



ADVIES 29-2010

Betreft: Aanwijzingen voor de voedselgebonden overdracht van antibioticumresistentie van dieren naar de mens: studie van antibioticumresistentieprofielen en faagtype van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij varkens en pluimvee, uit varkens- en pluimveevlees en bij de mens (periode 2001-2006) (Dossier SciCom 2007/08 – eigen initiatief)

Advies gevalideerd door het Wetenschappelijk Comité op 10 september 2010.

Samenvatting

Het FAVV, het WIV en het CODA verzamelen jaarlijks gegevens over serovar, faagtype en fenotypische antibioticumresistentie van *Salmonella* spp. die in België geïsoleerd worden bij voedselproducerende dieren (enkel serovar en antibiogram), uit levensmiddelen en bij de mens.

In dit advies wordt nagegaan of deze gegevens een aanduiding zijn voor de overdracht van fenotypische antibioticumresistentie van voedselproducerende dieren (varkens/pluimvee) via de consumptie van vlees (varkensvlees/pluimveevlees) naar de mens. Als gevalsstudie werd *Salmonella* Typhimurium gekozen. De genotypische vergelijking van *Salmonella* Typhimurium behoort niet tot de doelstellingen van dit advies.

De fenotypische resistentie tegen negen antibiotica (ampicilline, cefalosporines, chloramfenicol, nalidixinezuur, streptomycine, sulfonamiden, tetracycline, trimethoprim & sulfonamiden) werd vergeleken tussen *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van varkens (n=581), de feces van pluimvee (n=196), varkensvlees (n=255), pluimveevlees (n=43) en humane feces/lichaamsstoffen (n=1870) over de periode 2001 tot en met 2006. Ook de fenotypische resistentieprofielen en de combinaties fenotypisch resistentieprofiel-faagtype zijn vergeleken.

Fenotypische resistentie tegen ampicilline, chloramfenicol, streptomycine, sulfonamiden en tetracycline komt algemeen voor (tussen 20,0 % en 76,7 %) bij *Salmonella* Typhimurium afkomstig van varkens, pluimvee, varkensvlees, pluimveevlees en de mens. Resistentie tegen trimethoprim + sulfonamiden en nalidixinezuur ligt lager (respectievelijk tussen 13,3 % en 20,9 % en tussen 0,8 % en 6,6 %). Resistentie tegen cefalosporines wordt sporadisch vastgesteld (< 1 %) bij alle groepen behalve bij pluimveevlees. Resistentie tegen fluoroquinolones wordt bij humane (0,5 %) en varkens (1%) *Salmonella* Typhimurium waargenomen, maar niet bij deze van andere herkomsten.

Het hoge aandeel humane *Salmonella* Typhimurium (92,1 %, 79,0 %) dat over een resistentieprofiel beschikt dat ook voorkomt bij vleesisolaten (respectievelijk varkensvlees en pluimveevlees) alsook bij dierisolaten (respectievelijk varkens en pluimvee) ondersteunt de hypothese voor overdracht van resistentie door *Salmonella* Typhimurium vanuit het dier (varkens, pluimvee) via de consumptie van vlees (varkensvlees, pluimveevlees) naar de mens.

Vergelijking van de combinaties resistentieprofiel-faagtype tussen *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit vlees en bij de mens toont aan dat meer dan 80 % van de vleesisolaten over

een combinatie resistentieprofiel-faagtype beschikt dat eveneens voorkomt bij de humane *Salmonella* Typhimurium. Het overeenkomstig percentage humane stammen is 61,1 % (combinatie die ook voorkomt bij varkensvleesisolaten) en 27,1 % (combinatie die ook voorkomt bij pluimveevleesisolaten). Deze gegevens suggereren dat zowel varkens- als pluimveevlees een belangrijke bron zijn van overdracht van resistente *Salmonella* Typhimurium naar de mens en van de overdracht van antibioticumresistente eigenschappen. De relatieve bijdrage van beide levensmiddelen tot de overdracht van *Salmonella* Typhimurium naar de mens kan op basis van de beschikbare gegevens niet bepaald worden o.a. wegens de ongelijke verdeling in aantal isolaten tussen pluimvee- en varkensvlees in de analyse en het ontbreken van bijkomende moleculaire analyses.

Hoewel de analyse uitgevoerd in dit advies de hypothese voor overdracht van resistentie ondersteunt voor *Salmonella* Typhimurium van varkens en pluimvee via de consumptie van vlees naar de mens, leidt ze niet tot op zichzelf staande besluiten en kan er op basis hiervan geen veralgemening gemaakt worden naar de overdracht van resistentie gerelateerd aan andere bacteriën of ander voedingsmiddelen.

Summary

Advice 29-2010 of the Scientific Committee of the FASFC on indications for the food related transfer of antibiotic resistance from animals to humans : study of resistance profiles and phage types of *Salmonella* Typhimurium from pigs and poultry, pork and broiler meat and humans

The Food Safety Agency (FASFC), the Scientific Institute of Public Health (ISP) and the Veterinary and Agrochemical Research Centre (VAR) collect yearly information on the serovar, phage type and fenotypice resistance of *Salmonella* spp. isolated in Belgium from food producing animals (only serovar and antibiogram), food products and humans.

In this advice, it is investigated whether these data are an indication of the transfer of fenotypic antibiotic resistance transfer from food producing animals (pigs/poultry) via the consumption of meat (pig meat/poultry meat) to humans. *Salmonella* Typhimurium was chosen as a case study. The genotypic comparison of *Salmonella* Typhimurium does not belong to the scope of this advice

The fenotypic resistance to nine antibiotics (ampicillin, cephalosporines, chloramphenicol, nalidixic acid, streptomycin, sulphonamides, tetracycline, and trimethoprim-sulphonamides) is compared between *Salmonella* Typhimurium isolated in Belgium from the feces of pigs (n=581), poultry (n=196), pork meat (n=255), poultry meat (n=43) and human feces/body fluids (n=1870) during the period 2001 from to 2006. Also the fenotypic resistance profiles and the combinations fenotypic resistance profile-phagetype are compared.

Fenotypic resistance to ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulphonamides and tetracycline is commonly found (between 20,0 % and 76,7 %) with *Salmonella* Typhimurium isolated from pigs, poultry, pig meat, poultry meat and humans. Resistance to trimethoprim-sulfonamides is lower (respectively between 13,3 % and 20,9 % and between 0,8 % and 6,6 %). Resistance to cephalosporines was found sporadically (< 1 %) for all groups except for poultry meat. Resistance to fluoroquinolones is observed for *Salmonella* Typhimurium from humans (0,5 %) and pigs (1%) but not from those from other origins.

The hitgh number of human *Salmonella* Typhimurium (92,1 %, 79,0 %) having a resistance profile hat is also observed for the meat isolates (respectively pig meat and poultry meat) and the animal isolates (respectively pigs and poultry) supports the hypothesis of transfer of resistance from the animals (pigs, poultry) via consumption of meat (pork meat, poultry meat) to humans.

Comparison of the combinations resistance profile-phagetype demonstrates that more than 80 % of the *Salmonella* Typhimurium has a combination resistance profile-phage type that was found also for *Salmonella* Typhimurium isolated from human *Salmonella*. The

corresponding percentage human isolates is 61,1 % (combination occurring also with the pork meat isolates) and 27,1 % (combination occurring also with the poultry isolates). These data support the hypothesis that both pig and poultry meat are an important source of transfer of resistant *Salmonella* Typhimurium to humans and of the transfer of antibiotic resistance properties.

The relative contribution of both food products to the transfer of *Salmonella* Typhimurium to humans can not be made based on the available data, e.g. because of the unequal number of isolates between poultry meat and pig meat in the analysis and the lack of supplementary molecular analyses.

Although the analysis performed in this advice, supports the hypothesis of resistance transfer for *Salmonella* Typhimurium from pigs and poultry via the consumption of meat to humans, it does not lead to independent conclusions and subsequently no generalization can be made to the transfer of resistance related to other bacteria or food products.

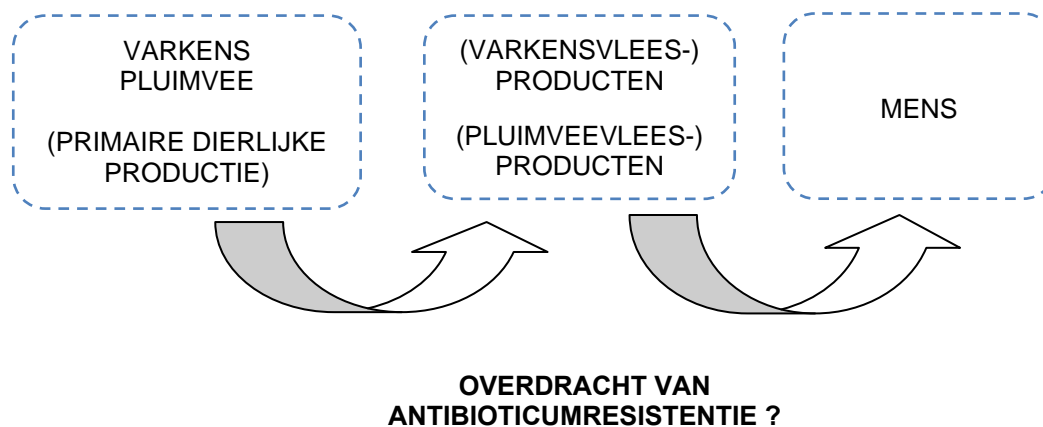
Sleutelwoorden

Antibiotic resistance – Resistance transfer – *Salmonella* Typhimurium

1 Referentietermen

De Belgische overheidsinstellingen FAVV, WIV en CODA verzamelen jaarlijks gegevens over serovar, fenotypische antibioticumresistentie en faagtype van *Salmonella* spp. geïsoleerd bij dieren, uit levensmiddelen en bij de mens. Verschillende studies ondersteunen de hypothese dat er een verband is tussen de aanwezigheid van resistente bacteriën bij voedselproducerende dieren en de aanwezigheid van resistentie bij de mens (Angulo et al., 2004, Mølbak, 2004). Het is algemeen gekend dat humane *Salmonella* infecties in de meeste gevallen hun oorzaak vinden in de consumptie van levensmiddelen van dierlijke oorsprong (EFSA, 2008). Andere mogelijke bronnen van contaminatie zijn via direct contact van persoon tot persoon, van dier tot mens en via de omgeving (vb. water) (EFSA, 2008). De epidemiologie van antibioticumresistentie kan hiervan afwijken, vermits resistentie kan worden verworven, doorgegeven of verloren onder invloed van verschillende en complexe factoren.

In dit eigen initiatief dossier van het Wetenschappelijk Comité wordt een vergelijkende studie gemaakt van beschikbare gegevens over fenotypische resistentie en faagtype van *Salmonella* Typhimurium (periode 2001-2006) geïsoleerd uit de feces van varkens, pluimvee, pluimveevlees, varkensvlees en bij patiënten (feces, bloed, serum,...). Het is hierbij de bedoeling om na te gaan of deze Belgische gegevens de overdracht van fenotypische antibioticumresistentie aanwezig bij voedselproducerende dieren (varkens/pluimvee/pluimvee) via de voeding (varkensvlees/pluimveevlees) naar de mens ondersteunen.



Figuur 1. Schematische voorstelling van de mogelijke overdracht van antibioticumresistentie van voedselproducerende dieren via consumptie van vlees(producten) naar de mens

Afkortingen

Amp	Ampicilline
Tet	Tetracycline
Chl	Chloramfenicol
Str	Streptomycine
Nal	Nalidixinezuur
Trim	Trimethoprim
Sulf	Sulfonamiden
Cef	Cefalosporines
Fluo	Fluoroquinolones
ACCSSuT	Pentaresistentie voor Amp Chl Str Tet Sulfo
BI	Betrouwbaarheidsinterval
PCR	Polymerase kettingreactie (polymer chain reaction)
Fenotypisch resistentieprofiel	Combinatie van de resultaten van de gevoeligheidstest van een <i>Salmonella</i> Typhimurium voor de antibiotica ampicilline, tetracycline, chlooramfenicol, streptomycine, nalidixinezuur, sulfonamiden, sulfonamiden en trimethoprim

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergaderingen van 04/04/2007, 25/06/2007, 03/10/2007, 04/02/2008, 25/04/2008, 28/11/2008, 09/03/2009, 18/09/2009, 12/10/2009 en 21/03/2010 en de plenaire zitting van 10/09/2010;

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies :

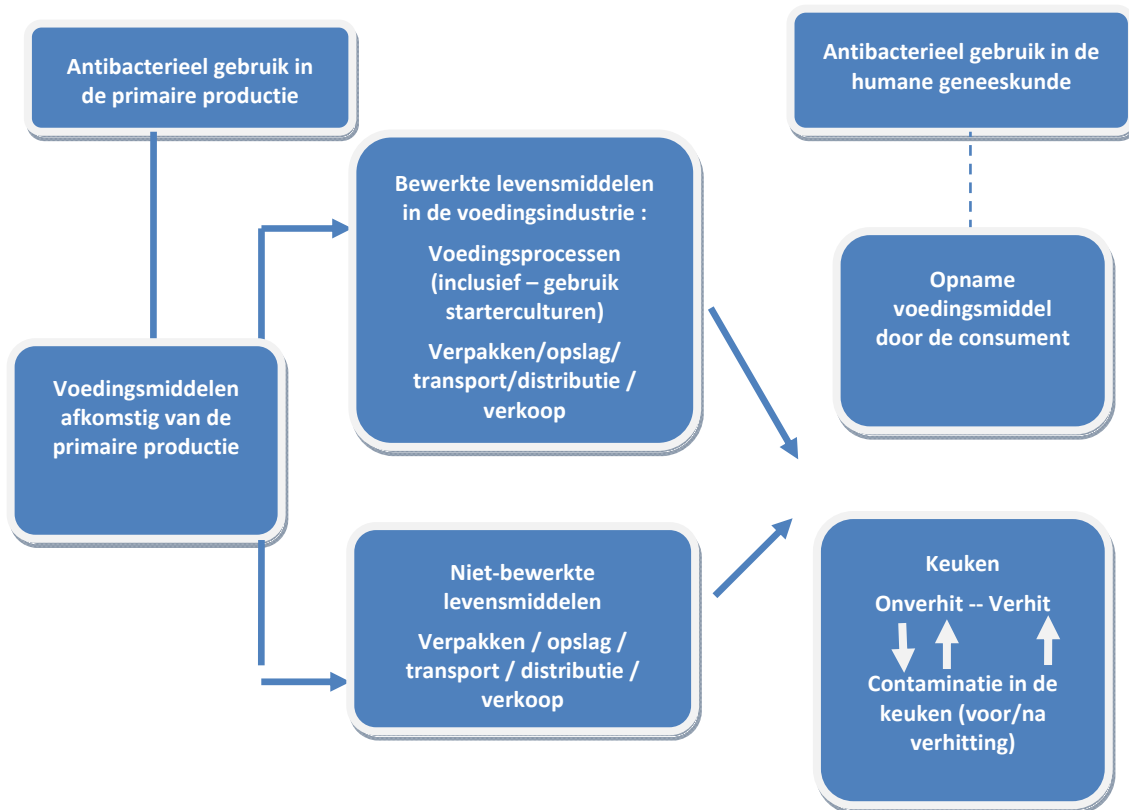
2 Inleiding

Antibiotica worden gebruikt in de humane geneeskunde en de diergeneeskunde voor de preventie en de behandeling van bacteriële ziekten (gebruik voor de bestrijding van plantenziekten is niet toegelaten in België). Daarnaast werden ze tot 2006 in de Europese primaire dierlijke sector gebruikt als groeibevorderaar. De toediening van deze middelen zorgt voor een selectiedruk waardoor antibioticumresistentie een toenemend probleem is voor de volksgezondheid.

Resistentie geeft aanleiding tot therapiefalen met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit als gevolg (WIV, 2008). Een rapport van het Europese Centrum voor beheersing van ziekten (ECDC) bevestigt dat antibioticumresistentie een groot probleem is voor de Europese volksgezondheid. Antibioticumresistentie verlengt de ziekteduur, verhoogt de ziekteuitgaven en is verantwoordelijk voor sterfte van duizenden Europese burgers (ECDC, 2007).

De belangrijkste selectie van resistente bacteriën doet zich rechtstreeks voor tijdens de behandeling van patiënten met antibiotica in de humane geneeskunde. Antibacteriële resistentie wordt evenwel ook beschouwd als een voedselveiligheidsprobleem. Aan het diergeneeskundig gebruik van antibiotica in de primaire productie is immers een toename van het aantal resistente bacteriën verbonden. Tijdens het slachten van dieren kan het vlees besmet worden met feces (die resistente bacteriën bevatten) waarna de voedselketen kan fungeren als een belangrijke vector voor de overdracht van bacteriële resistentie van dier naar de mens (Claycamp, 2004).

Resistente bacteriën in voedingsmiddelen kunnen onderverdeeld worden in drie groepen : i) zoönotische bacteriën (vb. *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.) en andere pathogenen (vb. *Vibrio* spp., *Shigella* spp.); ii) commensale bacteriën (*Escherichia coli*, *Enterococcus*) en iii) bacteriën die met opzet toegevoegd worden aan voedingsmiddelen, bijvoorbeeld starterculturen voor fermentatie (EFSA, 2008). Figuur 2 stelt een schema voor van de mogelijke overdracht van antibacteriële resistentie via de voedselketen.



Figuur 2. Mogelijke overdracht van antibacteriële resistentie via de voedselketen (naar EFSA, 2008)

Naast consumptie van levensmiddelen is er ook overdracht mogelijk van resistente bacteriën naar de mens door contact met andere personen, contact met dieren en via omgeving (vb. water) (EFSA, 2008). Overdracht kan zich voordoen na opname van resistente bacteriën en theoretisch ook door opname van resistentiegenen aanwezig in de voeding :

i) Opname van resistente bacteriën :

Directe overdracht is het mechanisme waarbij bacteriën samen met hun resistentie-eigenschappen opgenomen worden door de mens. Er zijn onderzoeken gekend waarbij uitbraken met resistente *Salmonella* spp. via een combinatie van fenotypische resistentiebepaling en moleculaire typeringstechnieken konden teruggetraceerd worden via het levensmiddel (vb. melk, varkensvlees) tot op het productiebedrijf (Mølbak et al. 1999, Walker et al., 2000). In sommige gevallen, bijvoorbeeld de uitbraak van *Salmonella* Typhimurium DT 104 (86 gevallen, 1998) in Engeland, kon na de terugtracering ook het gebruik van het antibioticum (marbofloxacine) in de melkveehouderij aangetoond worden (Walker et al., 2000).

Indirecte overdracht is het mechanisme waarbij de mens resistente bacteriën opneemt (directe overdracht) die vervolgens, via horizontale transmissie (voornamelijk via conjugatie maar transductie en transformatie zijn in principe ook mogelijk), hun resistentie-eigenschappen overdragen naar andere darmbacteriën.

ii) Opname van resistentiegenen

Resistentiegenen aanwezig als "naakt DNA" in de voeding kunnen theoretisch opgenomen worden door bacteriën in het spijsverteringsstelsel via het mechanisme 'transformatie'. De waarschijnlijkheid hiervan wordt evenwel als zeer laag ingeschat, o.a. omdat gebaseerd op in vivo en in vitro experimenten verondersteld wordt dat "naakt DNA" onder normale fysiologische omstandigheden het spijsverteringsstelsel niet overleeft. Bovendien moet er voor een succesvolle transformatie aan verschillende voorwaarden voldaan zijn, bv. opname van het DNA door competente cellen, stabiele incorporatie in de ontvanger cel,... (Alexander

et al., 2004, Netherwood et al., 2004, Ferrini et al., 2007). Tot nog toe werd transformatie in vivo nog niet aangetoond in het spijsverteringsstelsel van de mens.

Het is in dit advies niet de bedoeling om een rechtstreeks verband aan te tonen tussen het gebruik van antibacteriële middelen bij voedselproducerende dieren en aanwezigheid van antibioticumresistentie bij de mens. Er wordt wel nagegaan of de beschikbare gegevens over fenotypische antibioticumresistentie en faagtype bij het serovar *Salmonella* Typhimurium, geïsoleerd uit feces van varkens en van pluimvee, uit varkensvlees- en pluimveevleesproducten en bij de mens, een aanduiding zijn voor de overdracht van antibioticumresistentie-eigenschappen van dier naar de mens via de voeding.

Er is geopteerd om als gevalstudie de overdracht van resistentie te bestuderen bij *Salmonella* Typhimurium omdat :

1. Er Belgische gegevens beschikbaar zijn over de gevoeligheid voor antibiotica bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit feces van varkens, feces van pluimvee, uit varkensvleesproducten, uit pluimveevleesproducten en bij de mens en (weliswaar in mindere mate) ook over het faagtype van de voedingsisolaten en de humane isolaten.
2. Het belangrijk is een bacterie te bestuderen die een aanzienlijke resistentie voor antibacteriële middelen vertoont. Resistentie bij *Salmonella* spp. is (in zekere mate) serovar afhankelijk waarbij multiresistentie veel voorkomt bij serovars zoals Virchow, Derby, Newport en Typhimurium (EFSA, 2006).

3 Algemene beschrijving van de gegevens en de methoden

3.1 ISOLATIE VAN DE STAMMEN

Salmonella Typhimurium stammen geïsoleerd tussen 2001 en 2006 bij varkens (n=581), pluimvee (n=196), varkensvlees (n=255), pluimveevlees (n=43), en de mens (n=1870) werden opgenomen in deze studie.

De varkens waarbij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd werden, waren zowel afkomstig van dieren die ziektesymptomen vertoonden (vb. diarree) als van gezonde dieren. De *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van pluimvee (leghennen, braadkippen en vermeerderingspluimvee), werden verzameld in het kader van de bestaande monitoring (ingangs- en uitgangscntrole, staalname tijdens de productie). De isolaties werden uitgevoerd door de veterinaire laboratoria waaronder ARSIA, DGZ Vlaanderen, de Universiteit van Gent, de Universiteit van Luik of door private laboratoria.

De isolaten van varkensvlees en pluimveevlees (slachthuis en uitsnijderijen), verzameld in het kader van het controleprogramma van het FAVV zijn afkomstig van gezonde dieren die na veterinaire inspectie goedgekeurd waren voor menselijke consumptie. Voedingsstalen werden geanalyseerd door het WIV, de microbiologische laboratoria van het FAVV of door universitaire laboratoria.

De humane stammen waren afkomstig van de klinische laboratoria verspreid over het hele land. Deze werden geïsoleerd uit feces (> 95 % van de stammen), bloed, urine, wondvocht en andere lichaamsstoffen van patiënten (WIV, 2006).

Als isolatietechniek werd de norm ISO6579 of gelijkwaardig gevolgd, waarbij het staal in gebufferd peptonwater een eerste keer werd aangerijkt, gevolgd door een specifieke aanrijking in milieus zoals tetrathionaat of Rappaport Vasiliadis. Ten slotte werden deze culturen uitgeplaat op voedingsbodems zoals BGA, XLD of chromogene media, waarna een biochemische karakterisatie en serotypering (op het WIV of het CODA) volgde.

3.2 BEPALING VAN DE GEVOELIGHEID VOOR ANTIBIOTICA

De gevoeligheid voor de volgende antibioticagroepen werd bepaald voor alle *Salmonella* Typhimurium isolaten : ampicilline, cefalosporines (ceftiofur, ceftriaxone, cefotaxime) chloramfenicol, fluoroquinolones (ciprofloxacin, enrofloxacin), nalidixinezuur, streptomycine, sulfonamiden (sulfonamiden, sulfamethoxazole), tetracyclines en voor de combinatie van sulfonamiden-trimethoprim.

Gevoeligheidstesten op de dierisolaten werden uitgevoerd door het CODA d.m.v. de diskdiffusietest (Neo-Sensitabs, Rosco). Gevoeligheidstesten op de voedingsisolaten werden uitgevoerd door het WIV d.m.v. de E-test. Gevoeligheidstesten op de humane isolaten werden uitgevoerd door het WIV waarbij de diffusietest volgens Kirby-Bauer gebruikt werd. De interpretatie van deze gevoeligheidstesten gebeurde voor al de bepalingen volgens de richtlijnen die beschreven werden door het NCCLS (NCCLS, 1999). De toegepaste breekpunten zijn opgenomen in Bijlage 1. De bacteriën werden na interpretatie ingedeeld in gevoelige stammen, intermediair gevoelige stammen en resistente stammen (Bijlage 2). De prevalentie van intermediair gevoelige stammen is voor alle antibiotica lager dan 5 % behalve voor sulfonamiden en streptomycine. Voor streptomycine is het aantal intermediaire stammen hoog voor de humane isolaten (37,8 %), de varkensvleesisolaten (24,3 %), de pluimveevleesisolaten (9,3 %), maar niet voor de isolaten van de feces van varkens (2,2 %) en de feces van pluimvee (3,1 %). Voor sulfonamiden is het aantal intermediaire stammen voor varkensvlees hoger dan 5 % (11,4 %), maar niet voor de andere isolaten. Alle intermediair gevoelige stammen werden beschouwd als 'gevoelig'.

3.3 SEROTYPERING EN FAAGTYPERING

De onderzochte *Salmonella* stammen in het huidige advies betreffen enkel het serovar *Salmonella* Typhimurium. Het serovar van *Salmonella* werd bepaald door een associatie van somatische O en flagellaire H-antigenen volgens het schema van Kauffmann en White (Kauffmann, 1996, WIV, 2006). De faagtyperingen werden uitgevoerd door het Nationaal Referentiecentrum voor faagtypering van het Pasteur Instituut in Brussel volgens de aanbevelingen van het PHLS (Public Health Laboratory Service Londen) (Threlfall, E.J. & Frost, J.H., 1990, WIV, 2006). De faagtypering werd enkel uitgevoerd op de *Salmonella* Typhimurium isolaten van varkensvlees en van pluimveevlees alsook op de humane isolaten. Van de 1870 humane isolaten is voor 1706 (92,1 %) een duidelijk gedefinieerd faagtype beschikbaar evenals voor 41 van de 43 (95,3 %) isolaten van pluimveevlees en voor 204 van de 255 (80 %) isolaten afkomstig van varkensvlees. Voor de overige isolaten werd ofwel geen bepaling uitgevoerd of was het resultaat van de typering niet éénduidig. De meest voorkomende faagtypes bij de humane isolaten zijn DT104 (23,0 %), DT120 (17,8 %) en DT193 (10,6 %). Bij de isolaten van varkensvlees zijn dit eveneens de meest voorkomende faagtypen : DT104 (17,6 %), DT120 (10,5 %) en DT193 (10,5%). Bij de pluimveeisolaten is het meest voorkomende faagtype DT104 dat 62,8 % van het totaal aantal stammen vertegenwoordigt. Een gedetailleerde verdeling van de faagtypes per groep kan teruggevonden worden in **Bijlage 3**.

4 Analyse van de gegevens en resultaten

Teneinde na te gaan of de gegevens van fenotypische resistentie en faagtype bij *Salmonella* Typhimurium de overdracht van resistentie tussen varkens, varkensvlees en de mens alsook tussen pluimvee, pluimveevlees en de mens ondersteunen, werden volgende vergelijkende analyses uitgevoerd :

- i) Vergelijking van de resistentiepercentages voor de negen antibiotica
- ii) Vergelijking van de resistentieprofielen
- iii) Vergelijking van de combinaties resistentieprofiel-faagtype

Het aantal *Salmonella* Typhimurium isolaten per groep en per jaar wordt weergegeven in Tabel 1. Er is een aanzienlijke variatie in het aantal isolaten zowel tussen de groepen (vb. feces mens versus pluimveevlees : 1870 versus 43) als tussen de jaren (vb. voor de groep feces varken jaar 2003 versus jaar 2006 : 18 versus 158). Omwille van deze variatie in aantal

stalen tussen de verschillende jaren, werd geopteerd om de gegevens te analyseren over de volledige periode 2001-2006.

Tabel 1. Aantal *Salmonella* Typhimurium isolaten per oorsprong van isolatie en per jaar

Jaar	Oorsprong van isolatie				
	Feces Varken	Feces Kip	Varkensvlees	Pluimveevlees	Mens
2001	96	42	57	3	308
2002	142	45	46	6	320
2003	18	6	26	2	314
2004	28	4	59	19	308
2005	139	43	56	1	304
2006	158	56	11	12	316
Σ 2001-2006	581	196	255	43	1870

4.1 FENOTYPISCHE RESISTENTIE

Tabel 2. bevat per oorsprong van isolatie de gemiddelde fenotypische resistentie van *Salmonella* Typhimurium voor de antibiotica : ampicilline, chloramfenicol, streptomycine, sulfonamiden, tetracyclines, cefalosporines, fluoroquinolones, trimethoprim + sulfonamiden en nalidixinezuur.

In isolaten van feces van varkens, varkensvlees en van de mens komt resistentie tegen ampicilline, chloramfenicol, streptomycine, sulfonamiden en tetracyclines algemeen voor waarbij het resistentiepercentage tussen 20,0 % en 58,9 % ligt. Ook voor de isolaten van de feces van pluimvee, pluimveevlees en de mens komt resistentie tegen deze antibiotica algemeen voor en ligt tussen 28,6 % en 76,7%. Voor trimethoprim + sulfonamiden ligt de resistentie voor alle groepen tussen 13,3 % en 20,9 %. Het percentage resistentie tegen nalidixinezuur situeert zich tussen 0,8 % en 6,6 %. Resistentie tegen cefalosporines werd sporadisch vastgesteld (< 1 %) bij alle groepen behalve bij pluimveevlees (0 %). Resistentie tegen fluoroquinolones werd bij *Salmonella* Typhimurium met als oorsprong de mens (0,5 %) en varkens (1 %) waargenomen maar niet bij de andere oorsprongen.

De resistentiepercentages per antibioticum voor de *Salmonella* Typhimurium van verschillende oorsprong liggen in dezelfde grootte-orde.

Tabel 2. Resistentie van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van varkens (n=581), varkensvlees (n=255), feces van pluimvee (n=196), pluimveevlees (n=43) en de mens (n=1870) tussen 2001 en 2006

	Gemiddelde resistentie (%) Feces Varken (95 % BI)	Gemiddelde resistentie (%) Varkensvleesproducten (95 % BI)	Gemiddelde resistentie (%) Mens (95 % BI)
Ampicilline	48,5 (44,4-52,7)	35,3 (29,4-41,5)	50,3 (48,0-52,6)
Chloramfenicol	26,0 (22,5-29,8)	20,0 (15,3-25,4)	28,6 (26,5-30,7)
Streptomycine	40,1 (36,1-44,2)	31,0 (25,4-37,0)	45,3 (43,0-47,6)
Sulfonamiden	58,9 (54,7-62,9)	38,0 (32,0-44,3)	52,5 (50,2-54,8)
Tetracyclines	53,9 (49,7-58,0)	44,7 (38,5-51,0)	55,6 (53,3-57,9)
Trimethoprim + sulfonamiden	20,7 (17,4-24,2)	19,2 (14,6-24,6)	15,2 (13,6-17,0)
Nalidixinezuur	3,3 (2,0-5,0)	0,8 (0,0-2,8)	2,8 (2,1-3,7)
Cefalosporines	0,7 (0,1-1,8)	0,4 (0,0-2,0)	0,3 (0,1-0,6)
Fluoroquinolones	1,0 (0,4-2,2)	0,0 (0,0-1,2)	0,5 (0,2-0,9)

	Gemiddelde resistentie (%) Feces Kip (95 % BI)	Gemiddelde resistentie (%) Pluimveevleesproducten (95 % BI)	Gemiddelde resistentie (%) Mens (95 % BI)
Ampicilline	56,1 (48,9-63,2)	76,7 (61,4-88,2)	50,3 (48,0-52,6)
Chloramfenicol	32,1 (25,7-39,2)	67,4 (51,5-80,9)	28,6 (26,5-30,7)
Streptomycine	50,0 (42,8-57,2)	65,1 (49,1-79,0)	45,3 (43,0-47,6)
Sulfonamiden	53,6 (46,3-60,1)	76,7 (61,4-88,2%)	52,5 (50,2-54,8)
Tetracyclines	49,5 (42,3-56,7)	79,1 (64,0-90,0)	55,6 (53,3-57,9)
Trimethoprim + sulfonamiden	13,3 (8,8-18,8)	20,9 (10,0-36,0)	15,2 (13,6-17,0)
Nalidixinezuur	6,6 (3,6-11,1)	4,7 (0,6-15,8)	2,8 (2,1-3,7)
Cefalosporines	1,0 (0,1-3,6)	0,0 (0,0-6,7)	0,3 (0,1-0,6)
Fluoroquinolones	0,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-6,7)	0,5 (0,2-0,9)

BI: betrouwbaarheidsinterval.

Een statistische analyse d.m.v. een Poisson regressie werd uitgevoerd. Er werd nagegaan of er per antibioticum significante verschillen zijn tussen de resistentiepercentages van *Salmonella* Typhimurium afkomstig van: i) feces varken – ii) varkensvlees – iii) mens alsook tussen de *Salmonella* Typhimurium afkomstig van :i) feces kip, ii) pluimveevlees en de mens. Voor elk antibioticum kunnen 3 vergelijkingen gemaakt worden : i) feces varken (feces pluimvee) – varkensvlees (pluimveevlees), ii) feces varkens (feces pluimvee) – mens en iii) varkensvlees (pluimveevlees) – mens. Het significantieniveau werd vastgelegd op 5 % en mogelijke aanwezigheid van extra-binomiale variabiliteit werd getest. Gezien de lage incidentie van cefalosporines en fluoroquinolones werden deze twee antibiotica niet opgenomen in de analyse.

Bijlage 4 toont dat voor de antibiotica tetracycline, chloramfenicol en nalidixinezuur er geen significante verschillen zijn tussen de resistentiepercentages van de *Salmonella* Typhimurium met als oorsprong feces varkens, varkensvlees en de mens. Voor zowel streptomycine als sulfonamiden + trimethoprim werd één significant verschil waargenomen (resp. tussen varkensvleesproducten en mens; tussen varkens en varkensvlees) en voor ampicilline en sulfonamiden werden twee significante verschillen waargenomen (resp. tussen varkensvlees en varken; tussen varkensvlees en mens). Voor geen enkel antibioticum werden drie significante verschillen waargenomen.

Wat betreft de oorsprongen feces pluimvee, pluimveevlees en de mens, werden er voor ampicilline, streptomycine, sulfonamiden, tetracyclines, en de combinatie trimethoprim + sulfonamiden geen significante verschillen waargenomen tussen de resistentiepercentages. Voor nalidixinezuur werd één significant verschil waargenomen (tussen pluimvee en de mens). Voor chloramfenicol werden twee significante verschillen waargenomen (tussen pluimveevlees en kip alsook tussen pluimveevlees en mens), maar voor geen enkel antibioticum werden drie significante verschillen waargenomen.

4.2 FENOTYPISCHE RESISTENTIEPROFIELEN

Salmonella Typhimurium kunnen hetzij gevoelig zijn voor alle 9 geteste antibiotica, hetzij resistent tegen één of meerdere van deze antibiotica. De combinatie van waargenomen resistenties t.o.v een reeks antibiotica wordt weergegeven in het resistentieprofiel van het isolaat.

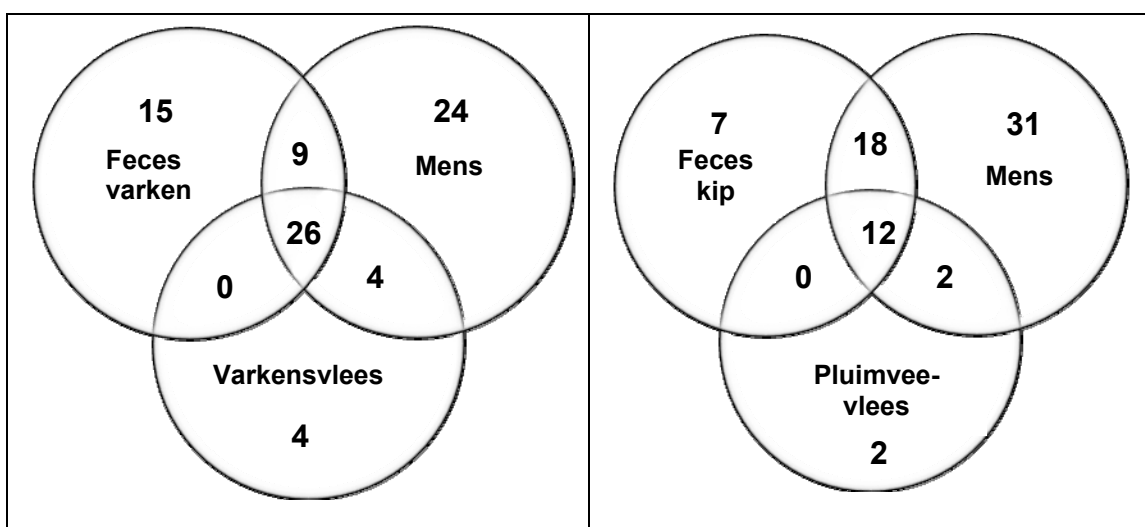
Voor alle *Salmonella* Typhimurium afkomstig van de feces van varkens, varkensvlees en de mens werden er in totaal 82 verschillende profielen vastgesteld. De volledige lijst met profielen per oorsprong van isolatie wordt weergegeven in Bijlage 5. Zesentwintig profielen kwamen gemeenschappelijk voor bij de drie groepen (Figuur 3a). Negen profielen kwamen

gezamenlijk voor bij de groep feces varken en bij de groep mens, terwijl er 4 gezamenlijk voorkwamen bij de groep varkensvlees en de groep mens.

Voor alle *Salmonella* Typhimurium afkomstig van de feces van pluimvee, pluimveevlees en de mens kwamen er in totaal 72 verschillende profielen voor. De volledige lijst met profielen per oorsprong van isolatie wordt weergegeven in Bijlage 6. Twaalf profielen kwamen gemeenschappelijk voor bij de 3 groepen

Figuur 3b.). Negen van deze 12 resistentieprofielen (gemeenschappelijk feces kip – pluimveevlees – mens) komen eveneens voor bij de gemeenschappelijke profielen van *Salmonella* Typhimurium van feces varken-varkensvlees en de mens.

Achttien profielen kwamen gezamenlijk voor bij *Salmonella* Typhimurium afkomstig van de feces van pluimvee en bij de mens en 2 profielen kwamen gezamenlijk voor bij *Salmonella* Typhimurium afkomstig van pluimveevlees en bij de mens.



Figuur 3.

a. Aantal fenotypische resistentieprofielen die voorkwamen bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van varkens, varkensvlees en bij de mens. Een totaal van 82 verschillende profielen werd vastgesteld bij deze drie groepen (volledige lijst in Bijlage 5)

b. Aantal fenotypische resistentieprofielen die voorkwamen bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van pluimvee, pluimveevlees en bij de mens. Een totaal van 72 verschillende profielen werd vastgesteld bij deze drie groepen (volledige lijst in Bijlage 6)

De gemeenschappelijke resistentieprofielen worden weergegeven in Tabel 3a (feces varken – varkensvlees en mens) en Tabel 3b (feces kip – pluimveevlees en mens).

De 26 gemeenschappelijke profielen (feces varken – varkensvlees – mens) vertegenwoordigen 74,5%, 94,1 % en 92,1% van de geteste *Salmonella* Typhimurium isolaten met als respectievelijke oorsprongen de feces van varkens, varkensvlees en mens. De 12 gemeenschappelijke profielen (feces pluimvee – pluimveevlees – mens) vertegenwoordigen 53,6 %, 90,7 % en 79,0 % van de geteste *Salmonella* Typhimurium isolaten met als respectievelijke oorsprongen de feces van pluimvee, pluimveevlees en de mens.

Het profiel “gevoelig voor alle geteste antibiotica” vertegenwoordigt 15,0%, 34,5% en 28,0% voor de *Salmonella* Typhimurium met als respectievelijke oorsprongen: feces van varkens, varkensvlees en de mens. Bij *Salmonella* afkomstig van feces van pluimvee en pluimveevlees is dit respectievelijk 14,3% en 7,0%.

Het resistentieprofiel “Amp Chl Str Tet Sulfo (ACSSuT)” is het meest voorkomende profiel (gevoelig niet meegerekend) bij *Salmonella* Typhimurium afkomstig van feces van pluimvee

(15,3%), pluimveevlees (39,5%), varkensvlees (11,4%) en de mens (20,6%). Bij de feces van varkens is dit profiel het tweede meest voorkomende profiel (9%) na "Sulfo" (12,7%) (Tabel 3).

Tabel 3.a Resistentieprofielen die gemeenschappelijk waargenomen werden bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van varkens, varkensvlees en bij de mens

Resistentieprofiel	# Res ¹	Feces varken n (%) ²	Varkensvlees n (%)	Mens n (%)
P14 : Amp Chl Str Tet Sulfo TrimSulf	6	20 (3,4%)	6 (2,4%)	72 (3,9%)
P27 : Amp Str Tet Sulfo TrimSulf	5	4 (0,7%)	8 (3,1%)	80 (4,3%)
P18 : Amp Chl Tet Sulfo TrimSulf	5	9 (1,5%)	1 (0,4%)	3 (0,2%)
P13 : Amp Chl Str Tet Sulfo	5	52 (9%)	29 (11,4%)	386 (20,6%)
P17 : Amp Chl Tet Sulfo	4	4 (0,7%)	3 (1,2%)	6 (0,3%)
P55 : Str Tet Sulfo TrimSulf	4	1 (0,2%)	2 (0,8%)	2 (0,1%)
P26 : Amp Str Tet Sulfo	4	16 (2,8%)	5 (2%)	126 (6,7%)
P36 : Amp Tet Sulfo TrimSulf	4	6 (1%)	2 (0,8%)	10 (0,5%)
P10 : Amp Chl Str Sulfo	4	5 (0,9%)	1 (0,4%)	3 (0,2%)
P62 : Tet Sulfo TrimSulf	3	12 (2,1%)	10 (3,9%)	24 (1,3%)
P23 : Amp Str Sulfo	3	2 (0,3%)	4 (1,6%)	18 (1%)
P16 : Amp Chl Tet	3	2 (0,3%)	1 (0,4%)	3 (0,2%)
P54 : Str Tet Sulfo	3	7 (1,2%)	2 (0,8%)	13 (0,7%)
P52 : Str Sulfo TrimSulf	3	3 (0,5%)	2 (0,8%)	8 (0,4%)
P35 : Amp Tet Sulfo	3	5 (0,9%)	1 (0,4%)	6 (0,3%)
P59 : Sulfo TrimSulf	2	34 (5,9%)	11 (4,3%)	21 (1,1%)
P33 : Amp Tet	2	7 (1,2%)	5 (2%)	29 (1,6%)
P51 : Str Sulfo	2	4 (0,7%)	2 (0,8%)	29 (1,6%)
P22 : Amp Str	2	5 (0,9%)	3 (1,2%)	2 (0,1%)
P61 : Tet Sulfo	2	34 (5,9%)	3 (1,2%)	16 (0,9%)
P53 : Str Tet	2	2 (0,3%)	2 (0,8%)	5 (0,3%)
P58 : Sulfo	1	74 (12,7%)	2 (0,8%)	35 (1,9%)
P60 : Tet	1	26 (4,5%)	34 (13,3%)	203 (10,9%)
P50 : Str	1	4 (0,7%)	3 (1,2%)	15 (0,8%)
P1 : Amp	1	10 (1,7%)	10 (3,9%)	84 (4,5%)
H : Gevoelig	0	85 (15%)	88 (34,5%)	523 (28%)
Subtotaal		433 (74,5%)	240 (94,1%)	1722 (92,1%)

Tabel 3.b Resistentieprofielen die gemeenschappelijk waargenomen werden bij de *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van kippen, pluimveevlees en de mens (periode 2001-2006)

Resistentieprofiel	# Res ¹	Feces kip n (%) ²	Pluimveevlees n (%)	Mens n (%)
P14 : Amp Chl Str Tet Sulfo TrimSulf	6	6 (3,1%)	4 (9,3%)	72 (3,9%)
P3 : Amp Chl Nal Str Tet Sulfo	6	2 (1%)	2 (4,7%)	18 (1%)
P18 : Amp Chl Tet Sulfo TrimSulf	5	4 (2%)	1 (2,3%)	3 (0,2%)
P13 : Amp Chl Str Tet Sulfo	5	30 (15,3%)	17 (39,5%)	386 (20,6%)
P26 : Amp Str Tet Sulfo	4	4 (2%)	1 (2,3%)	126 (6,7%)
P62 : Tet Sulfo TrimSulf	3	1 (0,5%)	1 (2,3%)	24 (1,3%)
P17 : Amp Chl Tet Sulfo	4	1 (0,5%)	2 (4,7%)	6 (0,3%)
P10 : Amp Chl Str Sulfo	4	2 (1%)	1 (2,3%)	3 (0,2%)
P30 : Amp Sulfo	2	1 (0,5%)	1 (2,3%)	30 (1,6%)
P1 : Amp	1	16 (8,2%)	2 (4,7%)	84 (4,5%)

P60 : Tet	1	10 (5,1%)	4 (9,3%)	203 (10,9%)
H: Gevoelig	0	28 (14,3%)	3 (7%)	523 (28%)
Subtotaal		105 (53,6%)	39 (90,7%)	1478 (79%)

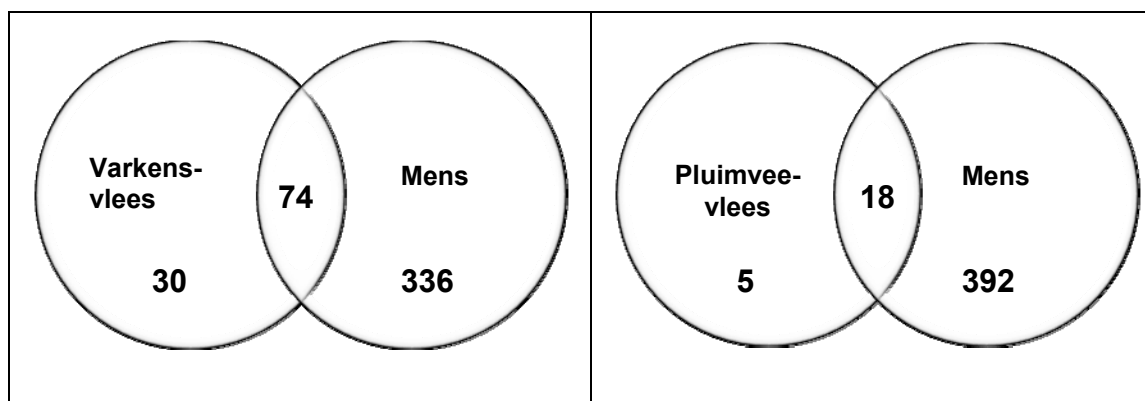
1 Aantal waargenomenresistenties; 2; Percentages t.o.v. totaal aantal *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van pluimvee (n=196), feces van varkens (n=581), varkensvlees (n=255), pluimveevlees (n=43) en bij de mens (n=1870); P: resistentieprofiel

4.3 COMBINATIE RESISTENTIEPROFIEL- FAAGTYPE

Naast de fenotypische resistentieprofielen is het faagtype gekend voor 204 van de 255 *Salmonella* Typhimurium afkomstig van varkensvlees, 41 van de 43 stammen afkomstig van pluimveevlees en voor 1706 van de 1870 humane stammen. Er zijn geen faagtypes bepaald bij *Salmonella* Typhimurium afkomstig van de feces van varkens en pluimvee. Het faagtype is eveneens als de serotypering een microbiële subtypering van *Salmonella*.

Voor alle *Salmonella* Typhimurium afkomstig van varkensvlees en de mens werden er in totaal 440 verschillende combinaties resistentieprofiel-faagtype waargenomen. De volledige lijst met deze combinaties resistentieprofiel-faagtype per oorsprong wordt weergegeven in **Bijlage 7**.

Vierenzeventig combinaties kwamen gemeenschappelijk voor bij de groep varkensvlees en mens (Figuur 4a.). Voor de humane stammen vertegenwoordigen deze 74 combinaties resistentieprofiel-faagtype een totaal van 1046 stammen wat overeenstemt met 61,3% van het totale aantal humane stammen waarvoor het faagtype bepaald werd. Voor de varkensvleesisolaten vertegenwoordigen deze 74 combinaties 170 stammen wat overeenkomt met 83,3% van het totale aantal varkensvleesisolaten waarvoor het faagtype bepaald werd (**Bijlage 7**).



Figuur 4

a. Aantal combinaties fenotypische resistentieprofiel-faagtype die voorkwamen bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit varkensvlees en bij de mens. Een totaal van 440 verschillende profielen werd vastgesteld bij deze twee groepen (volledige lijst in Bijlage 7)

b. Aantal combinaties resistentieprofiel-faagtype die voorkwamen bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit pluimveevlees en bij de mens. Een totaal van 415 verschillende profielen werd vastgesteld bij deze twee groepen (volledige lijst in Bijlage 8)

Voor wat betreft de stammen geïsoleerd uit pluimveevlees en de mens, kwamen in totaal 415 verschillende combinaties resistentieprofiel-faagtype voor waarbij er 18 gemeenschappelijk waren (Figuur 4b). Voor de humane stammen vertegenwoordigen deze 18 gemeenschappelijke combinatie resistentieprofiel-faagtype een totaal van 462 stammen wat overeenstemt met 27,1% van het totale aantal humane stammen waarvoor een faagtype bepaald werd. Voor de pluimveevleesisolaten komen deze overeen met een totaal van 36 stammen die 87,8% van het van het aantal pluimveevleesisolaten vertegenwoordigen waarvoor het faagtype bepaald werd. Van de 18 gemeenschappelijke combinaties

resistentieprofiel-faagtype van de pluimveevleesisolaten komen er ook 10 voor bij de varkensvleesisolaten.

Hoewel het aantal gemeenschappelijke combinaties resistentieprofiel-faagtype tussen de humane stammen en vleesisolaten, hoger is voor de stammen geïsoleerd bij varkensvlees (74) dan bij deze uit pluimveevlees (18), is het niet mogelijk om op basis van deze analyse te besluiten welke bron (varkensvlees versus pluimveevlees) belangrijkste is voor de overdracht. Het aantal isolaten dat opgenomen werd in de analyse voor varkensvlees is immers vijf keer hoger dan deze voor pluimveevlees (n=41 voor pluimveevlees en n=204 voor de varkensvlees). Ook is het bepalen van de proporties van de herkomst van bepaalde bronnen voor salmonellose een complexe aangelegenheid en vereist veel gedetailleerde informatie (o.a. contaminatieniveau in verschillende levensmiddelen, consumptiegegevens per leeftijdscategorie, ...). In een advies van EFSA waarin gevraagd werd de relatieve proporties in te schatten van de bronnen voor overdracht van *Salmonella* werd geconcludeerd dat dit momenteel niet kan bepaald worden omdat de gegevens waarover beschikt wordt te fragmentair zijn. In de conclusies van het advies staat vermeld dat vlees een belangrijke bron is voor salmonellose met pluimveevlees en varkensvlees meer betrokken dan lamsvlees en rundsvlees. Meer gedetailleerde conclusies konden niet genomen worden. Vergelijkende risicobeoordeling wordt beschouwd als een geschikte methode hiervoor (EFSA, 2008).

Bij de varkensvleesisolaten, kippenvleesisolaten en de mens is de meest voorkomende combinatie "Amp Chl Str Tet Sulfo + Faagtype DT 104" met respectievelijk 13,2% van het aantal humane *Salmonella*, 34,1% van de kippenvlees-isolaten en 7,4% van de varkensvlees-isolaten. Verschillende rapporten bevestigden dat binnen de *Salmonella* infecties pentaresistente *Salmonella* Typhimurium DT 104 een belangrijke subtype vertegenwoordigen (EFSA, 2008). Sedert de melding in het Verenigd Koninkrijk (1980), werden reeds verscheidene uitbraken gerapporteerd over de hele wereld, met een variëteit aan betrokken voedingsmiddelen. Hoewel de incidentie in België en in heel Europa aan het afnemen is, blijft *Salmonella* Typhimurium DT 104 een gevaar voor de volksgezondheid over de hele wereld. De resistentie wordt gecodeerd door een mobiel genetisch element, het zogenaamde "*Salmonella* Genomic Island-1 (SGI-1) (Walker et al., 2000, Threlfall, 2000, EFSA, 2008).

5 Conclusies & aanbevelingen

Antibioticumresistentie is een toenemend probleem voor de volksgezondheid. Verschillende studies ondersteunen de hypothese dat er een verband is tussen de aanwezigheid van resistente bacteriën bij voedselproducerende dieren en de aanwezigheid van resistentie bij de mens (Angulo et al., 2004, Mølbak, 2004).

Er is in dit advies nagegaan of de analyse van de beschikbare gegevens die door het FAVV, WIV en CODA verzameld werden een aanduiding zijn voor de overdracht van antibioticumresistentie van dier via de voeding naar de mens.

EFSA bracht in 2008 een advies uit over de relatie tussen antibioticumresistentieoverdracht naar de mens en de bijdrage van de voedselketen. In dit advies werd gesteld dat het niet mogelijk was hierop een gedetailleerd antwoord te formuleren gezien de complexiteit van de materie en de huidige kennis van de problematiek (EFSA, 2008a).

Het EFSA-advies vermeldt dat resistente *Salmonella* spp. en *Campylobacter* spp. die betrokken zijn bij humane infecties meestal verspreid worden door voeding (EFSA, 2008a). Het aantal salmonellose gevallen in België daalde tussen 2001 en 2006 van 11065 tot 3693, waarbij het serovar Typhimurium resp. 21,5% en 49,5% vertegenwoordigde en het serovar Enteritidis resp. 64,3 % en 28,5 %. Sedert 2004 daalde het aantal *Salmonella* Enteritidis gevallen sterk waardoor sedert 2006 het serovar Typhimurium het hoogst aantal gevallen vertegenwoordigt (WIV, 2006). Van gemiddeld een 300-tal *Salmonella* Typhimurium stammen per jaar werd de gevoeligheid voor antibiotica bepaald waarvan de gegevens in dit advies verwerkt zijn.

Vergelijking van de resistentiepercentages

De resistentiepercentages per antibioticum voor het serovar *Salmonella* Typhimurium afkomstig van varkens, pluimvee, varkensvlees, pluimveevlees en de mens tonen aan dat fenotypische resistentie tegen ampicilline, chloramfenicol, streptomycine, sulfonamiden en tetracycline (tussen 20,0% en 76,7%) algemeen voorkomt. Resistentie tegen trimethoprim + sulfonamiden en nalidixinezuur ligt lager (resp. tussen 13,3 % en 20,9 % en tussen 0,8 % en 6,6 %). Resistentie tegen cefalosporines werd sporadisch vastgesteld (< 1%) bij alle groepen behalve bij pluimveevlees. Resistentie tegen fluoroquinolones werd bij *Salmonella* Typhimurium met als oorsprong de mens (0,5 %) en varkens (1 %) waargenomen maar niet bij de andere oorsprongen.

De resistentiepercentages voor de verschillende antibiotica tussen de *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit verschillende oorsprong liggen in dezelfde grootte-orde (Tabel 2). Deze waarneming is in overeenstemming met eerdere studies over vergelijking van resistentie bij *Salmonella* spp. geïsoleerd bij dieren, vlees en de mens (Chen et al. 2009, Van Pelt et al., 1999).

Een statistische analyse toonde aan dat voor de isolaten afkomstig van feces van het varken, varkensvlees en mens er voor 3 antibiotica geen statistisch significant verschil kon waargenomen worden tussen de resistentiepercentages en voor 5 antibiotica geen significant verschil tussen de isolaten van de feces van pluimvee, pluimveevlees en de mens. De cefalosporines en fluoroquinolones werden niet meegenomen in de analyse gezien de incidentie hiervan zeer laag was. Deze analyse toont aan dat de resistenties per antibioticum en per oorsprong van isolatie voor *Salmonella* Typhimurium in een groot aantal gevallen nauw bij elkaar aansluiten.

Deze gegevens zijn in overeenstemming met wat verwacht kan worden bij overdracht van resistentie via *Salmonella* Typhimurium van dier via de voeding naar de mens. Bij vergelijking van resistentiepercentages tussen de verschillende groepen wordt echter geen rekening gehouden met het fenomeen van co-resistentie waarbij bepaalde resistenties samen voorkomen en ook samen overgedragen worden, bijvoorbeeld op plasmides of in resistentiecassettes.

Vergelijking van de resistentieprofielen en combinatie resistentieprofiel-faagtype

Dit advies beperkt zich tot gegevens van het serovar *Salmonella* Typhimurium. Zowel de serotypering als de faagtypering zijn fenotypische subtyperingen van *Salmonella*.

Voor alle *Salmonella* Typhimurium isolaten is een resistentieprofiel beschikbaar (Bijlage 5, **Bijlage 6**). Vergelijking van de profielen tussen de verschillende groepen toont aan dat de resistentieprofielen in zeer hoge mate gemeenschappelijk voorkomen bij de stammen uit de feces van dieren, vlees en de mens (Tabel 4). Zo heeft 92,1% van de humane stammen een resistentieprofiel dat ook voorkomt bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit varkensvlees en de feces van varkens en 79% van de humane stammen een resistentieprofiel dat ook voorkomt bij de stammen geïsoleerd uit pluimveevlees en de feces van pluimvee. Hoewel deze vergelijking minder gedetailleerd is (omdat geen faagtype beschikbaar is voor de dierisolaten), ondersteunen deze gegevens de overdracht van resistente *Salmonella* van dier via de voeding naar de mens.

Tabel 4. *Salmonella* Typhimurium met gemeenschappelijk resistentieprofiel en gemeenschappelijke combinatie resistentieprofiel-faagtype

	Feces Varken n (%)	Varkens-Vlees n (%)	Mens n (%)
Gemeenschappelijk resistentieprofiel	74,5 ¹	94,1 ¹	92,1 ¹
Gemeenschappelijk resistentieprofiel + faagtype	NB	83,3 ²	61,3 ²
	Feces kip	Pluimveevlees	Mens

Gemeenschappelijk resistentieprofiel	53,6 ¹	90,7 ¹	79 ¹
Gemeenschappelijk resistentieprofiel + faagtype	NB	87,8 ²	27,1 ²

¹% uitgedrukt op totaal aantal isolaten uit de feces van varkens (n=581), de feces van pluimvee (n=196), varkensvlees (n=255), pluimveevlees (n=43) en de mens (n=1870); ²% uitgedrukt op het aantal isolaten uit varkensvlees (n=204), pluimveevlees (n=41) en de mens (n=1706) waarvoor het faagtype bepaald werd. NB : niet bepaald

Het hoogste niveau van microbiële subtypering is beschikbaar voor de isolaten van varkensvlees, pluimveevlees en de mens, namelijk het serovar (Typhimurium), het resistentieprofiel en het faagtype. Opmerkelijk is dat ondanks het beperkt aantal gegevens opgenomen in de analyse, meer dan 80% van de *Salmonella* Typhimurium isolaten van varkensvlees en pluimveevlees over een combinatie resistentieprofiel-faagtype beschikt dat ook voorkomt bij *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij de humane gerapporteerde *Salmonella*-gevallen. Het overeenkomstig percentage humane stammen is 61,1 % (combinatie die ook voorkomt bij varkensvleesisolaten) en 27,1 % (combinatie die ook voorkomt bij pluimveevleesisolaten). Deze gegevens tonen dat zowel varkensvlees als pluimveevlees een belangrijke bron zijn van overdracht van resistente *Salmonella* Typhimurium naar de mens.

Hoewel de analyse uitgevoerd in dit advies de overdracht van resistentie ondersteunt voor *Salmonella* Typhimurium van varkens en pluimvee via de consumptie van vlees naar de mens, leidt ze niet tot op zichzelf staande besluiten en kan er op basis hiervan geen veralgemening gemaakt worden naar de overdracht van resistentie gerelateerd aan andere bacteriën of ander voedingsmiddelen.

Het Wetenschappelijk Comité raadt aan om ook systematisch de faagtypering uit te voeren op een selectie van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd uit de feces van pluimvee en varkens, wat de vergelijking met de voedingsisolaten en met die van de mens zou toelaten. Een genotypische typering van een selectie van de isolaten uit deze studie zou de overdracht nauwkeuriger in kaart kunnen brengen. De benadering uitgewerkt in dit advies om de overdracht te bestuderen van resistentie van dier via voedselproducerende dieren naar de mens, kan eveneens toegepast worden voor andere serovars van *Salmonella*.

Voor het Wetenschappelijk Comité,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert
Voorzitter van het Wetenschappelijk Comité

Brussel, 15/10/2010

Referenties

Alexander, T.W., Sharma, R., Deng, M.Y., Whetsell, A.J., Jennings, J.C., Wang, Y., Okine, E., Damgaard, D., McAllister, T.A. 2004. Use of quantitative real-time and conventional PCR to assess the stability of the cp4 epsps transgene from roundup ready canola in the intestinal, ruminal and fecal contents of sheep. *Journal of Biotechnology* 112, 255-266.

Angulo, F. J., Nargund, V.N., Chiller, T.C. (2004). Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance. *J. Vet. Med. B* 51, 374–379.

Bruinsma, N., R. J. Willems, A. E. van den Bogaard, M. van Santen-Verheувel, N. London, C. Driessen, and E. E. Stobberingh, 2002: Different levels of genetic homogeneity in vancomycin-resistant and -susceptible *Enterococcus faecium* isolates from different human and animal sources analyzed by amplified-fragment length polymorphism. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 2279–2283.

Chen, M.H., Wang, S.W., Hwang, W.Z., Tsai, S.J., Hsish, Y.C., Chiou, C.S. & Tsen, H.Y. Contamination of *Salmonella* Schwarzengrund cells in chicken meat from traditional market places in Taiwan and comparison of their antibiograms with those of the human isolates. *Poultry Science*, 83, 359-365.

Claycamp, H.G., Hooberman, B.H. (2004). Antimicrobial risk assessment in food safety. *Journal of Food Protection*, 67, 2063-2071.

Clopper, C.J. & Peason, E.S. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, 26, 404-413)

ECDC/EMEA (2009). Technical Report. The bacterial challenge time to react. A call to narrow the gap between multidrug resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents.

http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf

EFSA (2008a). Foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *The EFSA Journal* (2008) 765, 1-87.

EFSA (2008b). Overview of methods for source attribution for human illness from food borne microbiological hazards. *The EFSA Journal* (2008) 764, 1-43.

EFSA/EMEA/ECDC/SCENIHR (2009). Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. *EFSA Journal* 7(11):1372.

Ferrini, A.M., Mannoni, V., Pontieri, E., Pourshaban, M. 2007. Longer resistance of some DNA traits from BT176 maize to gastric juice from gastrointestinal affected patients. *International journal of immunopathology and pharmacology* 20, 111-118.

IFT (2006). Antimicrobial resistance : implications for the food system. *Comprehensive reviews in food science and food safety* 5, 71-136.

Jensen, L. B., P. Ahrens, L. Dons, R. N. Jones, A. M. Hammerum, and F.M. Aarestrup, 1998: Molecular analysis of Tn1546 in *Enterococcus faecium* isolated from animals and humans. *J. Clin. Microbiol.* 36, 437–442.

Kaufmann (1996). *The bacteriology of Enterobacteriaceae*, Munksgaard, Copenhagen.

Mead, P. S., L. Slutsker, V. Dietz, L. F. McCaig, J. S. Bresee, C. Shapiro, P. M. Griffin, and R. V. Tauxe, 1999: Food-related illness and death in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 5, 607–625.

Mølbak (2004). Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans.

The public health consequences. J. Vet. Med. B51, 364-369.

NCCLS (1999). Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. M31-A, Vol 19. ISBN 1-56238-377-9.

Netherwood, T., Martin-Orúe, S.M., O'Donnell, A.G., Gockling, S, Graham, J., Mathers, J.C., Gilbert, H.J. 2004. Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. Nature biotechnology 22, 204-209.

Threlfall, E.J., Frost, J.H. (1990). The identification, typing and fingerprinting of *Salmonella* : laboratory aspects and epidemiological applications. Journal of Applied Bacteriology, 68, 5-16.

Van Pelt, W., Van de Giessen, A.W., Van Leeuwen, W.J., Wannet, W., Henken, A.M., Evers, E.G., De Wit, M.A.S., Van Duynhoven, Y.T.H.P. (1999). Oorsprong, omvang en kosten van humane salmonellose met betrekking tot varken, rund, kip, ei en overige bronnen. Infectieziektenbulletin, 10, 240-243.

WHO (1997). The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report of a WHO meeting. Berlin, Germany. 13-17 oktober 1997, WHO, Geneve, Switzerland.

WIV (2008). Voedselvergiftigingen en antimicrobiële resistentie van zoönotische kiemen geïsoleerd uit voeding in 2007. Jaarverslag Nationaal Referentiecentrum voor voedseluitbraken en antimicrobiologische resistentie in zoönotische agentia in België in 2007.

Bijlagen

Bijlage 1. Overzicht van de breekpunten van de gevoeligheidstesten

Bijlage 2 : Resultaat van de gevoeligheidstest voor *Salmonella* Typhimurium isolaten van feces varken (n=581), feces kip (n=196), varkensvlees (n=255), pluimveevlees (n=43) en de mens (n=1870) gedurende de periode 2001 tot 2006

Bijlage 3. Overzicht van het aantal stammen met een bepaald faagtype voor de *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij de mens, varkensvlees en pluimveevlees

Bijlage 4. Overzicht van het resultaat van de statistische analyse "significant verschil tussen de resistentiepercentages"

Bijlage 5. Vergelijking van de resistentieprofielen van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij feces varken, varkensvlees en bij de mens. ¹ :% uitgedrukt op het totaal aantal stammen per oorsprong van isolatie : feces varken (n=581), varkensvlees (n=255), mens (n=1870)

Bijlage 6. Vergelijking van de resistentieprofielen van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij feces kip, pluimveevlees en bij de mens. ¹ :% uitgedrukt op het totaal aantal stammen per oorsprong van isolatie : feces kip (n=196), pluimveevlees (n=43), mens (n=1870)

Bijlage 7. Vergelijking van de combinatie resistentieprofiel-faagtype van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij varkensvlees en de mens. Percentages tussen haakjes zijn uitgedrukt op het totaal aantal stammen waarvoor het faagtype bepaald werd : varkensvlees (n =204), mens (n=1706)

Bijlage 8. Vergelijking van de combinaties resistentieprofiel-faagtype van *Salmonella* Typhimurium geïsoleerd bij pluimveevlees en de mens. Percentages tussen haakjes zijn uitgedrukt op het totaal aantal stammen waarvoor een faagtype bepaald werd : pluimveevlees (n=41), mens (n=1706)

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

D. Berkvens, C. Bragard, E. Daeseleire, P. Delahaut, K. Dewettinck, J. Dewulf, L. De Zutter, K. Dierick, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier, C. Saegerman, B. Schiffers, E. Thiry, T. van den Berg, M. Uyttendaele, C. Van Peteghem.

Dankbetuiging

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

Leden van het Wetenschappelijk Comité	H. Imberechts (verslaggever), K. Dierick, L. Herman, D. Berkvens
Externe experts	P. Butaye (CODA), S. Bertrand (WIV), B. Catry (WIV)

Wettelijk kader van het advies

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

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

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 27 maart 2006.

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.