

SAMENVATTING VETMAP PROJECT

Het VETMAP¹ project is uitgevoerd door GD in samenwerking met het VMDC, in opdracht van en gefinancierd door het ministerie van LNV. Het *doel* van het VETMAP project is om de antibioticumgevoeligheid van veterinair relevante bacteriële ziekteverwekkers ('dierpathogenen') afkomstig uit landbouwhuisdieren (varkens, pluimvee, runderen, vleeskalveren), honden, katten en paarden te monitoren en te rapporteren. Het *resultaat* van VETMAP is een representatief, betrouwbaar inzicht in de antibioticumgevoeligheid en antibioticumresistentie (AMR) van dierpathogenen waardoor onder meer *gerichter behandelen* en het *opsporen van risicovolle resistenties* mogelijk wordt. Om tot de VETMAP monitoring te komen, is de 'VETMAP Systematiek' ontwikkeld (zie hierna).

Waarom is VETMAP belangrijk?

AMR komt overal voor en is daarmee een bedreiging voor de gezondheid van mens en dier. Het terugdringen van AMR was dan ook het uitgangspunt van het antibioticumreductiebeleid dat eind 2008 is ingesteld. De goede samenwerking tussen overheid en bedrijfsleven heeft ertoe geleid dat eind 2017 in de veehouderij een reductie in het antibioticumgebruik van meer dan 60% is gerealiseerd ten opzichte van 2009. Daarnaast is ook het gebruik van humaan kritische antibiotica sterk afgenomen. Ondanks deze successen, blijft het van groot belang om verdere stappen te zetten in het verantwoord, 'prudent' omgaan met antibiotica, zowel in de diergezondheidszorg als in de humane gezondheidszorg.

Ook het programma AntiBioticaResistentie (ABR) van de overheid (2015) onderschrijft dat werken vanuit de One Health gedachte (humaan, veterinair, omgeving) noodzakelijk is om maximaal resultaat te kunnen bereiken (kamerbrief april 2018). Eén van de onderdelen van dit programma ABR is het verbeteren van de AMR surveillance in de humane gezondheidszorg waarbij aandacht is voor een betere en snelle uitwisseling van resistentiegegevens. VETMAP beoogt hetzelfde doel, maar dan in de diergezondheidszorg. Op dit moment is er onvoldoende inzicht in AMR in dierpathogenen. Voor bepaalde dierpathogenen is er binnen de basismonitoring een meer of minder representatief inzicht, maar voor andere dierpathogenen ontbreekt het inzicht volledig.

Met de implementatie van VETMAP zal een betrouwbaar, representatief en up-to-date beeld van AMR in dierpathogenen van de verschillende diersoorten verkregen worden. Dit leidt tot prudent, selectief gebruik in de praktijk (*verfijning* van het antibioticumgebruik) en verkleint daarmee de kans op het inzetten van een 'onjuist' antibioticum (*afname* van het gebruik). Immers, als men op het moment van daadwerkelijk inzetten van een antibioticumbehandeling geen uitslag van een gevoeligheidsbepaling voorhanden heeft, kan men op basis van de AMR gegevens toch onderbouwd een goede keuze maken. Dezelfde AMR gegevens zullen ook de basis gaan vormen voor de antibiotica adviezen in de verschillende formularia van de KNMvD wat tot verdere optimalisatie van antibioticumgebruik in de dierlijke sector leidt. Door het over langere tijd volgen van AMR, kunnen trends gevolgd en ontwikkelingen tijdig ontdekt worden. Overall draagt VETMAP daarmee bij aan het behoud van de op dit moment beschikbare antibiotica en daarmee de mogelijkheid tot het behandelen van zieke dieren, nu en in de toekomst. Door VETMAP is er 'bewijs' waarmee geborgd wordt dat antibiotica terecht beschikbaar blijven of is er, wanneer een toenemende trend in AMR waargenomen wordt, een duidelijk signaal tot 'actie' om de trend te keren. Dit is uitermate belangrijk, mede gezien de verwachting dat er (nagenoeg) geen nieuwe antibiotica voor dieren beschikbaar zullen gaan komen.

Hoewel VETMAP primair gericht is op het monitoren van AMR in dierpathogenen, kunnen de verzamelde isolaten eveneens gescreend worden op specifieke resistentiemechanismen (bv. MRSA,

¹ VETerinaire Monitoring Antibioticumgevoeligheid dierPathogenen.

ESBLs) die humaan van belang zijn. Daarmee kan VETMAP een aanvulling zijn op de MARAN-rapportage² en is daarmee in het belang van dier én mens.

Samenvatting van de VETMAP Systematiek

In de VETMAP Systematiek (zie rapportage ‘VETMAP Systematiek – Beschrijving van de systematiek ten behoeve van de uitvoering van de monitoring van antibioticumresistentie in veterinair relevante pathogenen’) is beschreven op welke wijze de landelijke monitoring van AMR in dierpathogenen uitgevoerd zou moeten worden om tot een betrouwbaar, representatief beeld van het AMR-percentages te komen voor de verschillende bacterie/antibioticum combinaties. In de systematiek wordt onderscheid gemaakt in passieve en aangestuurde AMR monitoring, met het doel om zoveel mogelijk gebruik te kunnen maken van *bestaande* gegevens:

- Passieve AMR monitoring = het routinematig, vrijwillig (‘ongevraagd’) insturen van materiaal voor bacteriologisch onderzoek en antibioticumgevoeligheidsbepaling. Dit betreft de huidige ‘passieve monitoring’ van AMR zoals uitgevoerd en gerapporteerd door de GD. De passieve AMR monitoring verwijst dus naar *bestaande* gegevens.
- Aangestuurde monitoring = het gericht, op verzoek van het laboratorium, insturen van materiaal waarin bepaalde bacteriën verwacht worden.

Ten behoeve van het opzetten van de VETMAP Systematiek zijn vier pilots uitgevoerd om informatie te verkrijgen over a) bruikbaarheid van bestaande, passieve AMR-monitoring gegevens en b) haalbaarheid van het opzetten van aangestuurde AMR-monitoring. De samenvatting van deze vier pilots is te vinden in de bijlage. De uitkomsten van de pilots zijn verwerkt in de VETMAP Systematiek.

De VETMAP Systematiek is een *generiek* document waarin beschreven wordt waaraan het verzamelen van monsters/isolaten, het laboratoriumonderzoek (methodiek, kwaliteitscriteria/richtlijnen, interpretatie, database, opslag) en de analyse en rapportage van de resultaten moeten voldoen ter verkrijging van een representatieve, betrouwbare AMR monitoring. Daarnaast wordt meer specifiek, per diersoort beschreven welke bacteriën gemonitord dienen te worden, welke antibiotica onderzocht dienen te worden, welke aantallen isolaten (passief/aangestuurd) nodig zijn, en welke aanvullende informatie noodzakelijk is.

Het overzicht van de geselecteerde dierpathogenen en antibiotica is in aanvang gebaseerd op de indicaties in de verschillende diersoortspecifieke formulieren. Vervolgens is een verdere selectie gemaakt op basis van a) bestaande ‘knelpunten’ in het veld problemen, en/of b) een absoluut gebrek aan betrouwbare gegevens binnen de bestaande passieve monitoring. Deze selectie is in overleg met praktiserende dierenartsen uit de verschillende diersectoren tot stand gekomen. Vervolgens is in overleg met de leden van de begeleidingscommissie³ van het VETMAP project een verdere prioritering van te monitoren bacteriën per diersoort gemaakt, (Tabel 1, kolom ‘Advies....’) om bijvoorbeeld gedeeltelijke uitrol van VETMAP mogelijk te maken in het geval dat volledige uitrol (vermeld in kolom ‘Te monitoren.....’) financieel niet haalbaar is. In Tabel 1 is tevens per diersoort/bacteriecombinatie aangegeven wat de huidige wijze van monitoring is (Tabel 1, kolom ‘Actuele wijze....’) en wat de aanbeveling is voor de wijze van monitoring binnen VETMAP (Tabel 1, kolom ‘Aanbeveling....’). Deze aanbeveling is een absoluut *minimum* om tot een relevant beeld van de AMR in dierpathogenen te komen. Zoals uit de tabel blijkt, varieert het per diersoort of er momenteel passieve monitoring bestaat en zo ja, of deze passieve AMR-monitoring voldoende informatie levert, of dat er (een combinatie met) aangestuurde AMR-monitoring vereist is voor een

² NethMap-MARAN: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands, zie <https://www.wur.nl/nl/Onderzoek-Resultaten/Onderzoeksinstituten/Biovetinary-Research/Publicaties/MARAN-rapporten-antibioticaresistentie.htm>

³ In de begeleidingscommissie VETMAP waren het ministerie van LNV, de SDa, WBVR, KNMvD, CPD, de diersectoren (LTO, POV, werkgroepen ABRES), GD en VMDC vertegenwoordigd.

representatieve monitoring. Voor een aantal diersoort/bacterie combinaties levert de huidige passieve monitoring een betrouwbaar, representatief beeld. Wel is aanvullende achtergrondinformatie (diercategorie, leeftijd, behandelgeschiedenis etc.) nodig om het effect hiervan te kunnen evalueren (zogenaamde ‘passief plus’ monitoring). Voor sommige diersoort/bacterie combinaties bestaat er momenteel helemaal geen passieve monitoring en/of worden slechts zeer weinig monsters/isolaten ingestuurd. Voor deze categorie is aangestuurde monitoring vereist voor een representatieve monitoring. Voor de resterende diersoort/bacterie combinaties wordt een combinatie van ‘passief plus’ en aangestuurde monitoring aanbevolen. Voor het in beeld brengen van verschuivingen in AMR is het voor elk van de diersoort/bacterie combinaties altijd noodzakelijk om minimaal één jaar te monitoren op de aanbevolen wijze.

Tabel 1: overzicht van te monitoren bacteriën en prioritering

Diersoort	Te monitoren bacteriën conform Systematiek VETMAP	Actuele wijze van monitoring ¹	Aanbeveling monitoring VETMAP (scenario 1)	Advies van de begeleidings commissie (scenario 2) ³
Varken	<i>A. pleuropneumoniae</i>	Passief	Passief plus*	JA
	<i>E. coli</i>			JA
	<i>S. suis</i>			JA
Melkvee	Coagulase-negatieve stafylokokken	Passief	Passief plus*	JA
	<i>E. coli</i>			JA
	<i>S. aureus</i>			JA
	<i>S. dysgalactiae</i>			JA
	<i>S. uberis</i>			JA
Opfok-/leggen	<i>E. cecorum</i>	Passief + aangestuurd ²	Passief plus* + aangestuurd	NEE
	<i>E. coli</i>			JA
	<i>S. aureus</i>			NEE
Vleeskuiken:	<i>E. cecorum</i>	Passief + aangestuurd ²	Passief plus* + aangestuurd	JA
	<i>E. coli</i>			JA
	<i>S. aureus</i>			JA
Kalkoen	<i>E. coli</i>	Passief + aangestuurd ²	Passief plus* + aangestuurd	JA
Vleeskalveren	<i>S. Typhimurium</i>	Passief	Passief plus* + aangestuurd	JA
	Monofasische variant van <i>S. Typhimurium</i>			JA
	<i>M. haemolytica</i>			JA
	<i>P. multocida</i>			JA
	<i>M. bovis</i>			JA
Jongvee	<i>E. coli</i>	Passief	Passief plus*	NEE

Diersoort	Te monitoren bacteriën conform Systematiek VETMAP	Actuele wijze van monitoring ¹	Aanbeveling monitoring VETMAP (scenario 1)	Advies van de begeleidings commissie (scenario 2) ³
	<i>S. Dublin</i>		+ aangestuurd	NEE
	<i>S. Typhimurium</i>			NEE
	Monofasische variant van <i>S. Typhimurium</i>			NEE
	<i>M. bovis</i>			NEE
Melkvee	<i>S. agalactiae</i>	Passief	Passief plus* + aangestuurd	NEE
Hond	<i>E. coli</i>	Afwezig	Passief plus* + aangestuurd	JA
	<i>Staphylococcus species</i>			JA
	<i>P. aeruginosa</i>			NEE
Kat	<i>E. coli</i>	Afwezig	Passief plus* + aangestuurd	NEE
	<i>Staphylococcus species</i>			NEE
Varken	<i>C. perfringens</i>	Afwezig	Aangestuurd	NEE
Paard	<i>Salmonella species</i>	Afwezig	Aangestuurd	NEE
	<i>E. coli</i>			NEE

¹ De actuele wijze van monitoring betreft de passieve monitoring zoals uitgevoerd door GD (landbouwhuisdieren) en VMDC (hond/kat).

² De aangestuurde AMR-monitoring bij de genoemde pluimvee bacteriën is van tijdelijke aard (dit betreft een pilot project onder de basisonderzoek).

³ Het advies van de begeleidingscommissie voor wat betreft de te monitoren diersoort/bacterie combinaties in het geval dat voor een gedeeltelijke uitrol van VETMAP gekozen zou worden.

*'Passief plus' = passieve monitoring aangevuld met verzamelen en analyseren van extra achtergrondinformatie (diercategorie, leeftijd, behandelgeschiedenis etc.)

Zoals hierboven vermeld, zijn de uitkomsten van de vier pilots gelegd naast de ontwikkelde VETMAP systematiek en waar nodig is de systematiek aangepast. De belangrijkste bevindingen uit de vier pilots waren:

- Aangestuurd verkrijgen van isolaten/monsters is goed haalbaar, ook in een minder centraal georganiseerde sector zoals de gezelschapsdierensector;
- Feedback naar inzenders is zeer belangrijk, zowel m.b.t. aanmoedigen om in te sturen als terugkoppelen van de resultaten van het laboratoriumonderzoek;
- AMR percentages in aangestuurde monitoring kunnen voor klinisch relevante antibiotica beduidend lager zijn dan die in passieve monitoring;
- Passief verkregen AMR percentages zijn voor een groot aantal antibiotica representatief en kunnen verschuivingen in AMR percentages in beeld brengen;
- Verschillende factoren kunnen de AMR percentages beïnvloeden; hier dient achteraf voor gecorrigeerd te worden om zo betrouwbaar mogelijke AMR percentages weer te kunnen geven.

Het is van belang om na een jaar te evalueren of de gemonitorde aantallen dierpathogenen, tot stand gekomen middels vooraf vastgestelde normen voor precisie en betrouwbaarheid, de benodigde informatie opleveren. Naar aanleiding van deze jaarlijkse evaluatie zouden aantallen en/of de verhouding van passief versus aangestuurde monitoring bijgesteld kunnen worden.

Voor een goede uitvoering van VETMAP is het van groot belang dat de betrokken laboratoria over infrastructuur beschikken voor het ontvangen van monsters/isolaten, het uitvoeren van laboratoriumonderzoek en het rapporteren van resultaten naar inzenders. Daarnaast is cruciaal dat per diersoort met exact dezelfde laboratoriummethodiek gewerkt wordt; wanneer dit niet gebeurt ontstaat een ‘appels – peren’ vergelijk waardoor de waarde van VETMAP verloren gaat.

Flexibiliteit VETMAP

Om een goed beeld van de AMR te krijgen, is het van belang dat VETMAP gedurende meerdere jaren uitgevoerd wordt. Al naar gelang van de actualiteit, is het mogelijk om binnen VETMAP aanpassingen te maken zoals het monitoren van andere bacteriën, een andere diersoort/-categorie toevoegen, naar specifieke resistentiemechanismen zoeken, de frequentie van monitoring aanpassen, aangestuurde monitoring laten vervallen omdat er passief voldoende gegevens verkregen worden (of andersom). Het nut en de noodzaak van aanpassingen worden duidelijk naarmate het systeem een aantal jaar draait.

Toekomstperspectief

Het doel van het VETMAP project was om te komen tot een landelijk dekkende monitor van AMR in veterinaire relevante bacteriële ziekteverwekkers bij varkens, pluimvee, runderen, vleeskalveren, paarden en gezelschapsdieren. Bij volledige uitvoer van de VETMAP systematiek, welke is samengevat in Tabel 1 van dit document, kan dit doel bereikt worden. Op advies van de leden van de begeleidingscommissie is naast de volledige uitrol van VETMAP, een tweede scenario opgesteld voor de implementatie van VETMAP.

1. Scenario 1: volledige uitrol VETMAP waarbij alle aanbevelingen uit Tabel 1 worden geïmplementeerd. Dit omvat ‘passief plus’ monitoring, aangestuurde monitoring en een combinatie daarvan van **alle** in de systematiek geselecteerde diersoort/bacterie combinaties (zie kolom ‘Te monitoren....’, Tabel 1).
2. Scenario 2: gedeeltelijke uitrol VETMAP waarbij een deel van de aanbevelingen uit Tabel 1 worden uitgevoerd. Dit omvat ‘passief plus’ monitoring en aangestuurde monitoring van **een selectie** van in de systematiek geselecteerde diersoort/bacterie combinaties (zie kolom ‘Advies....’, Tabel 1).

Indien er voor scenario twee wordt gekozen, zal dit betekenen dat er keuzes worden gemaakt voor diersoort en bacteriesoorten waarbij niet alle relevante dierpathogenen bij de verschillende diersoorten worden gemonitord. Uiteraard zijn er minder kosten gemoeid bij uitrol van scenario twee maar er is ook navenant minder opbrengst.

BIJLAGE.

Zoals eerder aangegeven zijn er vier pilots uitgevoerd en de ervaringen en resultaten uit deze pilots zijn verwerkt in de VETMAP Systematiek. Het betrof de volgende vier pilots (welke hieronder samengevat worden):

1. Analyse van de passieve antibioticumgevoeligheidsmonitoring van *Escherichia coli* uit varkens ('Pilot Varken');
2. Pilotonderzoek ten behoeve van de monitoring van de antibioticumgevoeligheid van *Staphylococcus* spp. uit huidinfecties van honden ('Pilot Hond');
3. Pilotonderzoek ten behoeve van de monitoring van de antibioticumgevoeligheid van *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp. uit vleeskalveren ('Pilot Vleeskalveren');
4. Evaluatie project aanvullende monitoring antibioticumgevoeligheid pluimvee 2014 – 2016 ('Pilot Pluimvee').

Pilot Varken

De pilot Varken heeft aangetoond dat de bestaande, passieve AMR-monitoring van *E. coli* isolaten afkomstig van naar GD ingestuurde monsters en kadavers, een betrouwbare en redelijk representatieve monitoring is waarmee verschillen van 5% (of meer) in AMR-percentages significant opgepikt kunnen worden. Het is door het ontbreken van informatie over de behandelgeschiedenis van de dieren waaruit de *E. coli* isolaten afkomstig zijn, niet mogelijk om aan te geven in hoeverre de gevonden AMR-percentages beïnvloed worden door deze factor. Wel kwam een duidelijk effect van diercategorie op de AMR-percentages naar voren. Het wordt aanbevolen om de bestaande AMR-monitoring van *E. coli* isolaten voort te zetten en aanvullend informatie over behandelgeschiedenis, provincie van herkomst, bedrijf en diercategorie te verkrijgen. Na twaalf maanden kan vervolgens geëvalueerd worden wat de invloed van deze factoren op de gevonden AMR-percentages is. Wanneer één of meerdere van deze factoren van invloed blijken te zijn, kunnen de AMR-percentages hiervoor gecorrigeerd worden.

Pilot Hond

De pilot Hond heeft aangetoond dat het mogelijk is om in een sector die, vergeleken met de intensieve dierhouderij matig tot niet georganiseerd is, een aangestuurde monitoring van AMR op te zetten die op jaarbasis tot voldoende isolaten leidt zodat een betrouwbare, representatieve AMR-monitoring ontstaat. 'Aangestuurd' verwijst in dit geval naar het op verzoek van het VMDC insturen van monsters van honden waarin specifieke, veterinaire relevante bacteriën verwacht worden. Uit de pilot Hond is gebleken dat er voor enkele klinisch relevante antibiotica verschillen bestaan tussen het AMR-percentage van *Staphylococcus* spp. isolaten verkregen via aangestuurd onderzoek (deze pilot) en van *Staphylococcus* spp. isolaten verkregen via de reguliere monsterstroom van het VMDC. Daarom wordt aanbevolen een aangestuurde monitoring op te zetten om voldoende monsters van onbehandelde honden te verzamelen. Deze kan aangevuld worden met een passieve monitoring (gebruik makend van de reguliere monsterstroom van het VMDC). Bij de monsters uit de reguliere monsterstroom moet aandacht zijn voor het vastleggen en nader evalueren van (het effect van) behandelgeschiedenis op de gevonden resistentiepercentages.

Pilot Vleeskalveren

De pilot Vleeskalveren heeft aangetoond dat het in een goed georganiseerde maar ook vrij 'gesloten' sector zoals de vleeskalverhouderij, goed mogelijk is om een aangestuurde monitoring van AMR op te zetten waar op jaarbasis een voldoende aantal isolaten in verworven kan worden om tot een betrouwbare en representatieve AMR-monitoring te komen. 'Aangestuurd' verwijst in dit geval naar het op verzoek van GD insturen van neusswabs van zieke kalveren. Hoewel het doel was om *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp. isolaten van onbehandelde vleeskalveren te

verkrijgen, waren nagenoeg alle isolaten afkomstig van vleeskalveren die kort voor de afname van de neusswab antibiotica ontvangen hadden. Bij isolaten uit de passieve monitoring werd, in vergelijking met de resultaten uit de aangestuurde monitoring, voor sommige bacterie-antibioticum combinaties een overschatting van de prevalentie AMR isolaten gevonden. Daarom wordt aanbevolen om naast de gegevens van de passieve monitoring, waarbij de overschattingen van prevalenties worden beschreven, ook actief isolaten te verzamelen voor de monitoring van (trends in) de AMR van luchtwegpathogenen bij vleeskalveren.

Pilot Pluimvee

Buiten het VETMAP project wordt al gedurende langere tijd in een pilot de monitoring van AMR in een selectie van pluimvee bacteriën uitgevoerd door middel van een aangestuurde monitoring. Hiertoe verzamelen dierenartsenpraktijken isolaten van bepaalde bacteriesoorten en sturen deze op gezette tijden naar GD voor identificatie en ABG. Deze manier van werken heeft er toe geleid dat er, sinds 2015, representatieve overzichten van AMR per subsector (vlees- en legsector) gegenereerd kunnen worden. Omdat isolaten door dierenartsen opgespaard worden, en niet per ommekeer ingestuurd worden naar GD voor BO en ABG, is het in deze sector extra belangrijk om het (maatschappelijk!) belang van deze AMR-monitoring te onderstrepen. Men heeft immers niet een direct resultaat retour maar verricht wel werkzaamheden. Eén van de conclusies uit dit langlopende onderzoek naar AMR bij pluimvee is dat AMR percentages in de tijd kunnen veranderen, maar dat er om significante verschuivingen te zien optreden er gedurende langere periodes (meer dan een jaar) gemonitord zou moeten worden. Daarnaast is vastgesteld dat er hogere MIC waarden werden gevonden in behandelde dieren t.o.v. onbehandelde dieren. Uit deze langlopende pilot is ook gebleken dat de gevoeligheden binnen de subsectoren (vlees en leg) significant verschilden, waardoor deze apart gemonitord dienen te worden. Tot slot bleek het delen van dergelijke resultaten met praktici een grote toegevoegde waarde te hebben voor de praktici. Dierenartsen kunnen de kwantitatieve data uit de AMR-monitoring vergelijken met de eigen diagnostiek, *in casu*, de resultaten van zelf uitgevoerd BO en ABG. Daar waar relevant kan er overleg plaatsvinden hoe de diagnostiek op de praktijk geoptimaliseerd kan worden om in het acute stadium van een bacteriële infectie beter onderbouwde keuzes te kunnen maken voor antibioticumbehandelingen.