. Referentietermen

1.1. Doelstelling

Carbapenems zijn een groep van antibiotica die van groot belang zijn voor het behandelen van infecties veroorzaakt door resistente Gram-negatieve bacteriën in de humane geneeskunde, in het bijzonder voor Enterobacteriaceae die breedspectrum β -lactamases produceren (ESBL), en voor dewelke carbapenems de belangrijkste therapeutische pijler vormen. Bovendien komt carbapenem resistentie vaak voor bij bacteriën die ook resistent zijn tegen andere kritisch belangrijke antibiotica.

Niettegenstaande carbapenem antibiotica niet geregistreerd zijn voor gebruik in de diergeneeskunde wenst dit eigen initiatief advies de aandacht te trekken op het feit dat carbapenemresistentie reeds sporadisch gemeld werd bij dieren (zowel gezelschapsdieren als landbouwhuisdieren) zonder dat er een duidelijke oorzaak kon aangeduid worden. In het geval CPR bacteriën tot de microbiota (flora) van dieren zouden gaan behoren, kunnen dergelijke bacteriën of hun resistentiegenen via direct contact of via de voedselketen naar de mens overgedragen worden en daar een risico op therapiefalen veroorzaken.

Om het risico voor dier en mens te beperken wenst het Comité de aandacht te vestigen op de bewaking van CPR bacteriën bij dieren. Het doet eveneens een aantal voorstellen voor beheersmaatregelen in de hoop de verspreiding van CPR bacteriën zo snel mogelijk een halt toe te roepen.

1.2. Methodologie

Dit advies is gebaseerd op de gegevens die beschikbaar zijn in de wetenschappelijke literatuur, op de resultaten van de huidige bewakingsprogramma's voor CPR bacteriën in België alsook op de opinie van experts.

2. Definities & Afkortingen

CI	Confidence interval
CPE	Carbapenemresistente <i>Enterobacteriaceae</i>
CPR	Carbapenemresistente
ESBL	extended-spectrum β -lactamase
IZ	Intensieve zorgen
MIC	Minimum Inhibitorische Concentratie
MRL	Maximum residu level
MRSA	Methicilline resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MDR	Multi-drug resistant
NDM	New-Delhi Metallo-enzyme
NGS	Next Generation Sequencing
OR	Odds ratio
PDR	Pan-drug resistant
XDR	Extensively-drug resistant

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergaderingen van 24/08/2016 en 18/10/2016 en de plenaire zittingen van het Wetenschappelijk Comité van 13/01/2017 en 16/06/2017,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgend advies:

3. Inleiding / Context

3.1. Definitie van resistentie

De begrippen antimicrobiële gevoeligheid en antimicrobiële resistentie zijn niet zo gemakkelijk te definiëren. Omdat er geen eenvoudige definitie bestaat die antimicrobiële resistentie in alle omstandigheden correct kan omschrijven, is men genoodzaakt om meerdere criteria te gebruiken om een bepaalde bacterie als resistent of gevoelig aan te duiden. De belangrijkste en vaakst gebruikte criteria zijn het epidemiologisch criterium en het klinisch criterium. Beide worden hieronder kort uitgelegd.

Een basisbegrip hierbij is Minimum Inhibitorische Concentratie (MIC): de waarde gebruikt om het niveau van gevoeligheid te omschrijven. De MIC-waarde van een bepaald antimicrobieel agens voor een bepaalde bacteriestam is de laagste concentratie van deze stof die onder welbepaalde *in-vitro* condities de groei van deze stam kan verhinderen. Het verwerven van resistentie resulteert in een verhoging van de MIC-waarde (Boyen et al., 2012).

In het verder verloop van de tekst wordt de antimicrobiële resistentie weergegeven volgens het epidemiologisch criterium, tenzij anders vermeld.

Epidemiologisch criterium

Indien men grote aantallen van een bacteriesoort analyseert met betrekking tot hun individuele gevoeligheid tegenover de verschillende antimicrobiële agentia (door middel van de individuele MIC waarden) en uitzet in een grafiek, bekomt men een normale distributie: een groot deel van de bacteriën van die soort heeft een gemiddelde of typische gevoeligheid, een kleiner deel heeft een lagere of een hogere gevoeligheid, en een nog kleiner deel heeft een nog lagere of nog hogere gevoeligheid. De breedte van deze distributie is afhankelijk van de bacterie-antibioticumcombinatie en kan substantieel verschillen tussen de verschillende combinaties. Deze normaalverdeling van de populatie beschouwt men als de normale gevoeligheid van de betreffende bacteriesoort. De populatie van bacteriën die dit normale gevoeligheidsniveau vertonen, wordt ook wel de "wild-type" populatie genoemd.

Bacteriën of kiemen met verworven resistentie vertonen een verhoogde MIC-waarde ten opzichte van de "wild-type" populatie, waardoor een tweede populatie van resistente kiemen kan ontstaan. Deze tweede populatie kan duidelijk afgezonderd zijn van de "wild-type" populatie, wat aanleiding geeft tot een bimodale verdeling van de MIC-waarden of (gedeeltelijk) kan overlappen met de gevoelige populatie waardoor het fenomeen van "tailing" ontstaat: de (partiële) samensmelting van de "wild-type" populatie met de resistente populatie.

Volgens het epidemiologisch criterium wordt een bacteriestam als resistent aanzien wanneer ze minder gevoelig is voor een bepaald antimicrobieel middel dan de "wild-type" populatie van het bacteriële species waartoe het behoort. De grenswaarde die de gevoelige ("wild-type") populatie en de resistente populatie van elkaar scheidt, noemt men de "cut-off" waarde. Deze grenswaarde is afhankelijk van de gebruikte methode en kan variëren tussen verschillende methoden. Deze "cut-off" waarde geeft ook geen informatie over de klinische gevoeligheid van de onderzochte stam. De behandeling van een gevoelige, maar ook van een resistente stam (volgens het epidemiologisch criterium) met het bewuste antimicrobieel agens kan bijgevolg al dan niet tot genezing leiden (Boyen et al., 2012).

Klinisch criterium

In het klinisch criterium correleert men de *in-vitro* gevoeligheid van een kiem voor een antimicrobieel middel (dus de MIC-waarde) met de kans op een al dan niet gunstige klinische reactie wanneer men een dier dat besmet is met deze bacterie, behandelt met de normale, aanbevolen dosis van dit antimicrobieel middel. In de praktijk zijn de klinische resultaten van antimicrobiële behandelingen afhankelijk van tal van factoren die men moeilijk kan uniformiseren. Naast de eigenlijke gevoeligheid

van de oorzakelijke kiem voor het product waarmee men behandelt, spelen ook volgende factoren dikwijls een rol: het al dan niet aanwezig zijn van andere primaire agentia, zoals virussen, of secundaire kiemen, de immuniteitstoestand van de dieren of het tijdstip in het ziekteverloop waarop de behandeling ingezet wordt. Vaak zijn er bij het begin van de therapie door de infectie reeds letsels gevormd die blijven bestaan ook wanneer het antimicrobieel agens erin slaagt de kiem te onderdrukken of te elimineren. Deze letsels die soms niet of traag herstellen, zijn voor het klinisch resultaat dikwijls belangrijker dan de gevoeligheid van de oorzakelijke kiem. Hieraan dient nog toegevoegd te worden dat men deze factoren in de praktijk meestal onvoldoende kent, geen zekerheid heeft omtrent de immuniteitstoestand bijvoorbeeld of zelfs niet weet welke kiem de infectie verwekt. Om deze redenen moet men klinische impressies en praktijkproeven omzichtig beoordelen als het gaat om resistentie van de oorzakelijke kiem.

Het klinisch breekpunt is een MIC waarde voor een bepaalde bacterie-antibioticum combinatie waarbij therapeutisch succes wordt verwacht. Deze klinische breekpunten worden empirisch bepaald aan de hand van behandelingsproeven, waarbij experimenteel geïnfecteerde dieren behandeld worden met de aanbevolen dosis van het antimicrobiële middel. Wanneer de *in-vitro*-MIC-waarde van een bacteriestam lager ligt dan dit klinisch breekpunt, wordt een therapeutisch succes verwacht bij gebruik van de aanbevolen dosis en is de kiem (klinisch) gevoelig. Wanneer de *in-vitro*-MIC-waarde van een bacteriestam hoger ligt dan dit klinisch breekpunt, wordt een therapeutisch falen verwacht bij gebruik van de aanbevolen dosis en is de kiem (klinisch) resistent.

De klinische breekpunten zijn niet enkel afhankelijk van de kiemsoort en het antimicrobieel agens, maar ze kunnen ook verschillen tussen diersoorten en zelfs tussen verschillende organen binnen één diersoort en zijn bovendien afhankelijk van het gebruikte behandelingsprotocol. De klinische breekpunten kunnen bijgevolg in de tijd wel veranderen (in tegenstelling tot de "wild-type cut-off"), bijvoorbeeld wanneer nieuwe wetenschappelijke inzichten leiden tot het aanpassen van een behandelingsprotocol (Boyen et al., 2012).

Tot slot dient er nog vermeld te worden dat bacteriën zowel intrinsieke resistentie als verworven resistentie tegen een bepaald antibioticum kunnen vertonen, zoals hieronder verder toegelicht wordt: Intrinsieke resistentie is een stabiele genetische eigenschap die gecodeerd is in het bacteriële chromosomale DNA. Intrinsieke antibioticaresistentiegenen kunnen permanent actief zijn of geïnduceerd worden door de blootstelling aan een specifiek antibioticum. Een bacterie kan ook resistent zijn door een intrinsieke eigenschap zoals het ontbreken van een bindingsplaats voor een specifieke antibioticum.

Verworven resistentie houdt in dat een bepaalde bacteriestam resistentie vertoont die de oorspronkelijke 'wild type' stam niet vertoont. Deze resistentie wordt doorgaans verworven door een mutatie in het bacteriële chromosomale DNA, of door het verwerven van nieuw DNA door horizontale overdracht. Dit nieuwe DNA dat informatie voor resistentie draagt, kan van ofwel chromosomale ofwel extra-chromosomale (mobiele genetische elementen) oorsprong zijn (Muylaert & Mainil, 2012).

3.2. Carbapenem antibiotica

Carbapenem antibiotica zijn breedspectrum beta(β)-lactam antimicrobiële middelen die gebruikt worden voor de behandeling van ernstige humane infecties, vooral bij gehospitaliseerde patiënten. Ze worden beschouwd als laatste lijn therapie voor infecties veroorzaakt door multidrug-resistente (MDR) Gram-negatieve bacteriën, zoals bv. de extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producerende *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* (*A.*) spp. en *Pseudomonas* (*P.*) spp. De carbapenem antibiotica die momenteel gebruikt worden in de humane geneeskunde zijn: imipenem, meropenem, biapenem, ertapenem en doripenem (Papp-Wallace et al., 2011). In België zijn meropenem en imipenem momenteel de enige geregistreerde carbapenem antibiotica voor gebruik in de humane geneeskunde (bron: <http://www.bcfi.be>).

Carbapenem antibiotica zijn niet geregistreerd voor gebruik in de diergeneeskunde in de EU en er geldt een verbod voor het gebruik bij voedselproducerende dieren (geen MRL vastgesteld). Niettemin

kunnen gezelschapsdieren wel behandeld worden met carbapenem antibiotica via het cascade systeem (humane producten of producten uit het buitenland). Alhoewel er geen gegevens hieromtrent beschikbaar zijn, zijn er aanwijzingen dat dit sporadisch gebeurt bij gezelschapsdieren (zie onder meer Vandael et al., 2015 – osteomyelitis veroorzaakt door een XDR MRSA bacterie).

3.3. Carbapenemresistentie

Carbapenemresistentie is een groeiend probleem in de humane geneeskunde. Voornamelijk in derde wereldlanden, maar ook in de EU neemt de incidentie toe (Mugnier & Poirel, 2010; Woodford et al., 2014; Wang et al., 2017).

De verworven resistentie wordt voornamelijk veroorzaakt door carbapenemase productie en wordt voornamelijk bij *Enterobacteriaceae* vastgesteld (CPE: Carbapenemase Producerende *Enterobacteriaceae*). Carbapenemases zijn enzymen die vaak alle β -lactam antibiotica (inclusief carbapenems en vaak ook aztreonam) hydrolyseren (voor een overzicht, zie: EFSA, 2013 en Tabel 1). Er is een grote variëteit aan genen die coderen voor verworven carbapenemresistentie. Deze genen zijn in de meeste gevallen geassocieerd met andere genen die instaan voor resistentie tegen andere, niet β -lactam, antibiotica wegens een gezamenlijke lokalisatie op overdraagbare genetische elementen. Dergelijke genetische elementen worden zeer gemakkelijk horizontaal doorgegeven tussen bacteriën van hetzelfde speciës en zelfs tussen bacteriën van verschillende speciës. Omwille van dit fenomeen kan het gebruik van andere antibiotica dan carbapenems, via het mechanisme van co-selectie, toch voor resistentieselectie tegen carbapenems zorgen (EFSA, 2013). Dit verklaart ook waarom veel carbapenemase-producerende stammen frequent multi-drug resistentie (MDR) vertonen (Magiorakos et al., 2012). Ze blijken doorgaans gevoelig aan slechts enkele antibiotica, bv. polymyxines (colistine), tigecycline, temocilline, fosfomycine en nitrofurantoïne (EFSA, 2013).

Carbapenemases kunnen worden gecodeerd door genen die initieel codeerden voor extended spectrum β -lactamases (ESBL's) na accumulatie van bepaalde mutaties, maar worden vooral gecodeerd door genen die behoren tot families van genen die tot voorheen ongekend waren voor de medische wereld. Het meest recente voorbeeld is het NDM (New-Delhi Metallo-protease) dat voor het eerst werd waargenomen in 2008 (Nordmann et al., 2012). Het valt bijgevolg te vrezen dat er nog andere genfamilies voorkomen in de natuur die coderen voor carbapenemases die in de toekomst een medisch belang kunnen hebben.

In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van vaak voorkomende carbapenemases over alle bacterie speciës heen en wordt tevens de geografische verspreiding vermeld. Voor een overzicht van de vaakst voorkomende carbapenemase enzymen bij *Enterobacteriaceae* en hun hydrolysespectrum kan verwezen worden naar Tabel 2.

Tabel 1. Vaak voorkomende carbapenemases: karakteristieken en geografische verspreiding (naar Viau et al., 2016)

Moleculaire klasse	Representatieve β -lactamases	Plasmide/chromosoom	Meest voorkomend enzyme in endemische gebieden	Endemische gebieden
A	KPC, GES, SMC	Plasmide	KPC	Noord Amerika, Griekenland, Italië, Polen, Colombië, Argentinië, Israël, China
			GES-5	Brazilië
B	NDM, VIM, IMP, GIM-1, SPM	Plasmide /Chromosoom	NDM	Indiaanse subcontinent, Kenia, China
			VIM	Indiaanse subcontinent, Griekenland, Italië, zuid Frankrijk, Japan, Libanon, Brazilië, Portugal, Ierland, UK, Duitsland, Polen
			IMP	Indiaanse subcontinent, Griekenland, Japan, China
C	CMY-10	Plasmide /Chromosoom	AmpC	Wereldwijd
D	OXA-48, OXA-181, OXA-204, OXA-162, OXA-23, OXA-24	Plasmide	OXA-48	Frankrijk, België, Canada, Zuid-Afrika, Midden Oosten, Turkije, noord Afrika, Zwitserland, Duitsland, Libanon, Israël, Marokko

Tabel 2. Vaakst voorkomende carbapenemases bij *Enterobacteriaceae* met vermelding van hun genetische locatie en hydrolyse spectrum (naar Nordmann et al., 2012)

Moleculaire klasse	Carbapenemase	Plasmide/ chromosoom	Hydrolysespectrum					Aztreonam	Carbapenems
			Penicillines	1e generatie cephalosporines	2e generatie cephalosporines	3e generatie cephalosporines			
A	SME-1 to -3	Chromosoom	++	++	-	+	+	+	
	NMC-A	Chromosoom	++	++	-	+	-	++	
	IMI-2	Plasmide	++	++	-	+	-	++	
	GES-4, -5, -6	Plasmide	++	++	+	+	-	+	
	KPC-2 to -12	Plasmide	++	++	-	++	+	++	
B	IMP-1 to -33	Plasmide	++	++	++	++	-	++	
	VIM-1 to -33	Plasmide	++	++	++	++	-	++	
	NDM-1 to -6	Plasmide	++	++	++	++	-	+	
	KHM-1	Plasmide	++	++	++	++	-	++	
D	OXA-48	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	
	OXA-181	Plasmide	++	++	+/-	+/-	-	+	

++= sterke hydrolyse; += hydrolyse; +/-= zwakke hydrolyse; -= geen hydrolyse

Naast verworven resistentie door carbapenemase productie komen er nog enkele andere resistentiemechanismen voor die echter van ondergeschikt belang lijken te zijn (voor een overzicht, zie: EFSA, 2013).

4. Prevalentie van carbapenemresistentie bij dieren (inclusief gezelschapsdieren) en dierlijke producten

In het algemeen zijn er meer rapporten omtrent het opkomen van CPR bacteriën bij dieren in niet-Europese landen. Bovendien is er recent aangetoond dat ze in sommige landen (o.a. China) algemeen voorkomen bij dieren in de intensieve dierlijke productie (Wang et al., 2017).

In Europa is dit voornamelijk niet het geval. Niettemin worden er sporadisch CPR bacteriën bij dieren geïsoleerd in verschillende lidstaten van de EU (EFSA, 2017). Hieronder wordt een literatuuroverzicht gegeven omtrent het voorkomen van carbapenemresistente bacteriën bij dieren, inclusief gezelschapsdieren, in de EU.

4.1. België

In België werd tot op heden nog maar één maal een CPR bacterie bij levende dieren gerapporteerd. Het betrof een carbapenemase (OXA-23) producerende *Acinetobacter* stam bij paarden (Smet et al., 2012). In deze studie uit 2012 werden faecesstalen van 20 gehospitaliseerde paarden onderzocht door middel van selectieve aanrijking met imipenem. Er werd bij 2 verschillende paarden dezelfde OXA-23 producerende *Acinetobacter* stam gevonden. Eén van deze paarden werd tijdens zijn verblijf op de kliniek behandeld met procaïne penicilline, het andere paard werd niet behandeld met antibiotica. De betreffende *Acinetobacter* stam was naast imipenem en meropenem ook resistent tegen ampicilline, amoxicillin/clavulaanzuur, ceftiofur, cefquinome, tetracycline, sulphonamiden, trimethoprim en gentamicine.

Sinds 2014 worden ook dierlijke producten in België gescreend voor het voorkomen van CPR bacteriën. Dit resulteerde eind 2015 voor het eerst in de vondst van een VIM-1 carbapenemase-producerende *Escherichia coli* gevonden in varkensvlees. Moleculaire analyse van de stam toonde aan dat hij weinig gelijkenis vertoonde met frequent geïsoleerde humane klinische isolaten. De oorsprong van de betreffende stam kon niet achterhaald worden (EFSA, 2017). Theoretisch kan de gevonden kiem afkomstig zijn van de varkens zelf, maar ook het gevolg zijn van humane contaminatie tijdens het productieproces van het vlees.

4.2. Europa

Ook in andere Europese landen werden reeds sporadisch CPR bacteriën gedetecteerd in stalen van dierlijke oorsprong:

Frankrijk:

In 2010 werden op een melkveebedrijf 50 runderen bemonsterd door middel van een rectale swab. Na selectieve isolatie met imipenem bleken 9 runderen drager te zijn van een carbapenemase (OXA-23) producerende *Acinetobacter* stam (Poirel et al, 2012). Eén isolaat was resistent tegen alle β -lactam antibiotica terwijl de andere stammen resistent waren tegen carbapenems, penicilline, amoxicilline/clavulaanzuur maar gevoelig voor cefotaxime en verminderd gevoelig voor ceftazidime. Daarnaast waren alle stammen resistent voor tetracycline, kanamycin en fosfomycin maar volledig gevoelig voor fluoroquinolones, chloramphenicol, gentamicin, amikacin, tobramycin en sulfonamides. Alle positieve runderen kregen een antibioticum behandeling (amoxicilline/clavulaanzuur, oxytetracycline of neomycine) voor mastitis tijdens de week voor de stalname.

Duitsland:

Op varkensbedrijven en kippenbedrijven werd reeds herhaaldelijk carbapenemase (VIM-1) producerende Enterobacteriaceae geïsoleerd (Fisher et al, 2012; Fischer et al, 2013a; Roschanski et al, 2017; Fisher et al, 2016).

De initiële detectie betrof een *E. coli* bacterie bij 5 maand oude varkens die resistent waren tegen imipenem maar gevoelig voor meropenem en ertapenem (Fisher et al, 2012). Vervolgens werd op 2 varkensbedrijven en op 1 vleeskippenbedrijf CPR *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (*S. enterica*) gevonden (Fischer et al, 2013a). Er werd geen link tussen de verschillende bedrijven teruggevonden. Na verder onderzoek bleek het om *S. enterica* serotype Infantis te gaan, een serotype dat frequent geïsoleerd wordt bij humane salmonellosis.

Bij een vervolgstudie op 58 varkensbedrijven tijdens de periode 2011-2013 werden opnieuw 8 CPR *E. coli* stammen geïsoleerd resulterend in een prevalentie van 1,7% (95% CI: 0-10%) op bedrijfsniveau (Roschanski et al, 2017).

In een retrospectieve studie op positieve varkensbedrijven werd aangetoond dat VIM-1-producerende *S. enterica* en *E. coli* clonale lijnen konden spreiden en persisteren op een bedrijf terwijl ze microevoluties ondergingen (verwerven of verliezen van resistentie, plasmiden, ...). Deze isolaten werden bovendien niet enkel gevonden bij de varkens maar ook in de omgeving waaronder mest en vliegen. Deze matrices kunnen een rol spelen in de verdere verspreiding van deze CPR stammen (Fisher et al, 2016). Op dit moment is er in Duitsland opnieuw een CPR positief varkensbedrijf (Borowiak et al., 2017; Irrgang et al., 2017).

In 2000 werd een OXA-23 carbapenemase producerende *A. baumannii* geïsoleerd bij een kat met een urineweginfectie. Fylogenetische analyse wees uit dat het om een stam ging die nauw verwant is aan humane klinisch isolaten (Ewers et al, 2016). Ook bij gehospitaliseerde honden werd in 2012 OXA-48 carbapenemase-producerende *E. coli* en *Klebsiella (K.) pneumoniae* aangetoond. Op 1175 *E. coli* en 136 *K. pneumoniae* isolaten werden respectievelijk 3 en 5 CPR stammen gevonden. Alle CPR stammen waren afkomstig van 1 kliniek en werden geïsoleerd bij 6 verschillende honden (Stolle et al, 2013). De 5 *K. pneumoniae* isolaten en 2 van de 3 *E. coli* stammen behoorden tot dezelfde clonale lijn, hetgeen aangeeft dat het eerder om een nosocomiale infectie in de kliniek ging dan om een herhaalde introductie door zieke, gehospitaliseerde dieren.

Tenslotte werd ook bij wilde vogels (zwarte wouw, *Milvus migrans*) een NDM-1- carbapenemase producerende *S. enterica* serovar *Corvallis* geïsoleerd. De geïsoleerde bacterie was verder ook

resistent tegen chloramfenicol, kanamycine, tetracycline, trimethoprim, streptomycine, sulfonamiden en fosfomycine maar gevoelig voor tigecycline and nitrofurantoïne (Fischer et al, 2013b).

4.3. Monitoring van carbapenemresistentie bij dieren en dierlijke producten in België

Dieren: Sedert 2011 wordt door het FAVV de antimicrobiële resistentie van indicatorkiemen (*E. coli*) bij kalveren (vleeskalveren in het slachthuis en jonge runderen op conventionele bedrijven), varkens en pluimvee in het slachthuis opgevolgd. Meropenem is opgenomen in het panel van antibiotica voor deze monitoring bij indicatorkiemen sinds 2011. Sinds 2014 wordt er eveneens gebruik gemaakt van selectieve media voor de isolatie van eventuele CPR bacteriën. Tot nu toe werden nog geen CPR bacteriën gevonden.

Bij gezelschapsdieren wordt geen routinematige monitoring voor carbapenemresistentie uitgevoerd. Aangezien carbapenem antibiotica niet gebruikt worden in de diergeneeskunde wordt er in veel klinische labo's niet routinematig gezocht naar CPR bacteriën. Sommige klinische humane labo's hebben dit antibioticum echter in hun routine panel van te testen antibiotica, ook al is het staal van dierlijke oorsprong. De resultaten van deze labo's zijn echter niet publiek beschikbaar

Dierlijke producten: Sinds 2011 worden monsters afkomstig van karkassen en vers vlees van pluimvee, vers rundvlees en vers varkensvlees genomen in slachthuizen, in de sectoren verwerking en distributie voor de telling van het aantal *E. coli* en analyse in het kader van de detectie van ESBL. In 2015 werden 591 monsters van vers pluimveevlees, 297 monsters van vers varkensvlees en 432 monsters van vers rundvlees geanalyseerd voor de detectie van ESBL. Al deze stammen worden echter ook gescreend voor carbapenemresistentie door middel van selectieve aanrijking. Eind 2015 werd voor het eerst één VIM-1 carbapenemase-producerende *E. coli* gevonden in varkensvlees (zie hoger).

5. Prevalentie van carbapenemresistentie in het milieu

Er is toenemend bewijs van milieucontaminatie met CPR bacteriën. Deze bacteriën zijn vermoedelijk van humane oorsprong omdat ze een sterke gelijkenis vertonen met humane klinische isolaten en omdat ze frequent geïsoleerd worden in de nabijheid van ziekenhuizen en verzorgingsinstellingen (Woodford et al., 2014). Onderstaand wordt een kort literatuuroverzicht gegeven omtrent enkele gevallen van CPR bacteriën in het milieu in de EU. Voor België konden hierover geen gegevens gevonden worden.

In Portugal werden tijdens de periode 2001-2005 verschillende niet-ziekenhuis gerelateerde bronnen (24 stalen van gezonde vrijwilligers, 83 stalen van ambulante patiënten, 30 stalen van kippenhuiden, 4 stalen van varkensfaeces, 13 stalen van rivieren en 29 stalen van afvalwater van ziekenhuizen) onderzocht naar het voorkomen van CPR bacteriën. Er werden 2 VIM-2-producerende *P. aeruginosa* stammen geïsoleerd. Eén stam was afkomstig van rivierwater, terwijl de andere afkomstig was van afvalwater van een ziekenhuis. Beide stammen werden gevonden op geografisch verschillende plaatsen en bleken resistent tegen imipenem en cefepime, intermediair gevoelig voor ceftazidime en variabel gevoelig voor meropenem, maar bleven gevoelig voor piperacillin, piperacillin-tazobactam, en aztreonam. Eén isolaat was eveneens resistent tegen ciprofloxacine, terwijl beide isolaten resistent waren tegen tobramycine, gentamicine, amikacine, netilmicine (Quinteira et al, 2006).

Verder werd in 2005 een VIM-2-producerende *P. pseudoalcaligenes* stam geïsoleerd van afvalwater van een ziekenhuis. De stam was resistent tegen carbapenems maar gevoelig voor aztreonam, ceftazidime, cefepime, piperacillin, piperacillin + tazobactam, aminoglycosides en ciprofloxacine (Quinteira et al, 2005).

Szczepanowski et al. (2009) vonden in 2006 bewijs van carbapenemresistentie in bacteriën afkomstig van afvalwater in Duitsland. Deze studie beperkte zich echter tot de detectie van PCR amplicons en kon bijgevolg geen resistentie bij levende bacteriën aantonen.

In 2009 werd in een waterstaal afkomstig van de Seine rivier (Frankrijk) een BIC-1 carbapenemase producerende *P. fluorescens* stam geïsoleerd. De betreffende stam was resistent voor amino- and carboxypenicillines, nauw- en breedspectrum cephalosporines (uitgezonderd ceftazidime), moxalactam, aztreonam en carbapenems (Girlich et al., 2010).

Zurfluh et al (2013) toonden de aanwezigheid aan van CPR *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (1 positief staal op 58 stalen) in rivierwater in Zwitserland in 2012. De auteurs vermelden echter dat de prevalentie mogelijks hoger is omdat de gebruikte cultuurmedia niet de gevoeligste zijn voor de detectie van CPR bacteriën.

6. Prevalentie van CPR bacteriën in de humane geneeskunde

Het European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) is een Europees netwerk dat de antimicrobiële resistentie van een aantal belangrijke humaan pathogene kiemen opvolgt. Zo wordt ook de antimicrobiële resistentie van klinisch invasieve bacteriën (veroorzakers van septicemie en meningitis) in ziekenhuizen en zorginstelling in kaart gebracht. De gegevens worden aangeleverd door klinische laboratoria van 30 deelnemende landen (alle huidige EU lidstaten + IJsland en Noorwegen). Op basis van het meest recente EARS-Net rapport 2015 kan gesteld worden dat de belangrijkste invasieve bacteriële species met klinisch belang in de humane geneeskunde de volgende zijn (in afnemende volgorde voor wat betreft de prevalentie van carbapenemresistentie): *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* en *Escherichia coli*. Voor meer details kan verwezen worden naar Tabel 3 en het EARS-Net rapport.

Zoals in voorgaande jaren vertoont de prevalentie van carbapenemresistentie een zeer grote variatie afhankelijk van het bacteriële speciës en de geografische regio. In het algemeen kan er gesteld worden dat er een Noord-Zuid gradiënt bestaat voor wat betreft carbapenemresistentie, waarbij zuidelijke en oostelijke landen beduidende hogere prevalenties hebben dan de noordelijke en westerse landen. Deze verschillen zijn hoogstwaarschijnlijk te wijten aan verschillen in het gebruik van antibiotica, preventie en controle van infecties en algemene procedures in ziekenhuizen en verzorgingsinstellingen.

Tabel 3. Prevalentie van carbapenemresistentie bij klinische belangrijke invasieve bacteriële speciës in de humane geneeskunde in 2015 (naar: EARS-Net, 2015)

Bacteriële speciës	Carbapenem resistentie	Gewogen EU gemiddelde	Spreiding van de prevalentie	Percentage multi-resistentie*
<i>Acinetobacter spp.</i>	Hoog	/	0% - 93,5%	99,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Hoog	17,8%	0% - 66,3%	73,4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gemiddeld	8,1%	0% - 61,9%	99,6%
<i>Escherichia coli</i>	Laag	0,1%	0% - 1,9%	97,6%

*percentage van de bacteriën die resistent zijn tegen carbapenems dat ook resistentie vertoont tegen minstens 1 ander antibioticum

Bij mensen zijn reeds verschillende studies uitgevoerd die risicofactoren voor CPE kolonisatie beschrijven. Zo is tijdens een acute uitbraak in een universitair ziekenhuis in het Verenigd Koninkrijk aangetoond dat het gebruik van antibiotica op de dag van staalname (OR 2.55, 95% CI 1,08-6,03) en leeftijd (OR 1,03, 95% CI 1,01-1,07) belangrijke risicofactoren voor CPE kolonisatie waren. (Poole et al., 2016). In een ander onderzoek in het Verenigd Koninkrijk met meer dan 4500 patiënten was enkel overzeese ziekenhuisopname (P <0,001, OR 64,3, 95% CI 7,3-488,5) een risicofactor voor CPE dragerschap (Otter et al., 2016). In een Belgische studie (2012-2013) werd aangetoond dat slechts 12% van de gerapporteerde CPE dragers (n=566) een recente geschiedenis van een buitenlands verblijf

hadden, met of zonder hospitalisatie (Jans et al., 2015). In een multicentrische studie in 11 Latijns-Amerikaanse ziekenhuizen (2013-2014) vond men dat in patiënten met septicemie veroorzaakt door *Enterobacteriaceae* (n = 255), in 20,8% van de gevallen een CPE kon geïsoleerd worden. Uit deze studie bleek ook dat meer CPE-positieve patiënten een combinatietherapie (carbapenems + polymyxinen) hadden gekregen (Villegas et al., 2016). In Hong Kong werden meer dan 31 000 patiënten prospectief gescreend met een rectale swab voor CPE (Cheng et al., 2016). Risicofactoren over de afgelopen 6 maanden waren het mannelijk geslacht (OR, 1,91 [95% BI, 1,15-3,18]), de aanwezigheid van een wonde of drain (3,12 [1,70-5,71], p <0,001), het gebruik van cefalosporinen (3,06 [1,42-6,59], p = 0,004), carbapenems (2,21 [1,10-4,48], p = 0,027) en protonpompinhibitoren (PPI's) (2,84 [1,72-4,71], p <0,001). In India werd een steekproef van 100 intensieve zorgen (IZ) -patiënten voor CPE getest en risicofactoren waren verblijfsduur op de dienst Intensieve Zorgen, ventilatietherapie en het gebruik van antimicrobiële middelen (aminoglycosiden) (Mittal et al., 2016).

Uit bovenstaande literatuur blijkt dat andere klassen van antibiotica kunnen selecteren voor CPE. Ook uit de gegevens van het EARS-net (Tabel 3) blijkt dat multi-drug resistentie (MDR) zeer frequent voorkomt. Bovendien is de overgrote meerderheid van deze MDR bacteriën resistent tegen 4 of 5 kritisch belangrijke antibiotica.

In België werd in 2015 bij CPE bacteriën de volgende simultane resistenties waargenomen voor *Klebsiella pneumoniae* en *Escherichia coli* zoals weergegeven in Tabel 4 & 5.

Tabel 4. Totaal aantal gerapporteerde en resistentiecombinaties van invasieve isolaten *Klebsiella pneumoniae*, België (vrijwillige surveillance) – EARS-net (www.nsih.be, 2016).

Resistentie Patroon	2012		2013		2014		2015	
	Aantal eerste isolaten	% van het totaal	Aantal eerste isolaten	% van het totaal	Aantal eerste isolaten	% van het totaal	Aantal eerste isolaten	% van het totaal
Totaal	474		559		353		360	
Volledig gevoelig	341	72.0	388	69.5	248	70.2	255	70.7
Resistent tegen 1 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	56	11.8	61	10.9	49	13.9	32	9.0
Aminoglycosides	3	0.6	3	0.5	1	0.3		
Fluoroquinolones	27	5.7	44	7.9	30	8.5	19	5.3
Polymyxines			1	0.2	2	0.6	2	0.6
Derde-generatie cefalosporines	26	5.5	13	2.3	16	4.5	11	3.1
Resistent tegen 2 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	34	7.2	63	11.2	23	6.5	32	8.8
Aminoglycosides+Fluoroquinolones	11	2.3	17	3.0	2	0.6	7	1.9
Aminoglycosides+Derde-generatie cefalosporines	7	1.5	4	0.7	5	1.4	3	0.8
Carbapenems+Derde-generatie cefalosporines	1	0.2						
Fluoroquinolones+Derde-generatie cefalosporines	15	3.2	42	7.5	16	4.5	22	6.1
Resistent tegen 3 van de geteste antimicrobiële groepen								

Subtotaal	39	8.2	43	7.7	32	9.1	38	10.6
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Polymyxines							1	0.3
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines	39	8.2	41	7.3	31	8.8	34	9.4
Carbapenems+Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines			2	0.4	1	0.3	2	0.6
Fluoroquinolones+Polymyxins+Derde-generatie cephalosporines							1	0.3
Resistent tegen 4 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	4	0.8	4	0.7	1	0.3	3	0.9
Aminoglycosides+Carbapenems+Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines	4	0.8	4	0.7	1	0.3	1	0.3
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Polymyxines+Derde-generatie cephalosporines							2	0.6

Tabel 5. Totaal aantal gerapporteerde en resistentiecombinaties van invasieve isolaten *Escherichia coli*, België – EARS-net (www.nsih.be, 2016).

Resistentie Patroon	2012		2013		2014		2015	
	Aantal eerste isolaten	% van het totaal	Aantal eerste isolaten	% van het totaal	Aantal eerste isolaten	% van het totaal	Aantal eerste isolaten	% van het totaal
Totaal	3264		3792		2222		2365	
Volledig gevoelig	1283	39.4	1449	38.3	817	37.0	869	36.7
Resistent tegen 1 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	1197	36.6	1388	36.6	788	35.4	825	34.9
Aminoglycosides	8	0.2	8	0.2	4	0.2	4	0.2
Aminopenicillines	1089	33.4	1270	33.5	707	31.8	726	30.7
Fluoroquinolones	99	3.0	105	2.8	76	3.4	90	3.8
Polymyxines			1	0.0	1	0.0	5	0.2
Derde-generatie cephalosporines	1	0.0	4	0.1				
Resistent tegen 2 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	489	15.0	568	14.9	337	15.1	393	16.7
Aminoglycosides+Aminopenicillines	29	0.9	38	1.0	16	0.7	26	1.1
Aminoglycosides+Fluoroquinolones	4	0.1	7	0.2			6	0.3
Aminopenicillines+Fluoroquinolones	369	11.3	429	11.3	261	11.7	285	12.1
Aminopenicillines+Polymyxines			5	0.1	1	0.0	6	0.3
Aminopenicillines+Derde-generatie cephalosporines	87	2.7	88	2.3	59	2.7	69	2.9
Fluoroquinolones+Polymyxines							1	0.0

Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines			1	0.0				
Resistent tegen 3 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	223	6.8	276	7.3	186	8.3	187	7.9
Aminoglycosides+Aminopenicillines+Fluoroquinolones	116	3.6	121	3.2	82	3.7	82	3.5
Aminoglycosides+Aminopenicillines+Derde-generatie cephalosporines	11	0.3	12	0.3	7	0.3	5	0.2
Aminoglycosides+Fluoroquinolones+Polymyxines			1	0.0				
Aminopenicillines+Carbapenems+Derde-generatie cephalosporines			2	0.1				
Aminopenicillines+Fluoroquinolones+Polymyxines			1	0.0	2	0.1	1	0.0
Aminopenicillines+Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines	96	2.9	139	3.7	94	4.2	99	4.2
Aminopenicillines+Polymyxines+Derde-generatie cephalosporines					1	0.0		
Resistent tegen 4 van de geteste antimicrobiële groepen								
Subtotaal	72	2.2	111	2.9	94	4.2	91	3.8
Aminoglycosides+Aminopenicillines+Carbapenems+Derde-generatie cephalosporines	1	0.0						
Aminoglycosides+Aminopenicillines+Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines	71	2.2	111	2.9	93	4.2	91	3.8
Aminopenicillines+Carbapenems+Fluoroquinolones+Derde-generatie cephalosporines					1	0.0		

7. Mogelijke introductieroutes en selectie van carbapenemresistentie in de dierlijke populatie

Bacteriën met verworven carbapenemresistentie zouden op drie verschillende manieren in de dierlijke populatie kunnen terechtkomen en verder verspreiden:

- via het uitsélectioneren van resistente stammen bij dieren als gevolg van het gebruik van carbapenem antibiotica bij deze dieren. Zoals hoger beschreven is dit in principe enkel mogelijk bij gezelschapsdieren,
- via overdracht van resistente stammen van de mens naar dieren door direct contact tussen dier en mens,
- via contaminatie van het milieu van humane oorsprong.

Na introductie van CPR bacteriën in een dierlijke populatie kunnen deze resistente stammen vervolgens verder worden uitgeselecteerd via co- en /of kruisresistentieselectie als gevolg van het gebruik van andere antibiotica die wel veelvuldig bij dieren worden gebruikt (bvb β -lactam antibiotica) en tegen dewelke deze CPR bacteriën ook resistent zijn (Wellington et al, 2013).

Indien de dierpopulatie een reservoir zou vormen voor CPR bacteriën dan kunnen deze bacteriën vervolgens weer overgedragen worden naar de mens via direct of indirect contact (via het milieu).

7.1. Gezelschapsdieren

Aangezien gezelschapsdieren vaak in nauw contact leven met de mens, is het risico van overdracht van CPR bacteriën van de mens naar gezelschapsdieren reëel (zie ook hoger onder hoofdstuk 4). Bovendien worden gezelschapsdieren vaak toegelaten en in een aantal gevallen zelfs permanent gehouden in

rust- en verzorgingsinstellingen of gebruikt als diagnostisch instrument voor bepaalde aandoeningen bij de mens (o.a. *Clostridium difficile* en melanomen – Bomers et al. (2014) en Elliker & Williams (2016)). In deze specifieke gevallen komen de gezelschapsdieren in nauw contact met risicopatiënten en kunnen bijgevolg een rol spelen in de verdere verspreiding van de CPR bacteriën.

Zoals hoger beschreven (zie hoofdstuk 4) kan hospitalisatie van gezelschapsdieren in dierenziekenhuizen ook mogelijk een risico betekenen voor het ontstaan van dragerschap van CPR bacteriën.

Zoals hoger beschreven kunnen gezelschapsdieren bij uitzondering behandeld worden met carbapenems via het cascade systeem (humane producten of producten uit het buitenland). Alhoewel er geen gegevens zijn hieromtrent beschikbaar zijn er aanwijzingen dat dit sporadisch gebeurt (Vandael et al., 2015). Het is duidelijk dat een dergelijke behandeling een verhoogd risico inhoudt voor het uitselcteren van CPR bacteriën bij gezelschapsdieren.

7.2. Voedselproducerende dieren

Aangezien carbapenem antibiotica niet mogen gebruikt worden bij voedselproducerende dieren (ook niet via de cascade) wordt deze categorie dieren steeds drager via direct of indirect (via het milieu) contact met humane CPR dragers. Een eventuele antimicrobiële behandeling (ook andere dan carbapenem) van deze dieren kan dan leiden tot het verder uitselcteren van CPR bacteriën bij deze dieren via het mechanisme van co- en kruisresistentie, zoals hoger uitgelegd.

Indien voedselproducerende dieren een reservoir zouden worden van CPR bacteriën vormen ze uiteraard een veel groter risico dan gezelschapsdieren voor een verdere verspreiding naar de mens, niet enkel via de voedselketen, maar ook door een contaminatie van het milieu.

7.3. Risico van overdracht vanuit de humane populatie

CPR bacteriën komen tot op heden voornamelijk bij de mens voor, en in de EU en de USA in het bijzonder bij patiënten van ziekenhuizen en rust- en verzorgingsinstellingen (Nordmann et al., 2012, Thaden et al., 2014). Zowel deze patiënten/bewoners als hun verzorgend personeel kunnen, ingeval zij rechtstreeks in contact komen met dieren, deze CPR bacteriën introduceren in de dierlijke populatie.

8. Aanbevelingen voor de preventie van introductie en verspreiding van carbapenemresistente bacteriën

8.1. Monitoring en bewaking

Veterinaire laboratoria zijn momenteel niet verplicht om een eventuele detectie van CPR bacteriën te melden bij de overheid. Het zou nochtans zeer interessant zijn om een indicatie van de prevalentie van CPR bacteriën bij dieren te hebben om de bewaking aan te kunnen sturen en het risico voor de mens te kunnen beheersen. Omwille van deze redenen raadt het Comité aan om:

- de melding door de laboratoria aan te moedigen en/of om een jaarlijkse enquête uit te voeren;
- de screening voor carbapenemresistentie tijdens de monitoring voor antimicrobiële resistentie bij indicatorkiemen d.m.v. selectieve bodems zowel bij dieren als dierlijke producten vol te houden;
- de dieren(groepen) die in contact staan met humane risicogroepen (zorgverleners/reizigers/risicopatiënten) op te volgen;
- diereneigenaars en verzorgers te sensibiliseren voor deze problematiek.

8.2. Aanbevolen maatregelen ter preventie van overdracht van carbapenemresistentie naar dieren

Er wordt aanbevolen om:

- een volledig verbod van gebruik van carbapenem antibiotica in te voeren bij dieren. En dit niet alleen bij voedselproducerende dieren (zoals nu reeds het geval is) maar ook bij gezelschapsdieren;
- informatie te verstrekken aan humane patiënten die drager zijn van CPR bacteriën over de mogelijke overdracht naar hun dieren. Het zal duidelijk zijn dat hier een belangrijke rol voor de arts is weggelegd;
- de algemene regels van bioveiligheid op een veebedrijf strikt op te volgen;
- alle gebruik van antibiotica die mogelijks voor co- en of kruisresistentieselectie kunnen zorgen te vermijden. Om de lijst van deze antibiotica op te stellen kan men zich baseren op de resistentieprofielen van CPR bacteriën uit de humane geneeskunde (zie o.a. [Tabel 4](#) en [Tabel 5](#));
- reizigers naar endemische CPR gebieden die eigenaar zijn van of werken met dieren te sensibiliseren: liefst geen contact met dieren of instellen van beschermingsmaatregelen (kledij, handschoenen, masker, ...);
- indien diereneigenaars en dierenverzorgers dragers van CPR bacteriën zijn: beperkt contact en instellen van aangepaste beschermingsmaatregelen (kledij, handschoenen, masker, ...). Bovendien is het aangetoond dat zelfs gezonde personen zeer lang drager blijven van CPR bacteriën (van Hattem et al., 2016). Het kan aangewezen zijn om deze dragers te laten opvolgen door de huisarts door middel van een stoelgangstaal.

9. Aanbevolen maatregelen indien carbapenemresistente bacteriën zouden worden gevonden bij dieren of dierlijke producten

9.1. CPR positief bedrijf (voedselproducerende dieren)

In geval dieren / bedrijven positief zijn voor CPR bacteriën, is het aangeraden om:

- het bedrijf te isoleren om verdere verspreiding van de resistente kiem (het resistentiegen) te voorkomen minstens tot de epidemiologische situatie duidelijk is. Bioveiligheidsmaatregelen dienen verscherpt te worden om verdere verspreiding te voorkomen;
- indien het risico op verspreiding groot is volgens een risicobeoordeling dan moet opruimen tot de mogelijkheden behoren. Ook wanneer het om een bronbedrijf (bedrijf waar voor de eerste maal CPR bacteriën bij dieren zijn opgedoken) gaat waarbij nog geen verdere verspreiding naar andere bedrijven heeft plaats gevonden is een opruiming aan te bevelen. Er dient een tracing-on en tracing-back opgestart te worden om de bron van de infectie op te sporen (zie verder tracing). Ook wordt aanbevolen om van het drinkwater en voeder stalen te nemen;
- eigenaars / verzorgers van dieren te bemonsteren en te sensibiliseren over de risico's;
- na volledige inschatting van de epidemiologische situatie kan er beslist worden de dieren op regelmatige tijdstippen te bemonsteren om na te gaan of de resistentie al dan niet persisteert;
- groepsbehandeling met antibiotica stop te zetten, en nog enkel individuele behandeling van zieke dieren uit te voeren (cfr. advies 19-2013 van het Wetenschappelijk Comité). Daarnaast dient ook alle gebruik van antibiotica die mogelijks voor co- en of kruisresistentieselectie kunnen zorgen vermeden te worden. De geïsoleerde CPR stam dient getypeerd te worden (in kaart brengen resistentiegenen) om de lijst van verboden antibiotica op te stellen. Daarbij kan men zich ook baseren op de resistentieprofielen van CPR bacteriën uit de humane geneeskunde (zie o.a. [Tabel 4](#) en [Tabel 5](#));
- in functie van de individuele casus / epidemiologische situatie kan overwogen worden om een verbod op verkoop en verplaatsen van dieren die drager zijn van CPR bacteriën in te stellen. Bedrijven die fokdieren produceren kunnen bv. de volledige keten besmetten.
- het risico van overdracht via voeding is momenteel moeilijk in te schatten. Mogelijks dient consumptie van dierlijke producten afkomstig van CPR dragende dieren verboden te worden of bijkomende kwaliteitscontroles te ondergaan.

- mest kan ook mogelijks een bron van verdere verspreiding zijn. Aangepaste verwerking is noodzakelijk om alle CPR bacteriën af te doden (bv. compostering bij voldoende hoge temperaturen).

9.2. CPR positieve dierlijke producten

In geval dierlijke producten positief zijn voor CPR bacteriën, wordt aanbevolen om:

- tracing-on en tracing-back op te starten om de bron van de infectie op te sporen (zie verder tracing)
- het risico van overdracht via voeding is momenteel moeilijk in te schatten. Terugroepen van het productielot (voor zover nog mogelijk) kan aangewezen zijn.
- maatregelen in te stellen bij de bron van de infectie (zie hoger)

9.3. CPR positieve gezelschapsdieren

In geval gezelschapsdieren (inclusief paarden) positief zijn voor CPR bacteriën, wordt aanbevolen om:

- contact van het dier met andere dieren zoveel mogelijk te beperken zolang resistentie kan worden teruggevonden. Het contact met voedselproducerende dieren dient absoluut vermeden te worden.
- tracing-on en tracing-back op te starten om de bron van de infectie op te sporen (zie verder tracing).
- de eigenaar / verzorger van de dieren te bemonsteren en te sensibiliseren over de risico's.
- de dieren op regelmatige tijdstippen te bemonsteren om na te gaan of de resistentie al dan niet persisteert.
- alle gebruik van antibiotica die mogelijks voor co- en of kruisresistentie selectie kan zorgen te vermijden. De geïsoleerde CPR stam dient getypeerd te worden (in kaart brengen resistentiegenen) om de lijst van verboden antibiotica op te stellen.

9.4. Tracering

Tracing-back: indien een CPR bacterie wordt gevonden bij dieren is het van het grootste belang de bron van de infectie zo snel mogelijk te vinden. Hiervoor kunnen zowel andere dieren als eigenaren / verzorgers van dieren voor in aanmerking komen. Uitvoeren van een enquête met nadruk op insleep: recente reizen van familieleden en/of bezoekers (met hond/kat) naar regio's waar CPR stammen circuleren, recente aankoop van landbouw- en gezelschapsdieren en e.v. voeder en drinkwater, ziekenhuisopname van eigenaren en/of verzorgers,...

Tracing-forward: het is belangrijk na te gaan in hoeverre de resistentie reeds is verspreid naar contact dieren, bedrijven en mensen.

Bij deze tracering wordt bij voorkeur ook gebruik gemaakt van moleculaire technieken (NGS) die kunnen helpen bij het opstellen van een evolutionaire schets in en buiten het bronbedrijf (bedrijf waar voor de eerste maal CPR bacteriën bij dieren zijn opgedoken) in functie van bestaande databanken en zodoende een licht kunnen werpen op de transmissiewegen.

10. Onzekerheden

Zoals hoger besproken is er nog veel onzekerheid omtrent de prevalentie van CPR bacteriën bij dieren in de EU.

Indien er in de toekomst alternatieven zouden beschikbaar komen voor kritische antimicrobiële middelen voor de humane geneeskunde zoals colistine en carbapenems, is het mogelijk dat deze aanbevelingen dienen te worden herbekeken.

Indien CPR bacteriën zouden voorkomen bij voedselproducerende dieren, is het moeilijk om het risico van overdracht naar de mens via de voeding in te schatten.

11. Conclusie

In niet-Europese landen zijn er steeds meer aanwijzingen dat CPR bacteriën ook veralgemeend bij dieren voorkomen. In België en bij uitbreiding in Europa is de prevalentie bij dieren vooralsnog zeer laag. Niettemin worden er sporadisch CPR bacteriën bij dieren en dierlijke producten geïsoleerd.

In het geval CPR bacteriën tot de microbiota (flora) van dieren zouden gaan behoren, kunnen dergelijke bacteriën of hun resistentiegenen via direct contact of via de voedselketen naar de mens overgedragen worden en daar therapie falen veroorzaken. Aangezien carbapenem antibiotica van groot belang zijn voor het behandelen van infecties veroorzaakt door Gram-negatieve bacteriën bij de mens, wenst het Comité de aandacht te vestigen op het belang van de bewaking van CPR bacteriën bij dieren. Deze bewaking bestaat reeds en dient dan ook te worden voortgezet.

Om de introductie van CPR bacteriën bij dieren te voorkomen worden een aantal aanbevelingen geformuleerd zoals een volledig verbod op het gebruik van carbapenem antibiotica en het vermijden van antibiotica die mogelijks voor co- en of kruisresistentieselectie kunnen zorgen. Tenslotte worden ook een aantal maatregelen voorgesteld in het geval CPR bacteriën zouden worden gevonden bij dieren of dierlijke producten.

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Dr. E. Thiry (Get)
Brussel, 29/06/2017

Referenties

Bomers MK, van Agtmael MA, Luik H, Vandenbroucke-Grauls CM, Smulders YM (2014). A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *J Infect.* 2014 Nov;69(5):456-61. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.017. Epub 2014 Jun 25.

Borowiak M, Szabo I, Baumann B, Junker E, Hammerl JA, Kaesbohrer A, Malorny B, Fischer J (2017). VIM-1-producing *Salmonella* *Infantis* isolated from swine and minced pork meat in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 24. doi:10.1093/jac/dkx101. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28369508.

Boyen F, Pasmans F, Butaye P, Haesebrouck F (2012). Antimicrobial resistance: a multifaceted phenomenon. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2012; 81, 266.

Cheng VC, Chen JH, So SY, Wong SC, Chau PH, Wong LM, Ching RH, Ng MM, Lee WM, Hung IF, Ho PL, Yuen KY (2016). A Novel Risk Factor Associated With Colonization by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*: Use of Proton Pump Inhibitors in Addition to Antimicrobial Treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Sep 13:1-8.

EFSA (2013). Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). *EFSA Journal* 2013;11(12):3501

EFSA (2017). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. *EFSA Journal* 2017;15(2):4694

Elliker KR1, Williams HC2 (2016). Detection of skin cancer odours using dogs: a step forward in melanoma detection training and research methodologies. *Br J Dermatol.* 2016 Nov;175(5):851-852. doi: 10.1111/bjd.15030.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>

Ewers C, Klotz P, Scheufen S, Leidner U, Göttig S, Semmler T (2016). Genome sequence of OXA-23 producing *Acinetobacter baumannii* IHIT7853, a carbapenem-resistant strain from a cat belonging to international clone IC1. *Gut Pathog.* 2016 Jul 28;8:37.

Fischer, J., Rodriguez, I., Schmoger, S., Friese, A., Rösler, U., Helmuth, R., Guerra, B. (2012). *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *J. Antimicrob. Chemother.* 67 (2012), 1793–1795.

Fischer J, Rodriguez I, Schmoger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B (2013a). *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *J Antimicrob Chemother* 2013. doi:10.1093/jac/dks393.

Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B (2013b). NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *Enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2013. doi:10.1093/jac/dkt260

Fischer J, San José M, Roschanski N, Schmoger S, Baumann B, Irrgang A, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B (2016). Spread and persistence of VIM-1 Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in

three German swine farms in 2011 and 2012. *Vet. Microbiol.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.026>

Girlich D, Poirel L, Nordmann P (2010). Novel Ambler Class A Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase from a *Pseudomonas fluorescens* Isolate from the Seine River, Paris, France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 2010, p. 328–332.

Irrgang A, Fischer J, Grobbel M, Schmogger S, Skladnikiewicz-Ziemer T, Thomas K, Hensel A, Tenhagen BA, Käsbohrer A (2017). Recurrent detection of VIM-1-producing *Escherichia coli* clone in German pig production. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar;72(3):944-946. doi: 10.1093/jac/dkw479. PubMed PMID: 28007897.

Jans B, D Huang TD, Bauraing C, Berhin C, Bogaerts P, Deplano A, Denis O, Catry B, Glupczynski Y (2015). Infection due to travel-related carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, a largely underestimated phenomenon in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2015 Jun;70(3):181-7.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81.

Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, Deb M (2016). Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC Microbiol.* 2016 Jul 8;16(1):138.

Mugnier PD, Poirel L, Naas T (2010). Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 35–40.

Muylaert A, Mainil JG (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques: les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156, 109- 123.

Nordmann P, Dortet L and Poirel L (2012). Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*, May 2012, Vol. 18, No. 5

Otter JA, Dyakova E, Bisnauthsing KN, Querol-Rubiera A, Patel A, Ahanonu C, Tosas Auguste O, Edgeworth JD, Goldenberg SD (2016). Universal hospital admission screening for carbapenemase-producing organisms in a low-prevalence setting. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Aug 11. pii: dkw309. [Epub ahead of print]

Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov;55(11):4943-60.

Poole K, George R, Decraene V, Shankar K, Cawthorne J, Savage N, Welfare W, Dodgson A (2016). Active case finding for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. *J Hosp Infect.* 2016 Oct;94(2):125-9. doi: 10.1016/j.jhin.2016.06.019. Epub 2016 Jun 29.

Poirel L, Berçot B, Milleman Y, Bonnin RA, Pannaux G, Nordmann P (2012). Carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Cattle, France. *Emerg Infect Dis.* 2012 Mar;18(3):523-5

Quinteira S, Ferreira H, Peixe L (2005). First isolation of blaVIM-2 in an environmental isolate of *Pseudomonas pseudoalcaligenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):2140-1.

Quinteira S, Peixe L (2006). Multiniche screening reveals the clinically relevant metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* far from the hospital setting: an ongoing dispersion process? *Appl Environ Microbiol*. 2006 May;72(5):3743-5.

Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A, Kreienbrock L, Roesler U (2017). Prevalence of carbapenemase producing Enterobacteriaceae isolated from German pig-fattening farms during the years 2011–2013. *Vet Microbiol*. 2017 Feb;200:124-129.

Smet A, Boyen F, Pasmans F, Butaye P, Martens A, Nemec A, Deschaght P, Vaneechoutte M, Haesebrouck F (2012). OXA-23-producing *Acinetobacter* species from horses: a public health hazard? *J Antimicrob Chemother*. 2012 Dec;67(12):3009-10

Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, Bethe A, Pfeifer Y, Ewers C (2013). Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Dec;68(12):2802-8.

Szczepanowski R, Linke B, Krahn I, Gartemann KH, Gützkow T, Eichler W, Pühler A, Schlüter A (2009). Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*. 2009 Jul;155(Pt 7):2306-19.

Thaden JT, Lewis SS, Hazen KC, Huslage K, Fowler VG Jr, Moehring RW, Chen LF, Jones CD, Moore ZS, Sexton DJ, Anderson DJ (2014). Rising rates of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the southeastern United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Aug;35(8):978-83.

Vandael F, de Bakker E, Paepe D, Mosselmans L, Samoy Y, Verhoeven G, Van Ryssen B (2015). Postoperative infection with a multiresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Bernese mountain dog with a rupture of the cranial cruciate ligament. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2015, 84, 264-270.

van Hattem JM, Arcilla MS, Bootsma MC, van Genderen PJ, Goorhuis A, Grobusch MP, Molhoek N, Oude Lashof AM, Schultsz C, Stobberingh EE, Verbrugh HA, de Jong MD, Melles DC, Penders J (2016). Prolonged carriage and potential onward transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Dutch travelers. *Future Microbiol*. 2016 Jul;11:857-64.

Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, Perez F, Endimiani A, Bonomo RA (2016). Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan;29(1):1-27.

Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, Rosso F, Matta L, Luna C, Zurita J, Mejía-Villatoro C, Rodríguez-Noriega E, Seas C, Cortesía M, Guzmán-Suárez A, Guzmán-Blanco M (2016). Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Seven Latin American Countries. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0154092.

Wang Y, Zhang R, Li J, Wu Z, Yin W, Schwarz S, Tyrrell JM, Zheng Y, Wang S, Shen Z, Liu Z, Liu J, Lei L, Li M, Zhang Q, Wu C, Zhang Q, Wu Y, Walsh TR, Shen J (2017). Comprehensive resistome analysis reveals the prevalence of NDM and MCR-1 in Chinese poultry production. *Nat Microbiol.* 2017 Feb 6;2:16260. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.260.

Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, Johnson-Rollings AS, Jones DL, Lee NM, Otten W, Thomas CM, Williams AP (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2013 Feb;13(2):155-65.

Wetenschappelijk Comité van het FAVV. Advies 19-2013: Verantwoord gebruik van antibacteriële middelen bij groepsbehandeling van nutsdieren en het effect op resistentieselectie. http://www.favv-afsc.fgov.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2013/_documents/ADVIES19-2013_NL_DossierSciCom2012-10.pdf

Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C (2014). Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-*Enterobacteriaceae* from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 287–291

Zurfluh K, Hächler H, Nüesch-Inderbinnen M, Stephan R (2013). Characteristics of extended-spectrum β -lactamase- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* Isolates from rivers and lakes in Switzerland. *Appl Environ Microbiol.* 2013 May;79(9):3021-6.

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité van het FAVV

Het Wetenschappelijk Comité is een adviesorgaan van het Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) dat **onafhankelijk wetenschappelijk advies** verschaft met betrekking tot risicobeoordeling en risicobeheer in de voedselketen en dit op vraag van de gedelegeerd bestuurder van het FAVV, de Minister die bevoegd is voor de voedselveiligheid of op eigen initiatief. Het Wetenschappelijk Comité wordt administratief en wetenschappelijk ondersteund door de Stafdirectie voor Risicobeoordeling van het Agentschap.

Het Wetenschappelijk Comité bestaat uit 22 leden die benoemd zijn bij koninklijk besluit op basis van hun wetenschappelijke expertise in domeinen die te maken hebben met de veiligheid van de voedselketen. Het Wetenschappelijk Comité kan bij de voorbereiding van een advies beroep doen op externe deskundigen die geen lid zijn van het Wetenschappelijk Comité. Net als de leden van het Wetenschappelijk Comité dienen zij in staat te zijn om onafhankelijk en onpartijdig te kunnen werken. Om de onafhankelijkheid van de adviezen te waarborgen worden potentiële belangenconflicten transparant beheerd.

De adviezen zijn gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling van de vraagstelling. Zij vertolken het standpunt van het Wetenschappelijk Comité dat in consensus is genomen op basis van risicobeoordeling en de bestaande kennis over het onderwerp.

De adviezen van het Wetenschappelijk Comité kunnen **aanbevelingen** bevatten voor het controlebeleid van de voedselketen of voor de belanghebbende partijen. De opvolging van de aanbevelingen voor het beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de risicomangers.

Vragen over een advies kunnen gericht worden aan het secretariaat van het Wetenschappelijk Comité: Secretariaat.SciCom@favv.be.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

S. Bertrand, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau

Belangenconflict

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies.

Het Wetenschappelijk Comité wenst eveneens A. Geeraerd en J. Mahillon te bedanken voor de 'peer review' van het advies.

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité: J. Dewulf (verslaggever), L. Herman, H. Imberechts (tot 24/01/2017), P. Wattiau
Externe experts: B. Catry (WIV), J. Mainil (ULg), K. Dierick (WIV), Y. Glupczynski (UCL), H. Imberechts (vanaf 25/01/2017)
Dossierbeheerder: P. Depoorter (FAVV)

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door volgend lid van de administratie (als waarnemer):

K. Vermeersch (FAVV)

Wettelijk kader

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.