



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Adviesaanvraag Deskundigenberaad

00045/016/CiB/BBB/JvD/MM

Bilthoven, 8 september 2016

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

1 Inleiding

1.1 Algemene inleiding

Het RIVM is door de ministeries van Economische Zaken (EZ) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gevraagd om te adviseren over de effectiviteit van verschillende mogelijke maatregelen, of combinaties daarvan, ter preventie of beperking van verspreiding van carbapenemresistentie in geval van een uitbraak in de dierhouderij sector. In de aanvraag is verzocht om bij de beantwoording van de vragen over de maatregelen rekening te houden met drie verschillende typen scenario's van introductie en, indien relevant, de internationale context. Daarnaast is gevraagd welke wetenschappelijke kennis op dit gebied ontbreekt en hoe deze kennis ontwikkeld zou kunnen worden.

De vragen in de adviesaanvraag zijn, mede op verzoek van beide ministeries, voorgelegd aan een aantal nationale en internationale experts en besproken in het deskundigenberaad zoönosen d.d. 14 juli 2016. In dit document worden de antwoorden op de gestelde vragen beschreven en geduid. De bevindingen van de beoordeling door experts en die van het deskundigenberaad zoönosen zijn in de antwoorden verwerkt.

1.2 Inleiding op de aanvraag vanuit ministeries EZ en VWS

Wereldwijd vormt de toename van antibioticaresistentie een dreiging voor de volksgezondheid. Het is zorgwekkend dat artsen voor de behandeling van hun patiënten steeds vaker moeten uitwijken naar zogenaamde 'laatste redmiddelen' en dat zorginstellingen meer en meer worden geconfronteerd met uitbraken van resistente bacteriën. Carbapenems behoren tot die 'laatste redmiddelen'. Dat wil zeggen dat patiënten met infecties die worden veroorzaakt door een bacterie die carbapenemresistent is, zeer moeilijk of zelfs niet te behandelen zijn.

Carbapenemresistentie is in Nederland momenteel zeldzaam. Het beperkt zich tot enkele patiënten die in een Nederlands ziekenhuis terecht komen na een bezoek aan het buitenland. Wanneer deze bacterie zich in een Nederlands ziekenhuis verspreidt wordt dit over het algemeen snel opgemerkt en wordt de uitbraak succesvol bestreden. De gevolgen zijn tot nu toe dan ook beperkt gebleven en alleen in de gezondheidszorg zichtbaar geweest. Er zijn geen aanwijzingen dat carbapenemresistentie op dit moment voorkomt in de veehouderij.

Wanneer het dragerschap in Nederland toeneemt, groeit ook de kans op infecties met carbapenemresistente bacteriën in de Nederlandse bevolking. Als steeds meer kwetsbare mensen blootgesteld worden aan deze resistente bacteriën, neemt de kans op infecties die moeilijk te behandelen zijn toe, wat een grote bedreiging voor de volksgezondheid is. Dit kan uiteindelijk leiden tot meer sterfte. De dreiging is zodanig ernstig dat een goede voorbereiding essentieel is en dat introductie en

verspreiding van carbapenemresistentie zoveel mogelijk beperkt moet worden.

Daarom neemt de overheid maatregelen. De huidige maatregelen vinden plaats in de gezondheidszorg. Daar worden maatregelen getroffen om infecties en dragerschap van carbapenemresistentie zo vroeg mogelijk te ontdekken. Deze verstrekkende maatregelen zijn in juni 2015 opgenomen in de Nederlandse aanpak antibioticaresistentie.

Aanvullende vragen betreffende bestrijding CPE in de dierhouderij

Over de preventie en eventuele bestrijding van carbapenemresistentie (CPE) in de dierhouderij zijn meerdere adviezen uitgebracht.

- Gezondheidsraad 2011, Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen.
- EFSA scientific opinion on carbapenem resistance in food animal ecosystems van 5 december 2013
- RIVM advies "Preventie en bestrijding van carbapenemresistentie in Nederland" van 26 juni 2014
- Advies veterinaire deskundigengroep over de effectiviteit van de maatregelen in het RIVM advies "Preventie en bestrijding van carbapenemresistentie in Nederland" van 15 maart 2015
- Gezondheidsraad 2015, Een update van het advies Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen van 16 december 2015.

Doel van de preventie en bestrijding van CPE in de veehouderij is om te voorkomen dat CPE zich in Nederland en in de Nederlandse dierhouderij gaat vestigen en zo een reservoir kan gaan vormen van waaruit ook een besmetting van mensen kan plaatsvinden. Uiteindelijk willen we zoveel mogelijk voorkomen dat de Nederlandse bevolking ook wordt blootgesteld aan CPE afkomstig uit de dierhouderij (uiteraard naast alle andere bronnen, zoals oppervlaktewater en buitenlandse ziekenhuizen). De humane blootstelling aan CPE via gezelschapdieren is hierbij een extra aandachtspunt.

In de bovengenoemde adviezen wordt een aantal mogelijke risicomanagement maatregelen weergegeven. Deze geven richting aan de te nemen maatregelen. In Europa is CPE in de dierhouderij sporadisch aangetoond en de kennis over de verspreiding en dus ook de effectiviteit van maatregelen, is zeer summier. Elke voorstelbare aanpak is omgeven door grote onzekerheden. Om een goede afweging te kunnen maken bij de keuze van maatregelen bestaat de behoefte aan een deskundige inschatting van de mate waarin elke voorgestelde maatregel bijdraagt aan de vermindering van het risico op vestiging en verspreiding. Het gaat om verspreiding van CPE tussen dieren, tussen veehouderijbedrijven en van dieren naar de mens via alle relevant geachte blootstellingsroutes. Het is van belang de effectiviteit in te schatten tegen de achtergrond van een internationale context van open grenzen voor mensen, dieren en dierlijke producten. Tevens is de invloed van de wijze van aanpak in ons omringende landen op de effectiviteit van onze eventuele nationale aanpak van belang.

1.3 Enkele algemene opmerkingen bij de beantwoording

Voordat ingegaan wordt op de beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag, volgen hier eerst een aantal algemene opmerkingen:

Bij de beantwoording van onderstaande vragen gaan wij ervan uit dat met carbapenemase-producerende bacteriën wordt bedoeld:

- Bacteriën met carbapenemases die op een plasmide liggen en overdraagbaar zijn tussen dieren en mensen (anders gezegd, we beperken ons hier tot plasmide gemedieerde resistentie);
- humane pathogene stammen die in dieren gevonden worden;

Non-fermenters (e.g. Acinetobacter of Pseudomonas) met chromosomale genen met carbapenemase activiteit (OXA) worden niet meegenomen.

In het vervolg van dit adviesstuk gebruiken we de term CPE (Carbapenemresistente Enterbacteriaceae).

In dit advies verstaan we onder dierhouderij: landbouwhuisdieren en paarden.

Bij de beantwoording van vragen over maatregelen (paragrafen 2.3 en verder) gaan wij er van uit dat met dragers dieren worden bedoeld en niet mensen.

Risico's op CPE verspreiding met betrekking tot gezelschapsdieren zullen apart worden besproken in paragraaf 2.8

Naast de in de aanvraag genoemde adviezen (zie paragraaf 1.2) is het nuttig om ook het onderzoeksdraaiboek carbapenemresistentie, dat in opdracht van EZ is opgesteld door een groep deskundigen¹, mee te nemen in het bepalen van maatregelen. In dit draaiboek wordt uitgebreid op de verschillende scenario's ingegaan.

¹ Immuno Valley, CPE Research plan, final concept d.d. 22 juni 2016.

2 Beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag.

In dit hoofdstuk worden de verschillende vragen uit de adviesaanvraag beantwoord.

2.1 Vraag

Onderschrijft u ondergenoemde drie uitgangssituaties als de meest waarschijnlijke? Zo niet, welke waarschijnlijke aanvangssituaties mist u? Welke gegevens zijn nodig om te bepalen welke situatie zich voordoet?

Toelichting

Zodra CPE in een veehouderijbedrijf is vastgesteld is het belangrijk om te weten of er meer bedrijven in de omgeving, bedrijven buiten de omgeving of contactbedrijven eveneens besmet zijn. De volgende scenario's kunnen worden onderscheiden.

Scenariotype

- 1) De besmetting is een *incident*. Er is sprake van één of hooguit enkele besmette bedrijven.
- 2) De verspreiding is *beperkt*. De verspreiding is voorbij het stadium van een of enkele bedrijven, maar omvat nog een beperkt aantal bedrijven (hooguit enige tientallen), binnen een goed omschreven regio, productieketen of ander netwerk (duidelijk cluster van beperkte omvang)
- 3) De verspreiding is *vergevorderd*, het betreft verspreiding in een groot geografisch gebied, betreft verschillende veehouderijsectoren en productieketens.

Beantwoording

Ja, wij onderschrijven dat dit de meest waarschijnlijke uitgangssituaties zijn van introductie van CPE in de dierhouderij. Scenario 1 is tot nu toe het enige scenario dat in de literatuur beschreven is buiten Nederland. We stellen voor om nog een vierde scenario toe te voegen: "nog geen enkele introductie". Dit scenario is belangrijk om preventieve maatregelen te beschrijven om introductie te voorkomen, ook vanuit gezelschapsdieren, mensen en voedsel.

Het is belangrijk om te bedenken dat de (productie)keten van dieren en dierlijke producten per diersoort verschillend is. Daardoor zal een kwantitatieve risicobeoordeling per diersoort en productietype (all-in all-out systeem of niet, mestbedrijf, fokbedrijf, vermeerderingsbedrijf of manege) noodzakelijk zijn.

Wat betreft de beschikbaarheid van gegevens merken we op dat de NVWA elk jaar nagaat in welke specifieke monsternamen projecten screening naar CPE zinvol is. De NVWA doet bijvoorbeeld onderzoek naar CPE in verse import kruiden en import kweekvis, door selectief kweken. Specifieke monitoring in vers vlees wordt op dit moment nog niet zinvol

geacht. Er wordt wel onderzoek gedaan naar ESBL² in vlees en verdachte isolaten worden o.a. getest op een carbapenem antibioticum. Uit buitenlandse bevindingen blijkt dat verminderde gevoeligheid tegen carbapenems altijd in combinatie lijkt op te treden met ESBL genen, zodat we carbapenemase screening van vlees op dit moment niet zinnig achten.

In Zweden worden jaarlijks 300 monsters per diersoort en vleestype gescreend op CPE, alternerend tussen zoogdieren (varkens- en koeienvlees) en gevogelte (kippen- en kalkoenenvlees).

2.2 Vraag

Kunt u voor elk van bovenstaande scenario's aangeven in welke mate onderstaande maatregelen naar verwachting bijdragen aan het beperken van de verspreiding van CPE? (aangeven op schaal 0-10, waarbij 0= geen bijdrage en 10= eliminatie CPE).

Beantwoording

Een schaal van 1-10 suggereert een te grote nauwkeurigheid. Omdat de meeste scenario's nog niet zijn beschreven en omdat er vaak specifieke maatregelen per diersoort/productiesysteem gelden, kunnen we deze nauwkeurigheid niet waarmaken. Wij kiezen er daarom voor om bij de beantwoording drie categorieën te hanteren, te weten:

- niet effectief;
- enigszins effectief;
- effectief.

Het is belangrijk om op te merken dat er op dit moment geen wettelijk kader is waarbinnen maatregelen kunnen worden uitgevoerd. Er geldt ook geen aangifteplicht.

Daarnaast is van belang te melden dat, ongeacht welk scenario zich voordoet, bronopsporing wenselijk is om de meest effectieve maatregelen vast te stellen. Wel moet daarbij als kanttekening worden geplaatst dat bronopsporing in het geval van een vergevorderde verspreiding complex is en daardoor praktisch minder gemakkelijk uitvoerbaar.

2.3 Vraag

Kunt u ook aangeven onder welke voorwaarden die maatregelen effectief zijn?

Toelichting bij de vraag

Bij beantwoording van deze vraag is van belang zo goed mogelijk te onderbouwen wat het effect ervan zal zijn op het verminderen van het vestigings- en verspreidingsrisico van carbapenemresistentie en daarnaast ook aan te geven wanneer bepaalde maatregelen niet meer

² Extended-Spectrum Beta Lactamase

effectief zijn, bijvoorbeeld in geval de verspreiding ver gevorderd is (zie bovenstaande situaties). Bij deze maatregelen moet waar nodig onderscheid worden gemaakt tussen all-in-all-out bedrijven en bedrijven met een continue dierstroom. Naast CPE verspreiding via de voedselketen zijn ook de andere transmissieroutes naar de mens (bijvoorbeeld direct contact, milieu) en Arbo-veiligheid, aspecten die meegewogen moeten worden.

Beantwoording

Hieronder wordt een tiental maatregelen, vooral gericht op het primaire bedrijf, besproken. In Bijlage 1 zijn de maatregelen per type scenario samengevat.

1) Isolatie van de drager(s).

Of dit praktisch uitvoerbaar is en of dit effectief is hangt af van de situatie en het soort bedrijf. Het isoleren van dragers zal zeer effectief kunnen zijn als het gaat om individueel gehuisveste dieren. Als er al verspreiding op grote schaal binnen een bedrijf heeft plaatsgevonden, is het isoleren van dragers niet of enigszins effectief en moet het hele bedrijf (te beschouwen als een epidemiologische eenheid) als besmet worden beschouwd. We gaan er daarom vanuit dat als er 1 positief dier in groepshuisvesting (zoals rundvee, varkens en pluimvee) wordt aangetroffen, het hele koppel besmet is en als zodanig behandeld moet worden.

Voor paarden is het in principe wel mogelijk individueel maatregelen te treffen, dus ook isolatie (afhankelijk van de situatie).

2) Blokkeren/isoleren van besmette bedrijven.

Het blokkeren of isoleren van besmette bedrijven zal effectief zijn om verdere verspreiding naar andere bedrijven te voorkomen.

Isolatie is nodig voor tracing, monsternamen en bronopsporing. Voor dat doel kan isolatie van het besmette bedrijf van beperkte duur zijn (naar schatting een dag of 10) en de mogelijkheid geven om de aard en mate van het probleem in kaart te brengen door gerichte monsternamen in het bedrijf, ketens en contactstructuren. De omvang van de besmetting bepaalt vervolgens de aard van de te nemen vervolgmaatregelen. De bron en verspreiding van de besmetting kan alleen op deze manier goed in kaart worden gebracht. Als er al op grotere schaal verspreiding heeft plaatsgevonden, heeft verdere isolatie minder effect, alhoewel het nog steeds verdere verspreiding kan verminderen.

Een verplaatsingsverbod heeft tot doel de verspreiding naar andere veehouderijbedrijven te voorkomen en/of een gecontroleerde slacht mogelijk te maken. Een verplaatsingsverbod wordt in het algemeen zinvol geacht (effectief) indien op een bedrijf nog besmette dieren aanwezig zijn. Niet altijd zijn er na een CPE bevinding nog besmette dieren in veehouderijbedrijven te verwachten, zoals na een CPE detectie in de slachtlijn bij dieren afkomstig van een bedrijf met een all-in all-out systeem. Het isoleren of blokkeren van het bedrijf moet in combinatie

met andere maatregelen, zoals hygiëne maatregelen en het handhaven van strikt antibiotica beleid, worden uitgevoerd om verdere verspreiding te voorkomen.

We merken op dat een (eenmalige) negatieve testuitslag van CPE-screening als niet betrouwbaar wordt beschouwd, omdat op grond van een eenmalige negatieve testuitslag niet alle dragers worden opgespoord en er na het isoleren van dragers toch verdere verspreiding plaats kan vinden. Het is daarom belangrijk om na te denken over quarantaine maatregelen van alle dieren op het bedrijf totdat met zekerheid gezegd kan worden dat er geen sprake meer is van dragerschap.

3) a. Doden en destructie van besmette kuddes/koppels dieren

Doden en destructie van dieren zijn effectieve maatregelen, maar worden gezien als een uiterste maatregel. Dit zou alleen zinvol zou kunnen zijn als een uitgebreide besmetting wordt gevonden op een enkel bedrijf met een gemakkelijk spreidende bacteriestam, welke resistentie via een plasmide overdraagt. Vanuit het oogpunt volksgezondheid is dit de veiligste weg. Slachten en verwerken van producten is uit economisch oogpunt een beter alternatief. De economische gevolgen en gevolgen m.b.t. volksgezondheid zullen zorgvuldig gewogen moeten worden.

Doden en destructie moet in combinatie met andere maatregelen, zoals hygiëne en desinfectie maatregelen, worden uitgevoerd om verdere verspreiding te voorkomen. Na leegstand en herhaald aantonen dat de organismen niet meer worden aangetroffen kan aan herbevolken worden gedacht. Daarnaast kan er sprake zijn van dragerschap van de veehouder en/of zijn gezin, werknemers en dierenartsen, en moet vermeden worden dat via hen opnieuw een besmetting optreedt.

De effectiviteit van deze maatregel wordt sterk bepaald door tijdige meldingen van CPE episodes (early warning) en dat hangt samen met een adequate early warning methode, een wettelijk kader en een compensatieregeling.

3) b. Doden en gekanaliseerd slachten.

Gekanaliseerd slachten inclusief verwerking van dierlijke producten waarbij bacteriën worden gedood (bijvoorbeeld door verhitting), is effectief, mits onder dezelfde randvoorwaarden als onder a genoemd.

4) *Verbranden, vergisten, composteren en opslag van mest (aanvullende vraag: hoelang kunnen restanten mest op het land of in de mestkelder nog een bron blijven van hernieuwde infectie en welke condities spelen daarbij een rol?)*

Verbranden van mest zal effectief zijn, maar de haalbaarheid van deze maatregel verschilt per diersoort.

Over de effectiviteit van andere soorten verwerking en opslag van mest is weinig bekend.

Het is ook niet bekend hoe groot de reductie in kiemgetal zou moeten zijn om verdere verspreiding te voorkomen. RIVM voert in opdracht van VWS en in samenwerking met de WUR op dit moment onderzoek uit naar het voorkomen en de omvang van ABR (inclusief CPE) in mest en de verandering daarin door opslag, transport, verwerking (onder andere verbranding en covergisting) en gebruik (onder andere uitrijden) van mest. Het RIVM stelt voor om beantwoording van deze vragen en de bijbehorende advisering op te pakken in een interdepartementale werkgroep van VWS, EZ en I&M die het onderzoek naar het voorkomen van resistente bacteriën in mest en het milieu coördineert.

Een onderzoek naar het afdoden van ESBL-producerende *E. coli* in pluimveemest in composterings- en vergistingsinstallaties in Nederland liet zien dat dit een effectieve methode is. Het is te verwachten dat CPE zich vergelijkbaar gedragen als ESBL-*E. coli*, met andere woorden ook voor CPE lijkt deze methode effectief.

5) *Leegstand van een bedrijf na R&O (en voor hoelang?)*

Het is onbekend hoe lang CPE kan overleven op de verschillende soorten bedrijven en dus is het ook onbekend hoe lang leegstand zou moeten duren om van een besmetting af te komen. Het is wel van belang dat stallen eerst gereinigd en gedesinfecteerd worden. Een aandachtspunt vormen bedrijven met weidegang en/of vrije uitloop van dieren. Grasland is namelijk niet te reinigen en te desinfecteren en CPE kunnen naar verwachting lang in het milieu overleven (weken tot maanden, afhankelijk van de omstandigheden). Een ander aandachtspunt vormen mestkelders: het is meestal niet mogelijk om de kelders helemaal leeg te krijgen en daardoor is R&O hiervan enigszins effectief. Daardoor is het moeilijk aan te geven hoe effectief verplichte leegstand is. Mogelijk komt hier meer duidelijkheid over als de uitkomsten van het bij vraag 4 genoemde RIVM-onderzoeksproject bekend zijn.

6) *Het weren van de veehouder, zijn gezin en medewerkers van andere bedrijven.*

Dit kan effectief zijn als deze mensen positief voor CPE zijn bevonden. In ieder geval moet zo veel mogelijk worden voorkomen dat zij het bedrijfsterrein betreden of in de stallen komen. In het geval dat dit toch nodig is, moeten deze personen de bestaande hygiëneprotocollen naleven zoals beschreven in het antwoord op vraag 7.

Indien deze mensen in contact komen met de gezondheidszorg, dienen de richtlijnen nageleefd te worden zoals beschreven in het draaiboek

BRMO, dat momenteel in ontwikkeling is. In dat draaiboek wordt ook meegenomen dat dragers beter geen stallen van andere bedrijven kunnen bezoeken³.

7) Hygiëneprotocol voor erfbetreders. (Welke elementen moet zo'n protocol bevatten?)

Naleven van bestaande hygiëneprotocolen is belangrijk voor een effectieve bestrijding. Hoewel er een verschil is van erfbetreders die alleen op het terrein van het bedrijf komen en erfbetreders die in de stallen met besmette dieren moeten zijn, gelden de hygiëne protocollen in principe voor allen. Het betreden van de stallen moet zo veel mogelijk worden voorkomen op een besmet bedrijf, maar bijvoorbeeld dierenartsen en medewerkers van de NVWA zullen, indien nodig, wel toegang tot de stallen moeten hebben. Zij moeten beschermende kleding en laarzen van het bedrijf moeten dragen en handen goed moeten wassen en desinfecteren voor en na toegang. Andere erfbetreders moeten overschoenen dragen en handen wassen voor en na een bezoek aan het bedrijf, wil de maatregel voldoende effectief zijn.

8) Ongediertecontrole (knaagdieren, insecten).

Knaagdieren, zoals ratten, en insecten kunnen bijdragen aan de verspreiding van resistente bacteriën, dus ook aan CPE. Bestrijding van ongedierte op een besmet bedrijf is dus van belang om verdere verspreiding tegen te gaan en moet worden uitgevoerd door een professioneel bedrijf. Ook moet voorkomen worden dat ongedierte zich verspreidt naar andere bedrijven/terreinen. Ook al is de relatieve bijdrage van ongedierte aan verspreiding van resistente bacteriën niet bekend, er zijn wel aanwijzingen dat insecten en knaagdieren een rol spelen en ongediertebestrijding past daarom goed in het totale maatregelenpakket.

9) Maatregelen om transmissie naar de mens te voorkomen via andere routes dan via voedsel.

Er zijn verschillende mogelijke transmissieroutes: Contact met mensen en contact met dieren, besmet voedsel en het milieu. De bijdrage van de afzonderlijke routes is onbekend, maar contact met dieren is een bekende risicofactor voor andere resistente bacteriën. Het algemene advies is daarom dat iedereen altijd persoonlijke hygiëne in acht neemt.

Contact met besmette dieren moet zoveel mogelijk vermeden worden. Indien dit niet kan, moeten hygiëne maatregelen in acht worden genomen (zie vraag 7), zoals handen wassen en eventueel desinfecteren na contact met (mogelijk) besmette dieren, het dragen van beschermende kleding, et cetera.

³ Voor slachthuismedewerkers die met eventueel besmette producten werken geldt dit niet, aangezien er in het slachthuis geen vermeerderingsfase is.

Wat betreft contact via het milieu: In theorie kan gedacht worden aan maatregelen om te voorkomen dat CPE in het oppervlaktewater terecht komt, een verbod op zwemmen in besmet oppervlaktewater, het vermijden van gebruik van besmet water voor beregenen van groente en fruit en het voorkomen van overstort van ongezuiverd water. De ernst en impact van blootstelling aan CPE via contact met 'besmet' oppervlaktewater zijn echter niet bekend. Het RIVM voert op dit moment, i.s.m. de WUR (zie ook 4), onderzoek uit naar het voorkomen en de omvang van ABR (inclusief CPE) in het milieu. Het RIVM stelt voor om beantwoording van vragen over de maatregelen, inclusief noodzaak, ter voorkoming van blootstelling via het milieu op te pakken in de interdepartementale werkgroep van VWS, EZ en I&M die het onderzoek naar het voorkomen van resistente bacteriën in het milieu coördineert.

Verspreiding via het milieu door de lucht zal naar verwachting slechts over kleine afstanden (max. 500m) plaats vinden.

10) Maatregelen op het gebied van voedsel:

- *hittebehandeling van vlees en dierlijke producten*
- *andere vormen van decontaminatie van voedsel, met name m.b.v. PAA*
- *recall van levensmiddelen*
- *overige maatregelen m.b.t. voedsel*

De meest effectieve manier om de humane blootstelling aan CPE via voedsel te verminderen is om besmette dieren (of dieren van besmette boerderijen) niet tot voedsel voor humane consumptie te bestemmen en al het rauwe vlees dat van deze dieren al op de markt is gebracht te recallen.

Alternatief is om het vlees een behandeling te geven die het gevaar tot een aanvaardbaar niveau reduceert. Aangezien er geen dosis-respons gegevens zijn voor CPE, is het ook niet bekend hoe groot de kiemreductie zou moeten zijn om elk risico voor de consument te voorkomen. Decontaminatie van karkassen in de slachtfase is mogelijk met een hitte/stoom behandeling, onbekend is of dit resulteert in een CPE reductie tot aanvaardbaar niveau. Daarbij leidt deze maatregel niet voor elke diersoort tot een nog verkoopbaar/consumeerbaar product. Over de effectiviteit van desinfectie met chloor, peroxyazijnzuur of bestraling is nog veel onbekend. Chemische behandeling van karkassen is niet toegestaan in het kader van EU wetgeving (met uitzondering van melkzuur behandeling van rundkarkassen).

Aangezien advies aan de consument om vlees (extra) goed te verhitten naar verwachting niet of weinig effectief is, omdat men dit niet altijd zal opvolgen, is verwerken van het vlees van besmette dieren tot verhitte vleesproducten in een daarvoor erkende inrichting een beter alternatief. Dit voorkomt tevens blootstelling van de consument via de indirecte route van kruisbesmetting.

Bestralen zou eventueel effectief kunnen zijn, momenteel is daar in de EU weinig draagvlak voor. Bestralen van voedsel is in zeer beperkte mate toegestaan in de EU.

2.4 Vraag

Zijn er maatregelpakketten (één of meerdere van bovengenoemde maatregelen) die, eventueel in samenhang met andere maatregelen, de verspreiding van CPE uitdoven?

Toelichting

Naast de in paragraaf 2.3 besproken maatregelen, die vooral gericht zijn op het primaire bedrijf, kunnen er mogelijk ook andere maatregelen – of combinaties van maatregelen – worden getroffen bij het primaire bedrijf of verderop in de keten, om verdere verspreiding te voorkomen.

Beantwoording

Veel maatregelen zijn vooral in combinatie effectief, zoals leegstand en gericht meten na afvoer van dieren of isolatie van een bedrijf en goede hygiëne. Dit zal per diersoort en per scenario nader uitgewerkt moeten worden, waarbij aandacht nodig is voor de ketenstructuur (bronopsporing, antibioticumgebruik, infectiecontrolemaatregelen binnen bedrijven, et cetera).

2.5 Vraag

Welke maatregelen zijn alleen of vooral effectief indien andere landen waarmee Nederland uitwisseling heeft van mensen, dieren, dierlijke producten, oppervlaktewater, wind et cetera, deze maatregel eveneens en in dezelfde mate nemen? In welke mate neemt de effectiviteit af als:

- a. deze maatregel voor een deel wordt toegepast?
- b. deze maatregel niet wordt toegepast?

Beantwoording

Dit hangt er van af of er een uitbraaksituatie is, waarbij ook in andere landen besmette bedrijven en/of besmette producten aanwezig zijn.

Bij een incidentele bevinding alleen in Nederland (scenariotype 1), waarbij er geen aanwijzingen zijn dat er besmette dieren of producten van het besmette bedrijf zijn geëxporteerd, zullen maatregelen alleen in Nederland voldoende effectief zijn voor de bestrijding. Dat is ook zo in het geval er geen aanwijzingen worden gevonden dat er (nog steeds) aanvoer van besmette dieren of producten uit het buitenland plaats vindt – bijvoorbeeld na een eenmalige introductie vanuit het buitenland in het verleden of een uitbraak door onbekende oorzaak, waarbij geen relatie met het buitenland wordt gevonden.

Mochten er aanwijzingen zijn dat er besmette dieren, producten of mensen naar het buitenland zijn getransporteerd, dan zijn ook maatregelen in andere landen dan Nederland nodig. Hetzelfde geldt als de uitbraak wordt veroorzaakt door dieren, producten of mensen die uit het buitenland komen (insleep) en als de aanvoer hiervan nog steeds plaats vindt. We hebben dan te maken met scenariotype 2 of 3. Bij scenariotype 2 zal per geval bepaald moet worden of en wanneer omringende landen moeten worden ingelicht als er in Nederland iets speelt. Bij scenario 3 is het bijna niet denkbaar dat omringende landen geen besmetting hebben omdat er dan sprake is van een endemische situatie.

Ook als er verspreiding vanuit het milieu heeft plaatsgevonden en er sterke aanwijzingen zijn dat de bron van de besmetting in het buitenland ligt, dan is onderzoek en eventueel het nemen van maatregelen in het buitenland nodig.

In algemene zin is het wenselijk een risicobeoordeling uit te voeren om meer inzicht te verkrijgen in de internationale ketenstructuren en dierverplaatsingen van landbouwhuisdieren⁴. Op basis daarvan kan gerichter worden bepaald waar de grootste risico's voor insleep van CPE liggen en welke maatregelen effectief zijn om de Nederlandse dierhouderij tegen insleep te kunnen beschermen. Daarnaast kan zo'n risicobeoordeling worden gebruikt om in internationaal verband te bepalen welke (set van) maatregelen effectief zijn en welke afspraken daarover moeten worden gemaakt.

Een internationale meldingsplicht zou kunnen helpen om de dreiging van CPE verspreiding beter en sneller in kaart te kunnen brengen en daar in internationaal verband afspraken over te maken.

2.6 Vraag

Zijn er andere maatregelen die kunnen bijdragen aan het beperken van de vestiging en verspreiding van CPE?

Beantwoording

Ja, de volgende maatregelen kunnen daar aan bijdragen:

- Behalve ongedierte (zoals genoemd bij vraag 8) kunnen ook andere dieren, zoals honden, katten (en in theorie ook wilde dieren) CPE bij zich dragen en verder verspreiden, bijvoorbeeld op of tussen bedrijven. Maatregelen om dit te voorkomen zijn ook van belang.
- Behalve het weren van besmette veehouders en hun gezinsleden op andere bedrijven (vraag 6) is het van belang om voorzorgsmaatregelen te nemen als deze mensen een ziekenhuis of andere zorginstelling bezoeken.

⁴ Ter illustratie enkele voorbeelden: Het is bekend dat ESBLs zijn geïntroduceerd vanuit het VK door besmette grootouderdieren. In Zweden worden deze import dieren gescreend op ESBLs en carbapenemresistentie. CPE is daar meldingsplichtig.

2.7

Vraag

Mogelijk is er op dit moment te weinig wetenschappelijke kennis om alle vragen te beantwoorden. Graag vernemen wij welke kennis ontbreekt en hoe wij deze kennis kunnen ontwikkelen?

Beantwoording

Omdat er nog geen ervaring is met een uitbraak met CPE in Nederland, ontbreekt op dit moment veel kennis. Er is echter wel ervaring opgedaan met andere resistente bacteriën of met andere besmettelijke veeziekten en deze kennis is gedeeltelijk te extrapoleren naar CPE. Voor een volledig overzicht van de CPE kennisvragen verwijzen wij naar het CPE research plan, opgesteld door een aantal kennisinstellingen in Nederland (zie paragraaf 1.3). Dit plan is recent aan het ministerie van EZ aangeboden.

Kennishiaten

- De betrouwbaarheid van een eenmalige negatieve testuitslag voor CPE is niet bekend. Dit is van belang om dragers, ook die maar weinig bacteriën uitscheiden, op te sporen. Sensitiviteit en specificiteit van testen en standaardisatie daarvan is cruciaal.
- Ook over de effectiviteit van verschillende soorten mestverwerking en decontaminatie van voedsel zijn veel kennishiaten. Zowel mestverwerking als decontaminatie van voedsel worden belangrijk aspecten als dergelijke organismen in de veehouderij worden gevonden. Verhogen van inzicht in deze risico's is van groot belang.
- Een gerichte kwantitatieve risicobeoordeling per diersoort (kippen, varkens, rundvee, paarden) op introductie, transmissieroutes, insleep, kans op verspreiding, et cetera via de hele keten verschaft beter inzicht in wat er nodig is aan maatregelen inclusief aspecten zoals proportionaliteit. Op basis van deze risicobeoordeling kunnen nut en noodzaak van een eventueel early warning systeem (waarbij meer monsters worden getest en ook hoger in de keten, namelijk ook bij fokdieren) voor vroegtijdige opsporing van CPE, worden bepaald. In de risicobeoordeling zal de internationale component aandacht moeten krijgen, d.w.z. import van dieren uit 'besmette' landen zoals grootouderdieren (kip, kalkoen), fokvarkens (indien geïmporteerd), vleeskalveren uit Duitsland en oostelijker gebieden en sportpaarden.
- Het is wenselijk om een database met moleculaire data van CPE stammen vanuit dier en humaan op te zetten. Dit betreft gegevens m.b.t. bacterie, plasmide, gen, gastheer, bij voorkeur op Europees niveau, of met uitwisseling van data op Europees niveau.
- Er is behoefte aan onderzoek naar co-selectie van antibiotica buiten carbapenems op carbapenemresistentie.

- Met betrekking tot dragerschap is onbekend:
 - dosis-respons relatie, dat wil zeggen de hoeveelheid bacteriën die een mens of dier binnen moet krijgen om drager te worden.
 - Hoe lang mensen en dieren drager blijven van een CPE en weer vrij kunnen worden van CPE. Longitudinale studies bij mensen waarbij CPE is aangetroffen zou hier meer informatie over kunnen opleveren.
 - Hoeveel dragers daadwerkelijk ziek worden, en welke factoren bepalen dat dragerschap overgaat in infectie.
- Continuering van lopende onderzoeken en gegevensverzameling, eventueel aangevuld met nieuw onderzoek, is essentieel om deze onzekerheden te verminderen.

2.8 Toelichting gezelschapsdieren

Omdat gezelschapsdieren soms langdurig met antibiotica worden behandeld (onder meer, maar niet uitsluitend bij chronische huidaandoeningen) en juist deze veel behandelde dieren relatief frequent een gezelschapsdierenkliniek bezoeken, leidt dit scenario tot een niet te onderschatten risico voor selectie en verspreiding van CPE via gezelschapsdieren. De initiële bron van de CPE zal overigens meest waarschijnlijk ook de mens zijn die vaak in zeer nauw contact met hun huisdier leven. Het is in Nederland niet toegestaan gezelschapsdieren met carbapenems te behandelen. In Duitsland bleek een gezelschapsdierenkliniek over langere tijd de bron van CPE besmetting voor de bezoekende dieren. Op deze manier kan CPE in gezelschapsdieren circuleren en weer een bron vormen voor de mens. Een CPE surveillance bij gezelschapsdieren zou meer inzicht hierin geven.

Bijlage 1: Overzicht effectiviteit maatregelen per type scenario

Maatregelen	Scenario		
	Incident	Beperkte verspreiding	Vergevorderde verspreiding
Isolatie van drager(s)	Alleen effectief in geval van individueel gehuisveste dieren (paarden, gezelschapsdieren)	Alleen effectief in geval van individueel gehuisveste dieren (paarden, gezelschapsdieren)	Niet effectief ('te laat')
Blokkeren/isoleren van besmette bedrijven	Effectief	Effectief	Niet effectief ('te laat')
Doden en destructie besmette kuddes/koppels dieren	Effectief	Effectief	Niet effectief ('te laat')
Doden en gekanaliseerd slachten	Effectief	Effectief	Niet effectief ('te laat')
Verbranden, vergisten, composteren en opslag van mest	Verbranden zal effectief zijn, maar er zijn nog veel kennishiaten m.b.t. de effectiviteit van andere soorten verwerking en opslag van mest. Het is ook onbekend hoe groot de reductie in kiemgetal zou moeten zijn om verdere verspreiding te voorkomen. Er ligt een kennisvraag van VWS over dit onderwerp: het RIVM voert i.s.m. WUR onderzoek uit.		
Duur leegstand van een bedrijf na R&O	Het is onbekend hoe lang CPE kan overleven op de verschillende soorten bedrijven en dus is het ook onbekend hoe lang leegstand zou moeten duren. Het is wel van belang dat stallen eerst gereinigd en gedesinfecteerd worden. Een aandachtspunt zijn bedrijven met weidegang en/of vrije uitloop van dieren: grasland is niet te reinigen en te desinfecteren, CPE kunnen naar verwachting lang in het milieu overleven (weken tot maanden, afhankelijk van de omstandigheden). Een ander aandachtspunt zijn mestkelders: het is meestal niet mogelijk om de kelders helemaal leeg te krijgen en daardoor is R&O hiervan niet effectief.		
Weren veehouder, gezin en medewerkers andere bedrijven	Alleen te overwegen als mensen drager zijn, goede persoonlijke hygiëne zal ook effectief zijn	Alleen te overwegen als mensen drager zijn, goede persoonlijke hygiëne zal ook effectief zijn	Niet effectief ('te laat'). Goede persoonlijke hygiëne van dragers blijft belangrijk.
Hygiëneprotocol erfbetreders	Contact met besmette dieren voorkomen; indien dit onmogelijk is: algemene hygiëne maatregelen volgens bestaande protocollen voor besmettelijke veeziekten, zoals beschermende kleding, laarzen zonder profiel van het bedrijf, desinfectie van handen et cetera.		
Ongediertecontrolle	Effectief indien uitgevoerd door professioneel bedrijf met doelstelling verdere verspreiding te voorkomen		

<p>Voorkomen transmissie naar de mens</p>	<p>Mogelijke transmissieroutes: contact met besmette mensen en dieren, besmet voedsel en het milieu. Het relatieve belang van de verschillende routes is onbekend, maar contact met dieren is een bekende risicofactor voor andere resistente bacteriën.</p> <p>Contact met besmette dieren moet zoveel mogelijk vermeden worden. Indien dit niet kan, moeten hygiëne maatregelen in acht worden genomen, zoals: handen wassen en evt. desinfecteren na contact met (mogelijk) besmette dieren, het dragen van beschermende kleding etc.</p> <p>Voor voedsel (zie ook hierna): mensen kan worden gevraagd vlees goed door te bakken en groente en fruit te schillen of te verhitten en goede keuken hygiëne in acht te nemen, maar dit zal naar verwachting niet effectief zijn.</p> <p>M.b.t. milieu: te denken valt aan maatregelen om te voorkomen dat CPE in het oppervlaktewater terecht komt, het verbod op zwemmen in besmet oppervlaktewater, groente en fruit niet beregenen met besmet water, voorkomen van overstort van ongezuiverd water. Verspreiding via het milieu door de lucht zal naar verwachting slechts over kleine afstanden (max. 500m) plaats vinden, mogelijke maatregelen zijn deugdelijke luchtwassers op bedrijven.</p>
<p>Maatregelen o.g.v. voedsel</p>	<p>Verhitting/sterilisatie van voedsel is zeer effectief mits voldoende lang wordt verhit bij hoge temperatuur. Over de effectiviteit van desinfectie met chloor, peroxyazijnzuur of bestraling is nog veel onbekend. Aangezien er geen dosis-respons gegevens zijn voor CPE, is het ook niet bekend hoe groot de kiemreductie zou moeten zijn om elk risico voor de consument te voorkomen.</p>
<p>Samenhang</p>	<p>Veel maatregelen zijn alleen in combinatie effectief, zoals adequate R&D/leegstand na afvoer van dieren, isolatie van een bedrijf en goede hygiëne.</p>
<p>Internationaal</p>	<p>Internationale maatregelen zijn nodig als er aanwijzingen zijn dat er import of export van besmette mensen, dieren, producten plaats vindt of plaats heeft gevonden, anders dan een incidentele bevinding waarbij de bron al is weggenomen.</p>