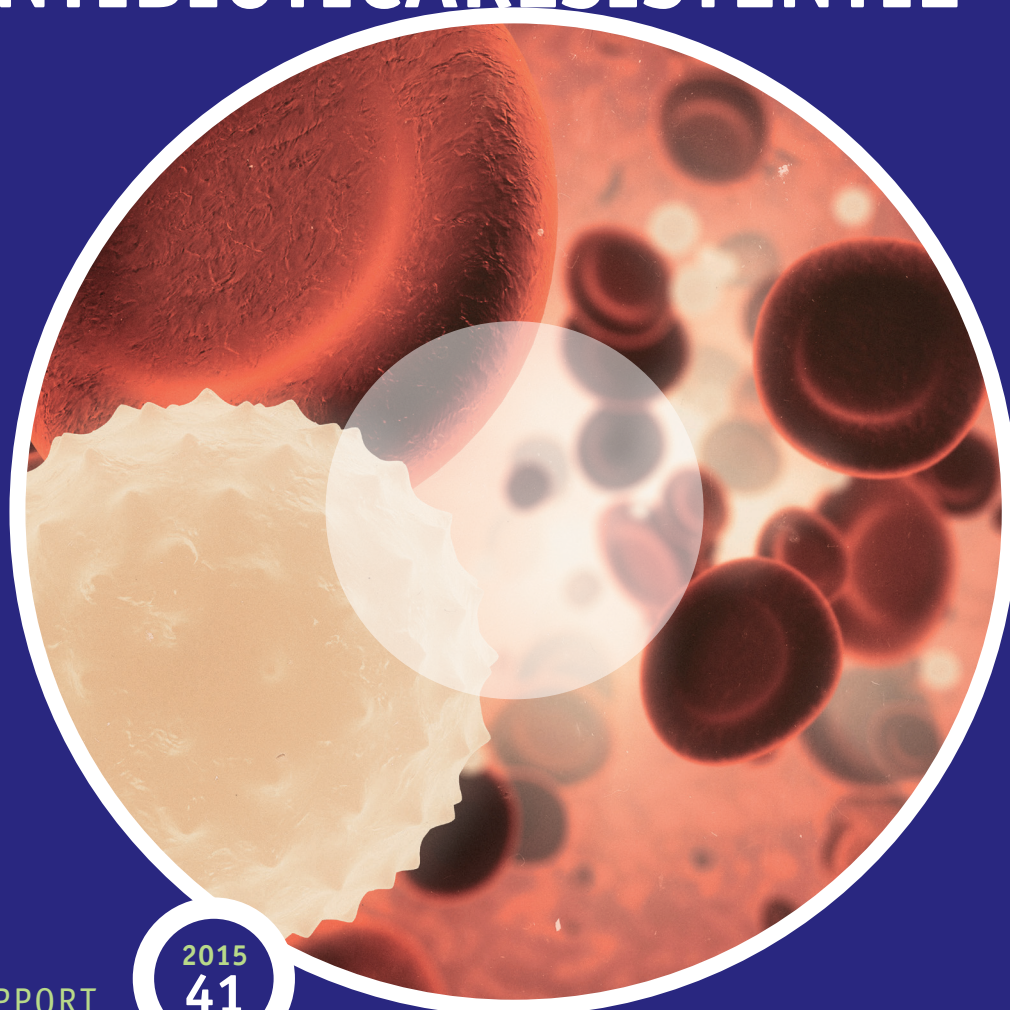


STAND VAN ZAKEN PATHOGENEN, ANTIBIOTICA EN ANTIBIOTICARESISTENTIE



RAPPORT

2015

41

STAND VAN ZAKEN PATHOGENEN, ANTIBIOTICA EN
ANTIBIOTICARESISTENTIE

RAPPORT

2015

41

ISBN 978.90.5773.697.1



stowa@stowa.nl www.stowa.nl

TEL 033 460 32 00

Stationsplein 89 3818 LE Amersfoort

POSTBUS 2180 3800 CD AMERSFOORT

Publicaties van de STOWA kunt u bestellen op www.stowa.nl

COLOFON

UITGAVE Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer
Postbus 2180
3800 CD Amersfoort

AUTEUR
dr.ir. E.J.T.M. Leenen (H20ké Water & Gezondheid Advies)

In oorspronkelijke opdracht van Waterschap Aa en Maas, met begeleiding van Wim van der Hulst

DRUK Kruyt Grafisch Adviesbureau
STOWA STOWA 2015-41
ISBN 978.90.5773.697.1

COPYRIGHT Teksten en figuren uit dit rapport mogen alleen worden overgenomen met bronvermelding.

DISCLAIMER Deze uitgave is met de grootst mogelijke zorg samengesteld. Niettemin aanvaarden de auteurs en de uitgever geen enkele aansprakelijkheid voor mogelijke onjuistheden of eventuele gevolgen door toepassing van de inhoud van dit rapport.

TEN GELEIDE

Er is in Nederland een toenemende discussie over de mogelijke verspreiding van (dier)ziektes, antibiotica en antibioticaresistente bacteriën vanuit de veehouderij naar de mens. Deze ziekteverwekkers, antibiotica en antibioticaresistente bacteriën zijn ook in oppervlaktewater en afvalwater aanwezig. Bij de waterschappen komt dan ook regelmatig de vraag terecht in hoeverre dit voorkomt en wat de gezondheidsrisico's zijn. Er is echter nog geen goed overzicht over wat er bekend is en wat er nog moet worden onderzocht.

Deze rapportage geeft een samenvatting van de kennis en de kennishiaten over de aanwezigheid van deze micro-organismen en stoffen in Nederlands oppervlaktewater, via welke route zij in het water terecht komen en wat de gezondheidsrisico's zijn voor diverse gebruiksdoel-einden.

De aanbevelingen geven handvatten voor verder onderzoek, maar ook voor visie- en beleidsvorming over hoe om te gaan met gezondheidsrisico's bij verschillende gebruiksdoelen van water.

Het rapport is gemaakt in opdracht van waterschap Aa en Maas. De bevindingen zijn echter voor een veel breder waterschapspubliek relevant. Daarom brengen wij in samenspraak met waterschap Aa en Maas dit rapport als STOWA rapportage uit.

Volksgezondheid is één van de fundamenteën van de waterketen. Wij hopen met dit rapport het belang van die volksgezondheid te actualiseren en uw beleidsontwikkeling in deze te ondersteunen.

Joost Buntsma
Directeur STOWA

DE STOWA IN HET KORT

STOWA is het kenniscentrum van de regionale waterbeheerders (veelal de waterschappen) in Nederland. STOWA ontwikkelt, vergaart, verspreidt en implementeert toegepaste kennis die de waterbeheerders nodig hebben om de opgaven waar zij in hun werk voor staan, goed uit te voeren. Deze kennis kan liggen op toegepast technisch, natuurwetenschappelijk, bestuurlijk-juridisch of sociaalwetenschappelijk gebied.

STOWA werkt in hoge mate vraaggestuurd. We inventariseren nauwgezet welke kennisvragen waterschappen hebben en zetten die vragen uit bij de juiste kennisleveranciers. Het initiatief daarvoor ligt veelal bij de kennisvragende waterbeheerders, maar soms ook bij kennisinstellingen en het bedrijfsleven. Dit tweerichtingsverkeer stimuleert vernieuwing en innovatie. Vraaggestuurd werken betekent ook dat we zelf voortdurend op zoek zijn naar de 'kennisvragen van morgen' – de vragen die we graag op de agenda zetten nog voordat iemand ze gesteld heeft – om optimaal voorbereid te zijn op de toekomst.

STOWA ontzorgt de waterbeheerders. Wij nemen de aanbesteding en begeleiding van de gezamenlijke kennisprojecten op ons. Wij zorgen ervoor dat waterbeheerders verbonden blijven met deze projecten en er ook 'eigenaar' van zijn. Dit om te waarborgen dat de juiste kennisvragen worden beantwoord. De projecten worden begeleid door commissies waar regionale waterbeheerders zelf deel van uitmaken. De grote onderzoekslijnen worden per werkveld uitgezet en verantwoord door speciale programmacommissies. Ook hierin hebben de regionale waterbeheerders zitting.

STOWA verbindt niet alleen kennisvragers en kennisleveranciers, maar ook de regionale waterbeheerders onderling. Door de samenwerking van de waterbeheerders binnen STOWA zijn zij samen verantwoordelijk voor de programmering, zetten zij gezamenlijk de koers uit, worden meerdere waterschappen bij één en het zelfde onderzoek betrokken en komen de resultaten sneller ten goede van alle waterschappen.

De grondbeginselen van STOWA zijn verwoord in onze missie:

Het samen met regionale waterbeheerders definiëren van hun kennisbehoeften op het gebied van het waterbeheer en het voor én met deze beheerders (laten) ontwikkelen, bijeenbrengen, beschikbaar maken, delen, verankeren en implementeren van de benodigde kennis.

STAND VAN ZAKEN PATHOGENEN, ANTIBIOTICA EN ANTIBIOTICARESISTENTIE

INHOUD

	TEN GELEIDE	
	STOWA IN 'T KORT	
1	INLEIDING	1
1.1	Doel	1
1.2	Opzet rapportage	1
2	PATHOGENEN	2
3	ANTIBIOTICA IN NEDERLAND	7
3.1	Antibioticagebruik in de humane gezondheidszorg	8
3.2	Antibioticagebruik in de veterinaire gezondheidszorg	9
3.3	Antibiotica in water	11
3.4	Conclusies	12
4	ANTIBIOTICARESISTENTIE	13
4.1	Antibioticaresistentie	13
4.1.1	Antibioticaresistentie in bacteriën	14
4.1.2	Effect antibioticaresistentie op mens	15
4.1.3	Antibioticaresistentie in de humane gezondheidszorg	15
4.1.4	Antibioticaresistentie in de veterinaire gezondheidszorg	16
4.2	Antibioticaresistentie in water	16
4.2.1	Ontwikkeling van antibioticaresistentie in water	17
4.2.2	Emissie van antibioticaresistentie bacteriën naar water	18
4.2.3	Antibioticaresistentie in oppervlaktewater	18
4.2.4	Antibioticaresistentie in afvalwater en rwzi	19
4.3	Conclusies	20

5	GEZONDHEIDSRISICO'S IN WATER	21
5.1	Gebruiksdoelen	21
5.2	Gezondheidsrisico	22
5.3	Bronnen, blootstellingroutes en gezondheidsrisico's van pathogenen en antibioticaresistente micro-organismen in water	23
5.4	Vergelijken van gezondheidsrisico's van water	25
5.5	Conclusies	26
6	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	27
6.1	Antwoorden op geformuleerde vragen	27
6.2	Aanbevelingen	28
	6.2.1 Algemene aanbevelingen	28
	6.2.2 Aanbevelingen voor Waterschap Aa en Maas	30
6.3	Lopende en startende onderzoeken	31
	REFERENTIES	32

1

INLEIDING

Waterschap Aa en Maas heeft de afgelopen jaren een studie gedaan naar de risico's van pathogenen en antibiotica(resistentie) bij mestverwerkingen met als resultaat een middelvoorschrift voor lozingen uit mestverwerkinginstallaties. Dit onderzoek en de toenemende discussie over de mogelijke verspreiding van dierziektes (varkenspest, mond en klauwzeer, vogelgriep, Q-koorts) en antibioticaresistente bacteriën vanuit de veehouderij naar de mens is aanleiding voor een volgende stap. Deze ziekteverwekkers, antibiotica en antibioticaresistente bacteriën zijn ook in oppervlaktewater en afvalwater aanwezig. Bij het waterschap komt dan ook regelmatig de vraag terecht in hoeverre dit voorkomt en wat de gezondheidsrisico's zijn. Er is echter nog weinig bekend en veel moet er nog worden onderzocht. Waterschap Aa en Maas wil dergelijke onderzoeken initiëren en samen uitvoeren met onder andere wetenschappelijke instituten.

Een eerste stap is het maken van een rapportage over de stand van zaken van de kennis over de aanwezigheid van deze micro-organismen en stoffen in Nederlands oppervlaktewater, via welke route zij in het water terecht komen en wat de gezondheidsrisico's zijn voor diverse gebruiksdoeleinden.

1.1 DOEL

Een overzicht geven van de kennis en kennishiaten over de aanwezigheid van pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie, de belangrijkste bronnen en de gezondheidsrisico's. Op basis van dit overzicht kan gericht acties worden ondernomen en onderzoek gestart worden om specifieke vragen te kunnen beantwoorden.

1.2 OPZET RAPPORTAGE

Er is een kort literatuuronderzoek gedaan en er zijn enkele gesprekken met experts in Nederland geweest. Dit vormt samen de basis van deze rapportage. In hoofdstuk 2 wordt de aanwezigheid van pathogenen (ziekteverwekkers) in water samengevat. De aanwezigheid van antibiotica wordt beschreven in hoofdstuk 3. Hierna wordt aandacht besteed aan kennis over antibioticaresistentie (hoofdstuk 4) en de aanwezigheid van resistentie in Nederlands water (Hoofdstuk 5). In hoofdstuk 6 wordt de kennis over gezondheidsrisico's samengevat, waarna in hoofdstuk 7 enkele vragen worden beantwoord en aanbevelingen worden gegeven. Per hoofdstuk worden de conclusies kort aangegeven.

2

PATHOGENEN

Gezondheidsklachten kunnen optreden na contact met microbiologisch verontreinigd water. De meeste infecties vanuit water zijn mild, maar kunnen ook ernstige ziektes veroorzaken. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van welke pathogenen (ziekteverwekkers) in Nederlands water kunnen voorkomen, welke gezondheidsklachten zij kunnen veroorzaken en waar zij zijn aangetoond. Transmissie van pathogenen in water kan via verschillende routes, variërend van het inslikken van water tot transmissie via insecten. Er worden wereldwijd vier verschillende categorieën transmissie onderscheiden (Tabel 2.1).

TABEL 2.1 WATERGERELATEERDE INFECTIEZIEKTEN ONDERSCHEIDEN IN 4 CATEGORIEËN. AANGEPAST VAN BRADLEY, 1977.

Categorie	Transmissieroute	Voorbeelden
Waterborne ("consumptie")	Inslikken van water verontreinigd door feces van mens of dier. Verontreinigingen bevatten bacteriën, virussen of protozoa	Maag-darmklachten (gastro-enteritis), hepatitis, dysenterie, cholera, leptospirose, poliomyelitis, tyfus en paratyfus
Water-washed ("contact")	Huid, oog- of oorcontact met verontreinigd water en door slechte persoonlijke hygiëne	Conjunctivitis, ooginfecties, oorontstekingen, lepra, schurft
Water-based ("tussengastheer")	Worminfecties: de protozoa/parasieten worden aangetroffen in tussengastheren in water	Schistosomiasis, (tricho)bilharzia
Water-related ("vectoren")	Overdracht van ziektes via Insecten die broeden of zich voeden in of nabij water	Knokkelkoorts (dengue), malaria, gele koorts

In deze rapportage wordt voornamelijk de eerste categorie beschouwd, maar zullen ook pathogenen van de tweede en derde categorie worden meegenomen. In het gematigde klimaat van Nederland zijn dit de meest voorkomende infecties via water. Met een verandering van het klimaat zal het aantal pathogenen niet afnemen, maar naar verwachting toenemen.

Watergerelateerde pathogenen van enterale (fecale) oorsprong (bacteriën, virussen en protozoa (parasieten)) kunnen niet groeien in water. Zij kunnen overleven in water en hebben een gastheer nodig om zich te kunnen vermeerderen. Sommige pathogenen maken overlevingsvormen zoals sporen, cysten of eieren. Afhankelijk van de omstandigheden is de overleving anders. In het algemeen geldt dat bij hogere temperaturen een overleving korter is (bij hogere temperatuur gaan processen sneller, meer energie nodig om metabolisme in stand te houden, reserves eerder uitgeput). De pH, druk, water- en/of zoutgehaltes en storende stoffen zijn daarnaast van belang. In het algemeen geldt hoe meer stressfactoren hoe minder lang een pathogeen kan overleven.

Een algemeen overzicht van de overleving van pathogenen wordt gegeven in tabel 2.2.

TABEL 2.2

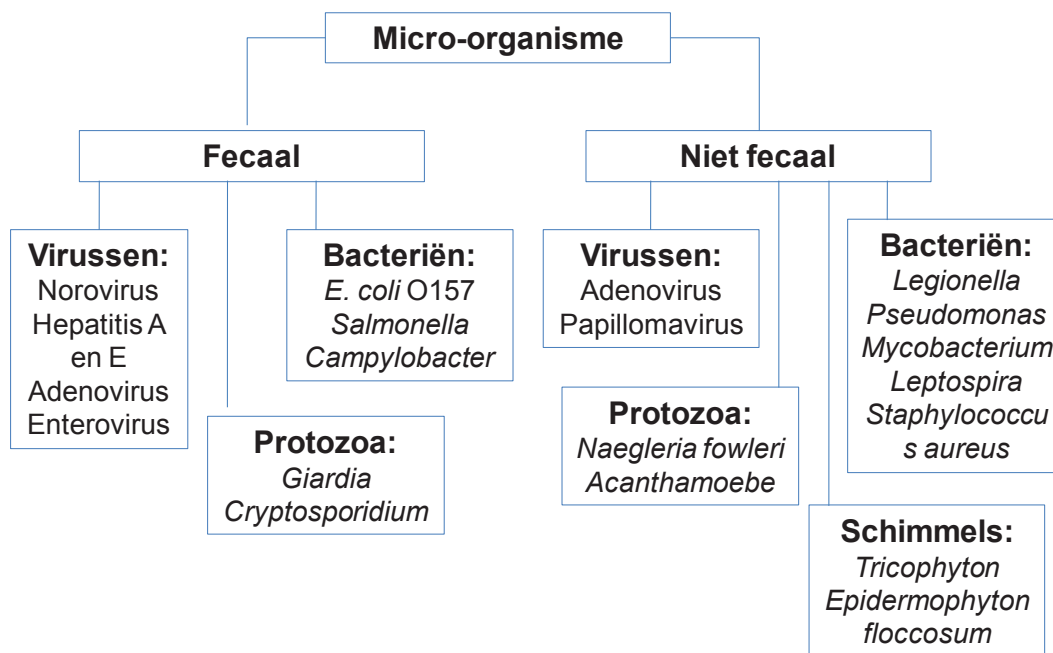
OVERLEVING HUMANE (FECALE) ZIEKTEVERWEKKERS IN OPPERVLAKEWATER

Soort micro-organisme	Overleving
Bacteriën	Enkele dagen tot enkele weken
Sporenvormende bacteriën	Enkele maanden tot jaren
Virussen	Enkele dagen tot enkele weken
Protozoa (als cystes worden gevormd)	Enkele jaren

Andere watergerelateerde pathogenen, zoals **niet-ecale** bacteriën, schimmels en algen kunnen in waterige milieus groeien. Groei is afhankelijk van de omstandigheden, zoals temperatuur, licht, zuurstof en de eigenschappen van de pathogeen. Een schematisch overzicht van watergerelateerde pathogenen en enkele typische voorbeelden van de verschillende groepen is weergegeven in figuur 2.1.

FIGUUR 2.1

WATERGERELATEERDE PATHOGENEN (AANGEPAST VAN WHO 2006 EN DE RODA HUSMAN & SCHETS, 2010).



De meest optredende klachten in Nederland zijn gastro-enteritis (maagdarmlachten), irritaties aan huid, oog, oor en keel, maar ook ernstigere klachten zijn mogelijk. Deze watergerelateerde gezondheidsklachten kunnen worden veroorzaakt door verscheidene micro-organismen, welke van bacteriologische, parasitaire of virale oorsprong kunnen zijn. Een relatief klein aantal soorten micro-organismen is ziekteverwekkend. De infectiviteit verschilt per groep micro-organismen. Lage aantallen virussen bijvoorbeeld kunnen al ziekte veroorzaken, terwijl vaak hogere concentraties nodig zijn bij pathogenen in de groep van bacteriën en protozoa.

In tabel 2.3. wordt een overzicht gegeven van een aantal in water voorkomende pathogenen (ziekteverwekkers) en de gezondheidsklachten die zij kunnen veroorzaken. Deze lijst is niet uitputtend, maar geeft een overzicht.

TABEL 2.3 OVERZICHT VAN IN WATER VOORKOMENDE PATHOGENE MICRO-ORGANISMEN EN DE GEZONDHEIDSKLACHTEN DIE ZIJ KUNNEN VEROOZAKEN (O.A. UIT DE RODA HUSMAN & SCHETS, 2010; BLAAK ET. AL, 2011; DE MAN & LEENEN, 2014; DE MAN-VAN DE VLIET, 2014) **ROOD: NOG ONDERZOEK NODIG, **ORANJE:** ONDERZOEK NAAR GEDAAN, MAAR NOG TE WEINIG.**

Micro-organisme	Gezondheidsklachten	Aangetoond in water
Bacteriën		
<i>Campylobacter</i>	Gastro-enteritis	Oppervlaktewater, afstromend regenwater
<i>pathogene Escherichia coli</i>	Gastro-enteritis, nierfalen, Hemolytisch Uremisch Syndroom	oppervlaktewater
<i>Salmonella, Shigella</i>	Gastro-enteritis	oppervlaktewater
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Oorontsteking	oppervlaktewater
<i>Aeromonas</i>	Wondinfecties, Gastro-enteritis	Oppervlaktewater, sediment
<i>Clostridium botulinum/botulinum</i>	Botulisme	Rioolwater. Effluent rwzi, oppervlaktewater
<i>Legionella pneumophila</i>	Longontsteking (evt. dodelijk)	Rioolwater, effluent rwzi, oppervlaktewater, afstromend regenwater, koelwater
<i>Leptospira</i>	Ziekte van Weil, griepachtige verschijnselen, leverfalen	oppervlaktewater
Cyanobacteriën/cyanotoxines	Gastro-enteritis, Huidirritatie, Aandoeningen aan zenuwstelsel en lever	oppervlaktewater
<i>Staphylococcus aureus</i> (waaronder MRSA)	Wondinfecties, Infecties in longen en bloedbaan	oppervlaktewater
<i>Vibrio spp</i>	Wond- en oorinfecties, leverschade en gastro-enteritis	oppervlaktewater
Virussen		
Enterovirussen	Gastro-enteritis	Rioolwater, effluent rwzi, oppervlaktewater, hemelwaterafvoer
Rotavirus	Gastro-enteritis	Oppervlaktewater, rioolwater
Hepatitis A en E virus	Hepatitis	Oppervlaktewater
Adenovirus	Gastro-enteritis, oog- en keelontsteking, luchtwegklachten	Oppervlaktewater
Norovirus	Acute gastro-enteritis	Rioolwater, effluent rwzi, oppervlaktewater, hemelwaterafvoer
Parechovirus	Gastro-enteritis, hersenontsteking, verlamming	Oppervlaktewater
Protozoa/parasieten		
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Gastro-enteritis	Rioolwater, effluent rwzi, oppervlaktewater, hemelwaterafvoer en afstromend regenwater
<i>Giardia intestinalis</i> (= G. lamblia)	Gastro-enteritis	Rioolwater, effluent rwzi, oppervlaktewater, hemelwaterafvoer en afstromend regenwater
<i>Acanthamoeba</i>	Ooginfecties	Oppervlaktewater, koelwater
<i>Trichobilharzia</i>	Zwemmersjeuk, huidklachten	Oppervlaktewater
<i>Naegleria fowleri</i>	Hersenontsteking	Koelwater

De aard en de ernst van de gezondheidsklachten zijn afhankelijk van de blootgestelde persoon en de dosis pathogenen waaraan iemand is blootgesteld. Risicogroepen, zoals kinderen, ouderen of mensen met een onderdrukt immuunsysteem zijn vaak gevoeliger voor deze pathogenen dan gezonde mensen. Sommige pathogenen kunnen een resistentie tegen antibiotica ontwikkelen (zie hoofdstuk 4). Hierdoor kunnen zij veranderen van relatief onschuldige pathogenen naar moeilijker te bestrijden pathogenen.

Pathogenen worden meestal door andere mensen of door dieren (zoönosen) overgebracht, maar ze kunnen ook vanuit het milieu in mens of dier terecht komen. De meest voorkomende routes via het milieu zijn beschreven in hoofdstuk 6. Humane pathogenen zullen voornamelijk aanwezig zijn in rioolwater en dus zijn potentiële blootstellingroutes via overstorten, ongezuiverde lozingen en effluenten van zuiveringen.

Een **rioolwaterzuiveringsinrichting** (rwzi) is niet gedimensioneerd om pathogenen, maar om stoffen (voornamelijk zwevend stof, organische verbindingen en nutriënten) te zuiveren. Hierdoor zijn er nog grote hoeveelheden pathogenen aanwezig in effluent van zuiveringen. Het zuiveringsrendement van bacteriën is ongeveer 1-2 log-eenheden (bv voor *E. coli* van 10^{10} naar ongeveer 10^8 per liter), voor virussen 0 tot 1 log-eenheid (bv voor norovirus van 10^4 naar 10^3 per liter) en voor protozoa 2 tot 4 log-eenheden (bv voor *Cryptosporidium* van 10^4 naar 10^2 per liter). Ter illustratie: de waarden voor *E. coli* in effluent zijn dan ongeveer 1000 tot 10.000maal hoger dan de toegestane waarden voor goed zwemwater.

Dierlijke pathogenen (en zoönosen) komen meestal in water terecht via uit- of afspoeling of directe lozing van mest (incl. honden- en vogelpoep) of mestverwerking.

Er zijn vele ziekteverwekkende micro-organismen en deze zijn niet allemaal eenvoudig aan te tonen in water en daarom wordt er regelmatig gekozen om een indicator te meten in plaats van de afzonderlijke pathogenen. De meest gebruikte indicatoren zijn

- *E. coli* en intestinale enterococci: Deze bacteriën zijn aanwezig in de ontlasting van mens en dier en zijn niet ziekteverwekkend en worden daarom gebruikt om fecale verontreiniging aan te tonen. Hierbij wordt er vanuit gegaan dat hoe hoger de concentratie van deze indicatoren is des te meer ontlasting in het water is en dus des te groter de kans dat er ook pathogenen aanwezig zijn.
- Bacteriøfagen: Dit zijn bacterievirussen die niet ziekteverwekkend zijn. Deze worden vaak gebruikt als indicator van het gedrag van virussen in bijvoorbeeld zuiveringen.
- Sporen van *Clostridium*: Deze worden vaak gebruikt als indicator van het gedrag van protozoa door zuiveringen.

CONCLUSIES PATHOGENEN

- Gezondheidsklachten kunnen optreden na contact met verontreinigd (oppervlakte)water;
- Fecale pathogenen komen via riooloverstorten, regenwateroverstorten, uit- en afspoeling van mest (o.a. zoönosen) en via rwzi-effluent in oppervlaktewater terecht.
- De concentraties pathogenen zijn het hoogst in riooloverstorten (ongezuiverde lozingen), rwzi-effluent en mestafspoeling, maar in alle wateren zijn pathogenen aanwezig (afstromend regenwater, oppervlaktewater). Uitzondering hierop is (diep) grondwater en drinkwater
- Er is relatief veel kennis over de mate van fecale verontreiniging, maar minder over welke pathogenen wanneer aanwezig zijn. Wel zijn er soms specifieke onderzoeken naar een bepaalde pathogeen in een bepaald soort water of gebruiksdoel.

- Hoge concentraties pathogenen komen via rioolwater in de zuivering terecht. RWZI's zijn niet gedimensioneerd op het verwijderen van micro-organismen. Relatief lage zuiveringsrendementen worden gehaald voor virussen (0-1 log), (resistente) bacteriën (ongeveer 2 log) en protozoa (2-4 log).
- Indicatoren worden gebruikt om een algemene indruk te krijgen van fecale verontreiniging (*E. coli* en/of intestinale enterococcen), zuiveringsrendementen (bacteriofagen voor virussen en sporen van *Clostridium* voor protozoa).

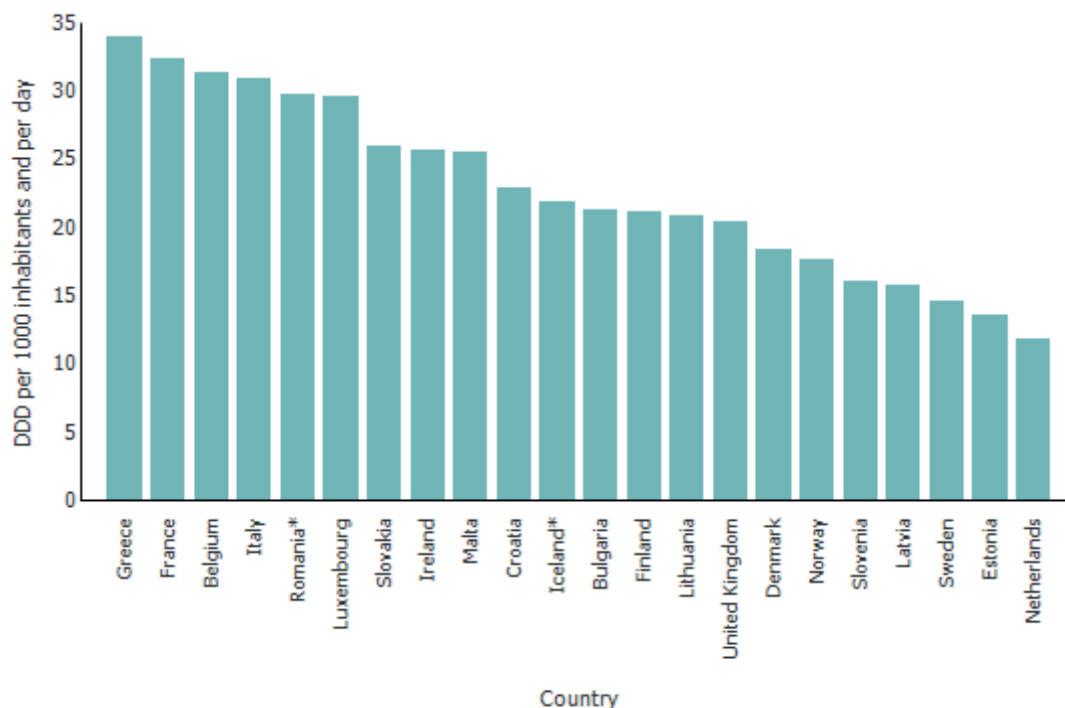
3

ANTIBIOTICA IN NEDERLAND

Antibiotica worden gebruikt voor de behandeling van bacteriologische infecties in de humane en veterinaire geneeskunde. Zij werken dus niet tegen infecties veroorzaakt door virussen of protozoa. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van humaan en veterinair gebruik van antibiotica in Nederland. Daarnaast wordt de aanwezigheid van antibiotica en residuen daarvan in het milieu weergegeven,

In Nederland wordt in de humane gezondheidszorg relatief weinig antibiotica gebruikt ten opzichte van andere Europese landen, veroorzaakt door een restrictief beleid (Nethmap 2014, zie figuur 3.1 van European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2014). Dit staat in schril contrast met het veterinaire antibioticagebruik in Nederland, dat extreem hoog was in vergelijking met andere Europese landen (Grave et al, 2010), maar dit gebruik neemt de jaren sterk af en nu is Nederland inmiddels subtopper. Antibiotica worden vooral preventief gebruikt in de varkenshouderij, kalverhouderij en bij broedkuikens om infecties bij de gezonde dieren te voorkomen.

FIGUUR 3.1 ANTIBIOTICAGEBRUIK (DDD/1000 INW/DAG) IN DE HUMANE GEZONDHEIDSZORG(HUISARTSEN, VERPLEEGINSTELLINGEN EN ZIEKENHUIZEN) IN EUROPA IN 2013 (EDCD 2014)



In de veterinaire en de humane gezondheidszorg behoort de overgrote meerderheid van voorgeschreven antibiotica tot enkele klassen (Tabel 3.1.). Elke antibioticumklasse omvat verschillende antibiotica die overeenkomen in structuur en werkingsmechanisme.

In de veterinaire en de humane gezondheidszorg worden dezelfde, of vergelijkbare, antibiotica gebruikt. De overgrote meerderheid behoort tot één van de volgende klassen: (fluor)quinolonen, aminoglycosiden, macroliden, tetracyclines, sulfonamiden/trimethoprim en penicillines/cephalosporines.

TABEL 3.1 ANTIBIOTICUMKLASSES EN ENKELE TYPISCHE VOORBEELDEN (BLAAK ET AL, 2011)

Antibioticumklasse	Voorbeelden
(Fluoro)quinolonen	Ciprofloxacin
Aminoglycoside	Streptomycine; Neomycine, Gentamycine
Macroliden	Erythromycine; Clarithromycine
Tetracyclines	Tetracycline
Sulfonamiden	Sulfamethoxazole; Trimethoprim, Nitrofurantoin
Beta-Lactams: Penicillines	Penicilline, Ampicilline, Oxacilline, Methicilline, Amoxicilline
Beta-Lactams: 3e generatie cephalosporines	Ceforoxime, Ceftazidime
Beta-Lactams: Carbapenems	Imipenem, Meropenem
Streptogramines	Quinupristine, Dalfopristine
Lincosamides	Clindamycine
Glycopeptides	Vancomycine

3.1 ANTIBIOTICAGEBRUIK IN DE HUMANE GEZONDHEIDSZORG

Het antibioticagebruik wordt jaarlijks gerapporteerd in Nethmap rapportages. In 2013 was het totale antibioticagebruik 11,8 DDD (defined daily dose, standaarddagdosering) per 1000 inwoners per dag. Het overgrote deel hiervan (92%) werd in huishoudens gebruikt. Overall gezien is het antibioticagebruik in huishoudens, verpleeginstellingen en ziekenhuizen gedaald ten opzicht van 2012 (NethMap 2014).

Antibiotica wordt in Nederland relatief weinig voorgeschreven door **huisartsen**. In 2013 is een overall daling (4,5%) zichtbaar van 11,34 naar 10,81 ddd/1000 inwoners per dag. Zeer waarschijnlijk is de milde winter van 2013/2014 een verklaring voor deze daling. Tot 2012 was er een lichte stijging zichtbaar van het gebruik van 9,87 in 2004 tot 11,34 ddd/1000 inwoners per dag in 2012. De daling in gebruik in 2013 is zichtbaar in alle groepen antibiotica, behalve breedspectrum penicilline.

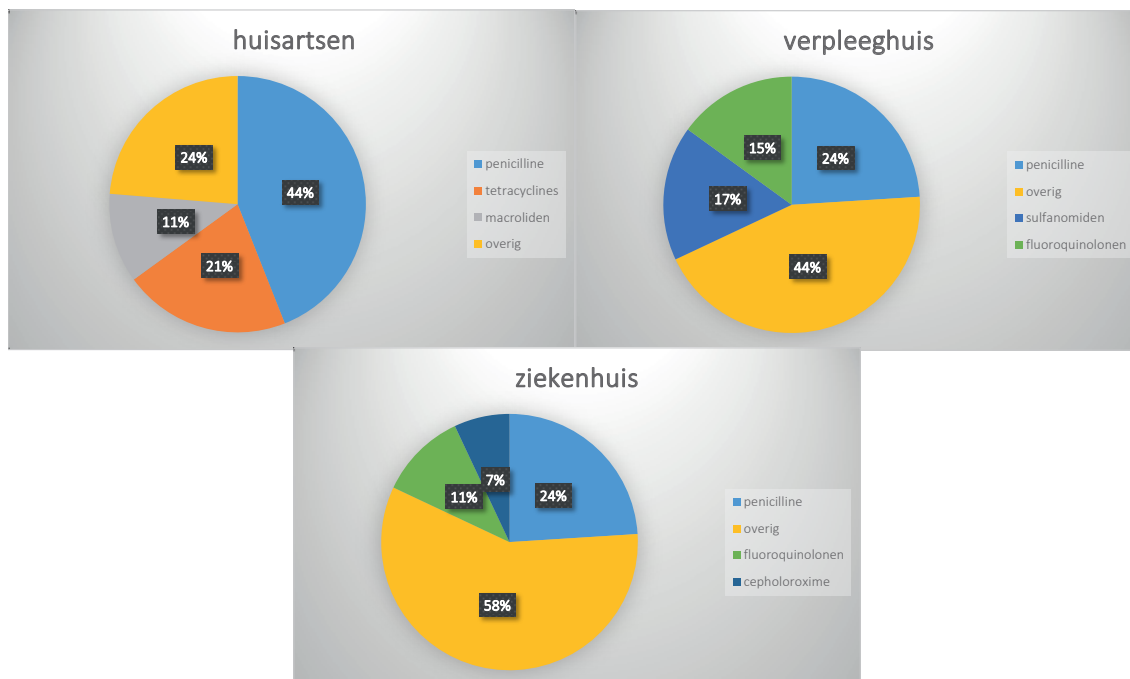
Het gebruik van antibiotica in **verpleeginstellingen** wordt pas sinds 2012 apart geregistreerd en dus is het lastig om een trend aan te geven. Het gemiddeld antibioticagebruik (25 verpleeginstellingen in 2013, ongeveer 50 in 2012) was 74 DDD/1000 bewoners per dag met een grote variatie (33-177). De grote variaties in het gebruik tussen de verpleeginstellingen geven aan dat er op verschillende manieren met antibiotica wordt omgegaan.

In **ziekenhuizen** is een toename aan ziekenhuisopnames, maar men blijft korter in het ziekenhuis. Gemiddeld kregen in 2013 individuele patiënten ongeveer dezelfde hoeveelheid antibiotica (een intensievere behandeling) dan in eerdere jaren, maar er meer patiënten zijn opgenomen en dus het totale antibioticagebruik in ziekenhuizen is gestegen. In ziekenhuizen wordt aan ongeveer 32% van de patiënten antibiotica voorgeschreven. Er zijn duidelijke verschuivingen in gebruik te zien tussen de verschillende klasse antibiotica, maar is nog steeds een laag gebruik ten opzichte van het gebruik in de rest van Europa. In 2013 wordt na een jaarlijkse geleidelijke stijging tot 9,2 ddd/100 patiënten per dag in 2012 voor het eerst in 2013 een afname in fluoroquinolonen tot 8,9 ddd/100 patiënten per dag geregistreerd. Het gebruik van fluoroquinolonen is hoger in universiteits- dan de andere ziekenhuizen.

VERSCHILLEN EN OVEREENKOMSTEN IN GEBRUIK IN DE HUMANE GEZONDHEIDSZORG

In de gehele keten van de gezondheidszorg is in Nederland in 2013 het antibioticagebruik ten opzichte van 2012 gedaald. In figuur 3.2 worden het antibioticagebruik per sector weer gegeven. In 2013 werd penicilline is het meest voorgeschreven, zowel in de eerste lijnszorg bij de huisartsen als in ziekenhuizen. Tetracyclines worden daarna door huisartsen veel voorgeschreven, terwijl deze in ziekenhuizen weinig wordt gebruikt (2%). Andersom is geldig voor cephalosporine, welke veelvuldig in ziekenhuizen wordt voorgeschreven (17%) en weinig door huisartsen (<1%). In de gehele breedte van de humane gezondheidszorg is een relatieve stijging te zien van het gebruik van breedspectrum antibiotica.

FIGUUR 3.2 DE TOP AAN VOORGESCHREVEN ANTIBIOTICA BIJ HUISARTSEN, VERPLEEGINRICHTINGEN EN ZIEKENHUIZEN IN 2013.

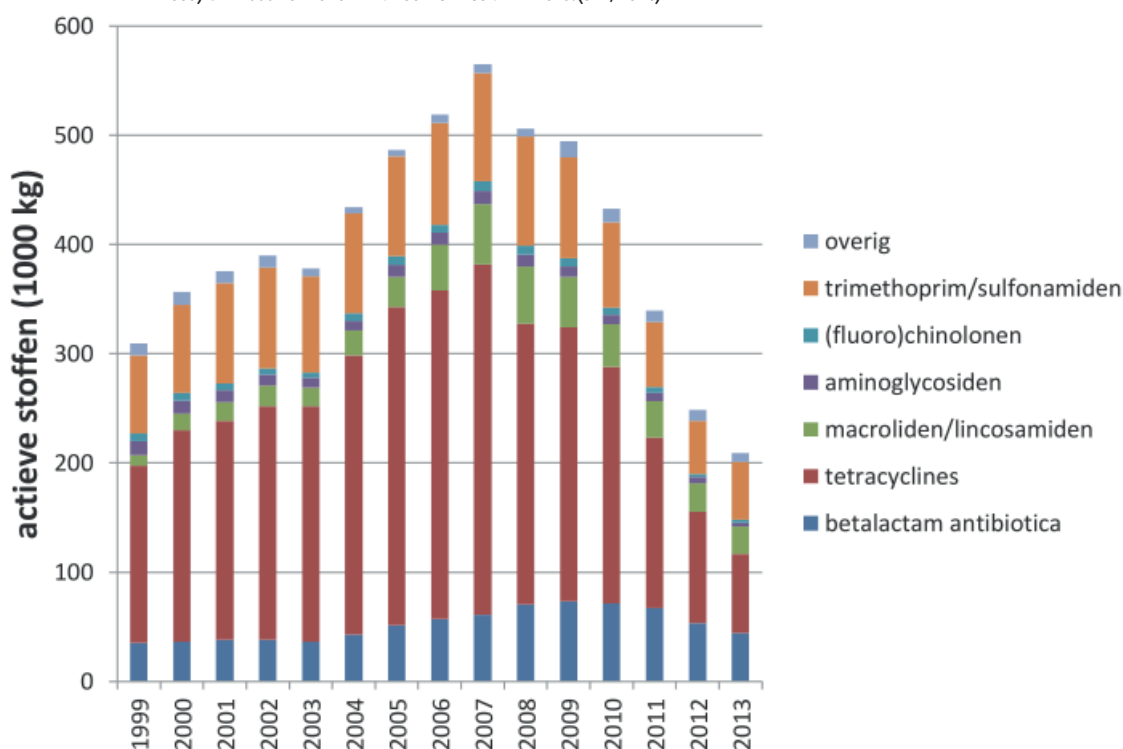


3.2 ANTIBIOTICAGEBRUIK IN DE VETERINAIRE GEZONDHEIDSZORG

Het antibioticagebruik wordt jaarlijks gerapporteerd in de MARAN (Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands)-studies en in 2014 is een rapportage van de Sda (Autoriteit Diergeneesmiddelen) verschenen over het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2013, waarbij gegevens van de dierenartsen voorgeschreven middelen (ook gebruikt door MARAN 2014) en de verkoopcijfers beiden zijn meegenomen (Sda, 2014).

In deze sector is een duidelijke daling van het totale antibioticagebruik zichtbaar (zie figuur 3.3). Een daling van 63% ten opzichte van 2007 naar 209 ton in 2013. De target vanuit de Nationale Overheid was een reductie van 50% vanaf het indexjaar 2009 en nu is 59% bereikt.

FIGUUR 3.3 VERLOOP VAN DE VERKOOPCIJFERS VAN ANTIMICROBIËLE DIERGENEESMIDDELEN, UITGEDRUKT IN AANTAL KILOGRAMMEN ACTIEVE STOFFEN (X 1000) VAN 1999 TOT 2014 NAAR HOOFDCATEGORIE IN 2013. (SDA, 2014)



Voor de verschillende sectoren is deze daling respectievelijk 37% bij kalveren (vanaf 2007), 60% bij zeugen en biggen (vanaf 2009), 69% bij vleesvarkens (vanaf 2009), 45% bij melkvee (vanaf 2008), 61% bij vleeskuikens (vanaf 2009).

Het gebruik van cefalosporines en fluoroquinolonen is in 2013 verder afgenomen en tot bijna 0 gereduceerd bij de meeste diersectoren. Alleen in de rundveesector worden de cephalosporines nog sporadisch gebruikt (0,05% van alle melkkoeien in 2013). Het gebruik van fluoroquinolonen vindt voornamelijk plaats bij kalkoenen en vleeskuikens, waar een flinke reductie is bereikt (80% vleeskuikens) maar verdere reductie nodig is.

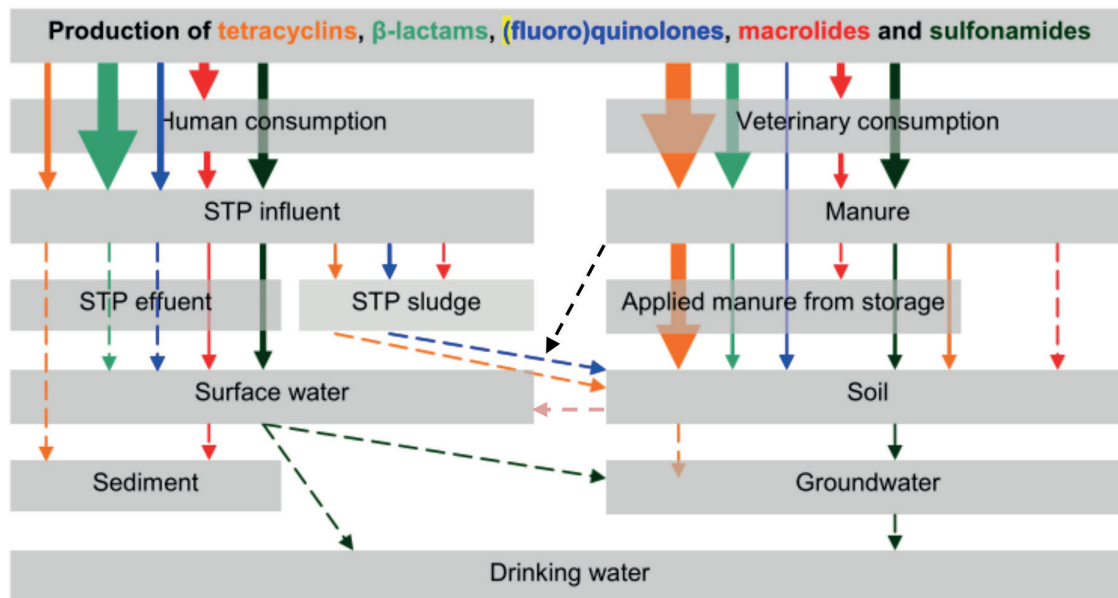
In de veterinaire sector worden vooral tetracyclines voorgeschreven. Hier is ook de grootste reductie in gebruik gehaald. Penicillines, voornamelijk amoxicilline, ampicilline en benzylpenicilline, waren tot 2013 de tweede van de voorgeschreven middelen, maar is nu verschoven naar de derde plek. Sulfonamiden en trimethoprim staan nu op de tweede plek.

Het antibioticagebruik verschilt erg per diersector. Bij varkens en kalveren wordt tetracycline het meest gebruikt en bij rundvee en vleeskuikens penicillines

3.3 ANTIBIOTICA IN WATER

Het overgrote deel van de antibiotica wordt gedeeltelijk door patiënten of dieren omgezet en daarna uitgescheiden in de feces. In figuur 3.4. wordt schematisch weergegeven welke stoffen in het milieu komen en waar vandaan.

FIGUUR 3.4 KWALITATIEVE ILLUSTRATIE VAN HET LOT VAN DE MEEST RELEVANTE ANTIBIOTICAKLASSEN IN HET MILIEU (SCHMITT, TER LAAK & DUIS, 2013)



De belangrijkste route voor **humane** geneesmiddelen, waaronder antibiotica, naar het oppervlaktewater is via de rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi). Na uitscheiding komen deze via de riolering op de rwzi terecht. Van de geneesmiddelen in het rwzi is het grootste gedeelte afkomstig uit woonwijken. Gemiddeld is 10% van de geneesmiddelen (waaronder ook antibiotica) afkomstig uit ziekenhuizen, 1 tot 5% uit andere zorginstellingen en de bijdrage van de industrie is minimaal (verwaarloosbaar). Lokaal kan de relatieve bijdrage van de bronnen naar de rwzi sterk verschillen. De rwzi verwijdert een groot gedeelte (gemiddeld 65%) van de geneesmiddelen. De rest wordt geloosd op het oppervlaktewater. In het effluent van een rwzi wordt in het algemeen meer dan 100 µg/L geneesmiddelen aangetroffen, waaraan antibiotica ook een grote bijdrage levert. Typische concentraties in grote rivieren zijn enkele µg/L. Echter, in kleinere oppervlaktewateren die zwaar beïnvloed worden door een rwzi wordt soms tot enkele tientallen µg/L gemeten. (Derksen en Ter Laak, 2013). Ter illustratie voor drinkwater wordt een signaleringswaarde van 1 µg/L aangehouden.

Er is weinig gemeten aan riooloverstorten, maar meestal zullen deze dezelfde hoeveelheden geneesmiddelen bevatten als het influent van een rwzi. Er zijn geen specifieke onderzoeken naar antibioticaverwijdering gedaan.

De belangrijkste route voor **veterinaire** geneesmiddelen, waaronder antibiotica, naar het oppervlaktewater is via mestafspoeling of vervuiling van het grondwater door mest. Er zijn weinig studies uitgevoerd naar het effect hiervan op water. In 2009 is het rapport 'Antibiotica in de bodem - een pilotstudie' van de Stichting Kennisontwikkeling en Kennisoverdracht Bodem (SKB) verschenen (oosterwegel et al., 2013). In mest en grond van bemeste akkers zijn antibiotica aangetoond uit de groepen tetracyclines, sulfonamiden en quinolonen. In deze studie zijn een kleine verzameling grondwatermonsters geanalyseerd: grondwater in en naast

maïsakkers (ondiep) en enkele peilbuizen van het grondwatermeetnet (tien meter beneden maaiveld). Hierin werden geen tetracyclines aangetroffen, wel werd een aantal sulfonamiden gedetecteerd, in de meeste gevallen is concentraties lager dan de kwantificatielimiet (1 ng/l). Deze pilotstudie bevestigde de voorspelling dat tetracyclines niet, maar sulfonamiden wel naar het grondwater uitspoelen. De onderzoeksopzet was echter zo beperkt dat er geen verdere conclusies getrokken kunnen worden over de mate waarin het grondwater in het landelijk gebied belast is met deze stoffen. (Van der Aa et al, 2010).

In opdracht van Wakker Dier zijn er in 2012 twintig oppervlaktewateren onderzocht op de aanwezigheid van antibiotica. In 7 van deze monsters werd antibiotica aangetroffen. In 30% hiervan zat sulfamethoxazol, in 15% oxytetracycline en in 5% kwam (anhydro)-erythromycine voor.

3.4 CONCLUSIES

- Antibiotica (en afbraakproducten hiervan) worden aangetroffen in water in Nederland. Hogere waarden worden gevonden in rwzi's en mest dan in oppervlaktewater.
- Veterinaire antibiotica komen voornamelijk via mest en mestafspoelings in het water terecht, humaan voorgeschreven antibiotica voornamelijk via rwzi's en overstorten.

4

ANTIBIOTICARESISTENTIE

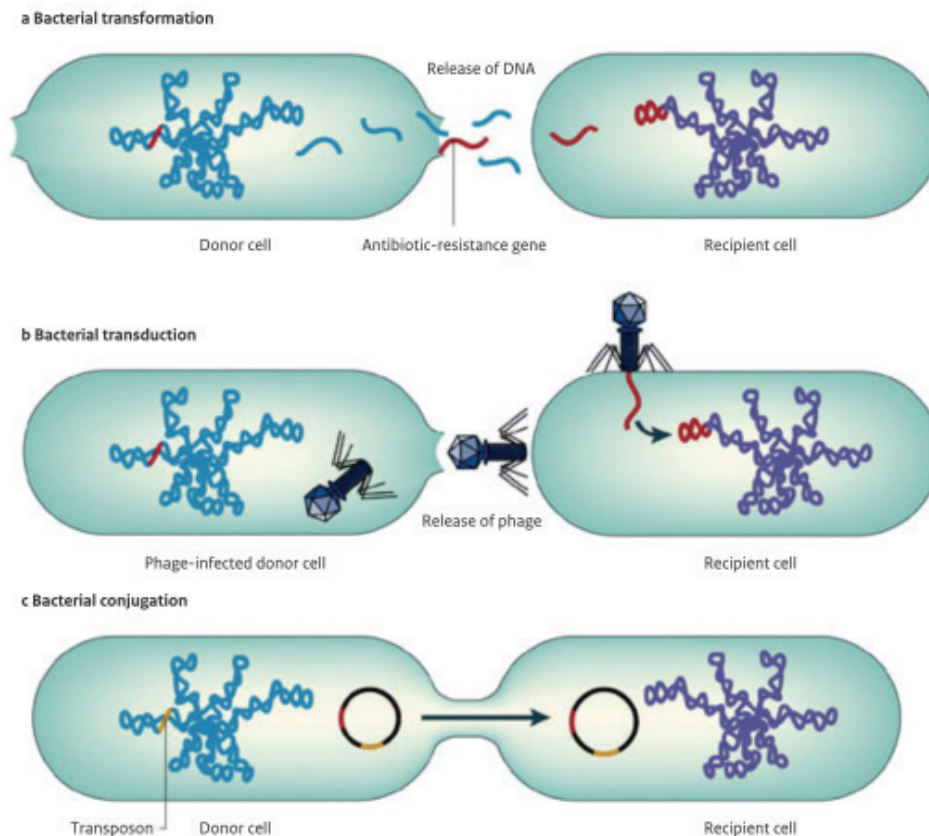
4.1 ANTIBIOTICARESISTENTIE

Resistentie tegen bepaalde stoffen is een natuurlijk verschijnsel en diverse organismen zijn altijd resistent geweest tegen een bepaald antibioticum door hun specifieke fysiologie of biochemische eigenschappen. Dit geeft hen een voordeel ten opzichte van andere aanwezige micro-organismen. Gevoelige organismen kunnen echter door mutatie ongevoelig worden voor bepaalde stoffen door genetische informatie, coderend voor resistentie, in hun DNA op te nemen (Anastasiou & Schmitt, 2011).

Er zijn twee manieren om resistentie(genen) over te dragen:

- Verticaal: Resistentiegenen zijn aanwezig op het chromosoom of een plasmide en worden overgedragen naar de volgende generatie. Overdracht vindt dus plaats binnen eigen populatie.
- Horizontaal: Plasmiden worden getransporteerd naar andere typen organismen (zie figuur 4.1). Overdracht kan plaats vinden binnen eigen soort, maar ook naar andere populaties. Dit kan bereikt worden door:
 - Conjugatie: direct contact tussen de cellen;
 - Transductie: overdracht via een bacteriofaag (bacterievirus) als genenvector;
 - Transformatie: Opnemen van plasmide DNA.

FIGUUR 4.1 HORIZONTALE GENTRANSFER TUSSEN BACTERIËN (GEENEN ET AL., 2010)



Genoverdracht vindt vaak plaats in systemen met hoge dichtheden van micro-organismen, waar de kans hoger is dat geschikte organismen dicht bij elkaar komen.

4.1.1 ANTIBIOTICARESISTENTIE IN BACTERIËN

Er zijn vele bacteriën die resistent tegen antibiotica kunnen worden. Deze resistentie kan voor alle soorten antibiotica worden verkregen. De meest bestudeerde antibioticaresistentie in bacteriën worden hier kort beschreven.

ESBL (EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTASE) PRODUCERENDE BACTERIËN.

ESBL staat voor Extended Spectrum Beta-Lactamase. Dit is een enzym dat meerdere soorten antibiotica (penicillines en cefalosporines) kan afbreken. Hoewel de term ESBL strikt genomen staat voor de enzymen die de antibiotica afbreken, wordt zij in de praktijk gebruikt om de bacteriën zelf aan te duiden. De bacteriën die ESBL's kunnen produceren zijn vaak gewone darmbacteriën (*Klebsiella*, *Escherichia coli*). Deze bacteriën zijn onschadelijk zolang ze zich in de darm bevinden van gezonde personen, maar kunnen (soms zelfs ernstige) infecties veroorzaken. De aanwezigheid van Breed spectrum beta-lactamaseproducerende (ESBL) bacteriën neemt wereldwijd toe (Blaak et al, 2014). ESBL-producerende bacteriën zijn resistent tegen de meeste beta-lactaam antibiotica, waaronder de derde en vierde generatie cephalosporines. Vaak zijn ze daarnaast nog resistent voor verschillende andere soorten antibiotica.

Enterococci

Deze groep bacteriën zijn onschadelijke en zijn onderdeel van een normale gezonde darmflora van mens en dier. Bij een verstoring kunnen deze bacteriën zich ontwikkelen tot pathogenen. Infecties met enterococci worden regelmatig in ziekenhuizen aangetroffen. Deze toename verloopt parallel met een verhoogde resistentie voor glycopeptides (vancomycine) en aminoglycoside (niet bij top 3 aan voorgeschreven middelen). Vancomycine resistente enterococci (VRE) worden in Europa regelmatig gevonden in landbouwhuisdieren. Waarschijnlijk veroorzaakt door het gebruik van vancomycine als groeipromotor (Bonten et. al, 2001). Onder deze groep vallen onder andere: *E. faecium* (HA-Efm) en *E. faecalis*, ampicilline-resistente enterococci.

(Multiresistente) *Staphylococcus aureus*

S. aureus is onschadelijk voor gezonde mensen, maar kan ernstige infecties veroorzaken bij mensen met een verminderde weerstand. De antibiotica waar MRSA nog gevoelig voor is is zeer beperkt. In Nederland komt voornamelijk de veegerelateerde variant voor (V-MRSA). Door contact met varkens komt dragerschap bij varkenshouders vaker voor dan bij de rest van de bevolking. Meestal resistent tegen methicilline.

GRAMNEGATIEVE BACTERIËN

Het verschil tussen gramnegatieve en grampositieve bacteriën wordt veroorzaakt door een verschil in de structuur van de celwand: Grampositieve bacteriën hebben een dikkere peptidoglycaanlaag dan gramnegatieve cellen. Diverse gramnegatieve bacteriën blijken resistentie te kunnen opbouwen tegen antibiotica. Typische voorbeelden zijn: *Enterobacteria*, *Pseudomonas* en *Acinetobacter*. Zij kunnen resistentie tegen fluoroquinolonen encarbapenems opbouwen (Rizzo et al).

In Nederland is een toename in resistentie voor ongeveer alle antibiotica-pathogenen combinaties in *E. coli* en patiënten te zien tot en met 2013. In 2013 lijkt deze toename tot stand te zijn gekomen. In 2013 heeft de Minister van Gezondheid diverse acties in gang gezet om beter in kaart te krijgen wat de stand van zaken in Nederland is qua resistentie.

4.1.2 EFFECT ANTIBIOTICARESISTENTIE OP MENS

Bacteriën die één of meerdere antibioticaresistenties hebben verworven kunnen een directe of indirecte bedreiging vormen voor de gezondheid van de mens. Als mensen worden blootgesteld aan een resistent pathogeen, kan dit direct ziekte tot gevolg hebben die moeilijk of niet te behandelen is. Indirecte risico's worden gevormd door blootstelling aan onschadelijke of potentieel schadelijke resistente humane of animale bacteriën. Deze bacteriën kunnen mensen koloniseren, waardoor deze ongemerkt drager worden van antibioticaresistentie, en de genen doorgeven aan andere bacteriën die aanwezig zijn als darm- of huidflora. Als het hierbij om opportunistische bacteriën gaat is er een risico dat ze worden overgedragen naar mensen met een verminderde weerstand, of dat ze tijdens een periode van verminderde weerstand van een drager alsnog ziekte veroorzaken. Bekende voorbeelden zijn ziekenhuisinfecties, zoals MRSA en ESBL-producerende bacteriën. Daarnaast is er een risico dat bij een infectie met een niet-resistent pathogeen er genoverdracht plaatsvindt vanuit een resistente bacterie (Van der Aa et al., 2010)

Een bekend voorbeeld is de ziekenhuisinfectie met MRSA. Hoewel *S. aureus* onschadelijk is voor gezonde mensen, kan deze bacterie ernstige infecties veroorzaken bij mensen met een verminderde weerstand, zoals ziekenhuispatiënten. Andere veroorzakers van ziekenhuisinfecties zijn extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producerende *E. coli* of *Klebsiella* (Coque et al., 2008). De antibiotica waar MRSA en ESBL-producerende bacteriën nog gevoelig voor zijn, zijn zeer beperkt, waardoor infecties met deze bacteriën moeilijk te behandelen zijn. MRSA en ESBL-producerende bacteriën komen ook buiten ziekenhuizen voor bij (gezonde) dragers. Bij MRSA gaat het daarbij in Nederland vooral om een veegerelateerde variant van MRSA (V-MRSA). Door contact met varkens komt dragerschap van MRSA bij Nederlandse varkenshouders vele malen vaker voor dan bij de Nederlandse bevolking: 23-28% van de Nederlandse varkenshouders is drager van MRSA (Voss et al., 2005; Van den Broek et al., 2008), vergeleken met 0,03-0,1% van de Nederlandse bevolking (Nethmap, 2009). Dragerschap van ESBL-producerende bacteriën wordt vooral gezien bij bewoners van verpleegtehuizen (Rooney et al., 2009). Bij ziekenhuisbezoek of -opname van dragers van MRSA of ESBL-producerende bacteriën noodzaakt het risico van overdracht naar (kwetsbare) patiënten ziekenhuizen tot het nemen van voorzorgsmaatregelen zoals verpleging in quarantaine. (Blaak et al., 2010))

4.1.3 ANTIBIOTICARESISTENTIE IN DE HUMANE GEZONDHEIDSZORG

Uit de MARAN en de Nethmaprapportages (2014) wordt een algemeen beeld verkregen van de stand van zaken in de humane en veterinaire sector in Nederland en deze wordt hier besproken.

Uit deze studies blijkt dat er bij de primaire zorg/huisartsen relatief weinig antibioticaresistentie wordt aangetroffen. Opvallend is dat in patiënten boven de 12 jaar er iets vaker resistentie wordt gevonden dan in jongere patiënten. In Nederland is de afgelopen jaren sterk ingezet op het verminderen van de antibioticaresistentie in ziekenhuizen. Dit lijkt effect te hebben, want de **totale** antibioticaresistentie is ongeveer gelijk gebleven en mogelijk zelfs licht gedaald. Ook de prevalentie van MRSA in ziekenhuizen is laag gebleven. Er wordt zelden resistentie tegen vancomycine in enterococcen (<0,5%) of voor penicilline in pneumokokken (0,4%) gevonden in Nederland (Nethmap, 2014).

De hoogste resistentieniveaus worden gevonden voor amoxicilline, trimethoprim en co-trimoxazol (>20% resistentie voornamelijk in *E. coli* en *Klebsiella pneumoniae*). Daarnaast wordt een bij isolaten ook een hoge resistentie tegen ciprofloxacine gevonden (15%).

4.1.4 ANTIBIOTICARESISTENTIE IN DE VETERINAIRE GEZONDHEIDSZORG

Er is een sterke afname geweest van het antibioticagebruik in de veterinaire sector (zie ook hoofdstuk 3) en dit heeft zijn weerslag gehad op de antibioticaresistentie.

Er is een duidelijke reductie van de resistentie tegen fluoroquinolone in *Campylobacter jejuni* in broedkuikenfeces sinds 2011; deze is gedaald van een resistentie van 69,2% naar 52,2% in 2013. In 2013 bleek dat dit nog lager was in biologische bedrijven (42,6%). Deze reductie is echter niet aangetroffen in kippenvlees, waarschijnlijk door inclusie van vlees van andere oorsprong. De resistentie tegen ciprofloxacin in *Campylobacter* spp in mensen is echter nog steeds hoog (57,6%). De resistentie tegen macrolides blijft laag in alle bronnen (mensen, kuikens, kippen en varkens);

In 2013 zijn de resistentieniveaus voor de meeste geteste antibiotica gedaald voor *E. coli* (indicatororganisme fecale verontreiniging c.q. gramnegatieve darmflora). *E. coli* van voedselproducerende dieren bleek in 26,2% resistent tegen amoxicilline (37% in 2012) en 1,5% tegen ciprofloxacin (4,9 in 2012).

Er zijn tegenstrijdige uitkomsten over het voorkomen van ESBL-producerende *E. coli* van kippenkuikens. Als getest wordt met niet-selectieve media dan is er een sterke daling zichtbaar in vergelijking met eerdere jaren. Echter dit is niet zichtbaar bij testen met specifieke selectieve. Dit geldt ook voor andere voedselproducerende dieren en vlees, waar ESBL/AmpC producerende *E. coli* en in mindere mate *Salmonella* wordt aangetroffen. De dominante humane ESBL variant CTX-M-15 is alleen incidenteel aangetroffen in vleeskuikens, bief en feces van vleeskalveren.

4.2 ANTIBIOTICARESISTENTIE IN WATER

Er is nog relatief weinig bekend over antibioticaresistentie in water. Er zijn enkele onderzoeken geweest in Nederland die enkele watermonsters hebben genomen en gekeken hebben naar de aanwezigheid van antibioticaresistente bacteriën en/of genen. Ook zijn er enkele onderzoeken gedaan naar antibioticaresistentie in mest (zie 4.2.2) en in de bodem. In dit hoofdstuk worden alleen de antibioticaresistentie in water behandeld.

Enkele in de literatuur beschreven antibioticaresistente bacteriën in water worden weergegeven in tabel 4.1.

TABEL 4.1

ANTIBIOTICARESISTENTE BACTERIËN IN WATER IN HET BUITENLAND BESCHREVEN IN DE LITERATUUR (BLAAK ET AL, 2010)

Bacterie-soort/-familie	Resistentie	Type water	Land
<i>Enterococcus</i>	vancomycine	ziekenhuisafvalwater	Portugal, Zweden, Spanje, UK
<i>Enterococcus</i>	vancomycine	stedelijk afvalwater	Zweden, UK
<i>Enterococcus</i>	vancomycine	oppervlaktewater	Zweden
<i>Enterococcus</i>	vancomycine	boerderijafvalwater	UK
<i>Enterococcus</i>	vancomycine/ erythromycine	ziekenhuisafvalwater/ stedelijk afvalwater/ oppervlaktewater	Zweden, Spanje, UK
<i>Enterococcus</i> , <i>E. coli</i>	diverse antibiotica	ziekenhuisafvalwater/ stedelijk afvalwater/ rivierwater/ agrarisch gebied	Frankrijk
Enterobacteriaceae			
<i>Aeromonas</i>	diverse antibiotica	rivierwater	Spanje
<i>Enterococcus</i> Coliformen			
<i>Pseudomonas</i>	diverse antibiotica	stedelijk afvalwater/ grondwater	Duitsland
<i>P. aeruginosa</i>	ciprofloxacin	ziekenhuisafvalwater/ stedelijk afvalwater/ rivierwater	Duitsland
<i>E. coli</i>	beta-lactams	rivierwater	Korea
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	beta-lactams	ziekenhuisafvalwater	Brazilië
<i>S. Aureus</i>	methicilline	zeewater	USA
	diverse bacteriesoorten	diverse antibiotica	China

Uit enkele onderzoeken (zie 4.2.3 en 4.2.4) blijkt dat er regelmatig antibioticaresistentie in oppervlaktewater wordt aangetoond en dat er een relatie met een rwzi, rioolwateroverstort of afspoeling van mest wordt vermoed. De meeste humane antibioticaresistente bacteriën zullen via feces in het rioolwater terecht komen en dus getransporteerd worden naar de rwzi en via het effluent in het oppervlaktewater terecht komen. Veterinaire antibioticaresistentie zal voornamelijk via af- of uitspoeling van mest of afvalwater uit mestverwerkingsbedrijven in het oppervlaktewater terecht komen.

4.2.1 ONTWIKKELING VAN ANTIBIOTICARESISTENTIE IN WATER

Er wordt vaak aangenomen dat de aanwezigheid van afbraakproducten van antibiotica de antibioticaresistentie in water kan verhogen. Echter, de aanvoer van resistente (fecale) bacteriën met mest of afvalwater is een parallel proces dat de resistentie kan verhogen in water. Aangezien humane en dierlijke feces en urine zowel afvalproducten van antibiotica als resistente bacteriën bevatten is het moeilijk om te differentiëren wat het effect van de aanwezigheid van een van beide is. In het algemeen hebben deze afbraakproducten van antibiotica en resistentie in humane en dierlijke bronnen mogelijk het volgende effect:

- De selectiedruk door antibioticaresiduen kan leiden tot een toename in de antibioticaresistentie in het milieu.
- Dierlijke mest en huishoudelijk afvalwater bevat resistente bacteriën en kan zo het milieu binnenkomen. De aanwezigheid van antibioticaresiduen handhaaft een selectiedruk en kan daarom de overleving van deze resistente dragers verhogen.
- Resistentie is vaak gelegen op een mobiel gen-deel. De selectiedruk in het milieu veroorzaakt een selectief voordeel voor organismen die deze genetische elementen hebben of krijgen. Transfer van deze mobiele genetische elementen zou kunnen optreden van en naar resistente fecale bacteriën vanuit humaan of dierlijk afval(water). De mutatie- of de transfersnelheden kunnen toenemen bij de aanwezigheid van specifieke antibiotica. Antibiotica selecteren dus niet alleen bestaande resistente subtypes, maar kan ook de vormingssnelheid van resistentie versnellen.

4.2.2 EMISSIE VAN ANTIBIOTICARESISTENTIE BACTERIËN NAAR WATER

Mensen en dieren kunnen naast (afvalproducten van) antibiotica ook resistente bacteriën uitscheiden en zo verspreiden naar het afvalwater, mest of het milieu. Resistentie in landbouwhuisdieren zal zich voornamelijk verspreiden via mest en bodem en resistentie van mensen voornamelijk via het watersysteem. Verspreiding van resistente bacteriën vanuit het milieu naar mensen en dieren zou kunnen via het watersysteem, bijvoorbeeld via het oppervlaktewater (o.a. recreatie-, zwem-, drink-, veedrenking- en irrigatiewater) of via voedsel (aanwezigheid van resistente bacteriën in vlees) (Anastasiou & Schmitt, 2011).

Door mens en dier uitgescheiden bacteriën hebben in water een beperkte overlevingsduur, afhankelijk van verschillende milieufactoren (zie ook hoofdstuk 2). De tijd waarin recent uitgescheiden antibioticaresistente bacteriën resistentiegenen aan andere bacteriën door kunnen geven zal hierdoor beperkt zijn (Muela et al., 1994; Arana et al., 1997). Eventuele verspreiding naar onschuldige bacteriën in het milieu heeft mogelijk verderstrekkende gevolgen omdat deze milieubacteriën in oppervlaktewater goed kunnen overleven en zich vermeerderen. Onschuldige bacteriën in het milieu zouden daarom een blijvend reservoir kunnen zijn van resistentiegenen, gevoed door bacteriën die door mens en dier worden uitgescheiden.

Horizontale genoverdracht vindt voornamelijk plaats op plekken met hoge concentraties bacteriën, zoals in rioolwater (Schlüter et al., 2007). In welke mate dit proces plaatsvindt in oppervlaktewater of daarin aanwezige sedimenten of biofilms, is niet bekend. Er zijn grote lokale verschillen te verwachten tussen oppervlaktewateren voor wat betreft het voorkomen van antibioticaresistente bacteriën, afhankelijk van de nabijheid van contaminatiebronnen en de mate van verdunning in het water. Naar verwachting is de prevalentie hoger in de buurt van gebieden met hoge concentraties aan grote veehouderijen, of in de buurt van rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) van grote steden, grote ziekenhuizen of andere zorginstellingen. Vervolgens kunnen de antibioticaresistente bacteriën en antibioticaresistentiegenen zich via overdracht aan andere bacteriën in het watersysteem verspreiden, bijvoorbeeld via sloten, rivieren en ballastwater van schepen. (Blaak et al., 2010)

Het is nog onbekend of en zo ja hoe biologische zuiveringsprocessen het ontstaan of selectie van antibioticaresistente bacteriën beïnvloeden. Verbeterde zuiveringstechnologieën zoals desinfectieprocessen worden beschouwd als een belangrijke stap om de verspreiding van antibioticaresistentie naar het milieu te controleren. Uit sommige studies blijkt dat conventionele zuiveringen mogelijk antibioticaresistentie selecteren en verspreiden, ook worden alle typen van gentransfer van antibioticagenen waargenomen. In relevante humane pathogenen gevonden in effluent van rwzi's is antibioticaresistentie aangetoond (Rizzo et al. 2013).

4.2.3 ANTIBIOTICARESISTENTIE IN OPPERVLAKEWATER

Er is verkennend onderzoek naar het voorkomen van antibioticaresistente bacteriën in Nederlands oppervlaktewater gedaan. Onderzocht zijn kleine riviertjes in **veeteeltrijk** gebied in Noordoost-Brabant (Blaak et al., 2010), en de Nieuwe Maas bij Brienenoord, en de Maas en de Rijn waar deze het land binnenkomen (Blaak et al., 2010; Blaak et al., in voorbereiding). Op alle onderzochte locaties werden hoge percentages bacteriën aangetroffen die resistent zijn tegen één of meerdere antibiotica, waaronder antibiotica die gangbaar gebruikt worden in de humane en dierlijke gezondheidszorg (29% van *C. coli*, 36% van *E. coli*, 47% van *E. faecalis*, 80% van *E. faecium*, en 75% van staphylococci). Behalve humane commensale bacteriën zoals *Escherichia coli*, intestinale enterococci en *Staphylococcus aureus* werden ook resistente ziekteverwekkende bacteriën zoals *Campylobacter* en *Salmonella* aangetroffen. In een ander onder-

zoek is specifiek gekeken naar ESBL in oppervlaktewater rond leghen/broedkuikenbedrijven en daaruit blijkt dat deze daar regelmatig voorkomt. Vooral meteen aan het erf (run-off van bedrijfsterrein) komen hoge aantallen in het oppervlaktewater voor. Dit neemt af naarmate men verder van het bedrijf afgaat (Blaak et. al, 2014, unpublished results). Schmitt et al. (unpublished results) hebben in 2014 gekeken naar resistentiegenen in sloten rondom landbouwbedrijven en ook daaruit blijkt dat deze meer gevonden worden nabij de bron (dus bedrijf).

Ook is er onderzoek gedaan in de **grote rivieren** en daaruit bleek dat 32-48% van de *E. coli* en 39-44% van de enterococci resistent was tegen één of meerdere antibiotica. Hierbij zaten ESBL-producerende *E. coli* en (verdachte) hoog gentamicine-resistente en/of hoog ampicilline-resistente enterococci. Vijfentwintig procent van de *E. coli* en 14% van de enterococci waren multiresistent en respectievelijk 10% en 0,3% van alle stammen waren resistent tegen 5 of meer antibiotica. Ook werden enkele antibioticaresistente *S. aureus*, *C. coli* en *Salmonella enterica* (subtypes Panama and 4,5,12:i:-) aangetroffen, waaronder MRSA en quinolone-resistente *Campylobacter coli*. (Van der Aa et al., 2010).

Er is een oriënterend onderzoek gedaan naar ESBL in 4 **recreatiewateren**. In alle wateren werd ESBL aangetroffen met een gemiddelde concentratie van 1,3 kve/100ml. In totaal bleek 62% van alle onderzochte monsters positief voor ESBL. De gevonden concentraties waren vergelijkbaar in recreatiewater met en zonder invloed van een rwzi.. Dit geeft aan dat er naast rwzi ook andere bronnen voor ESBL aanwezig waren. De gevonden ESBL-producerende *E. coli* waren resistent tegen sulfoxisol (74%), trimethoprim (67%), tetracycline (60%) en nalidixidezuur (60%). Resistentie tegen andere antibiotica werd ook aangetroffen, maar in mindere mate. De mate van resistentie tegen (fluoro)quinolonen, aminoglycosides en tetracycline van de in recreatiewater aangetroffen ESBL-producerende *E. coli* lijkt lager dan van de isolaten die zijn geïsoleerd uit afvalwater of andere oppervlaktewateren (zie tabel 5.1). In een ander onderzoek (Schmitt et al, 2014, unpublished results) zijn meerdere recreatiewater eenmaal bemonsterd op ESBL. Hierbij werd onderscheid gemaakt tussen officiële zwemwaterlocaties en niet-officiële recreatiewateren. Hieruit bleek dat in de officiële wateren gemiddeld lagere aantallen ESBL-*E. coli* werden aangetroffen dan in niet-officiële wateren (respectievelijk 0,2/100 ml versus 0,8/100 ml). Dat is te verklaren doordat bij officiële zwemwateren de invloed van een rwzi of een overstort nihil is en de omgeving van het strand door beheer wordt schoongehouden, zodat afspoeling van feces laag is. Indien een rwzi direct invloed heeft op een locatie dan wordt deze niet aangewezen als zwemwaterlocatie.

Blaak et al. hebben in 2014 onderzoek gedaan naar ESBL-*E.coli* in oppervlaktewater dat gebruikt wordt voor **irrigatie** door heel Nederland (90 monsters). Hieruit bleek dat 39% van de monsters positief was voor ESBL-*E. coli*. Vooral tijdens of vlak na regen bleek er veel ESBL te kunnen worden aangetoond (68% positief t.o. 34% bij droog weer). (Blaak et. al., 2014 in preparation). Dit zou erop kunnen wijzen dat afspoeling van mest. Een (rioolwater)overstort of een mindere zuivering op een rwzi hierbij een rol speelt.

4.2.4 ANTIBIOTICARESISTENTIE IN AFVALWATER EN RWZI

In huishoudelijk afvalwater komen hoge aantallen micro-organismen en pathogenen voor (zie hoofdstuk 2) en dus zijn er ook relatief hoge concentraties antibioticaresistente bacteriën te verwachten. Uit onderzoek van Marcinek, 1998 blijkt dat het zuiveringsrendement van antibioticaresistente bacteriën vergelijkbaar is met dat van andere bacteriën. Dit betekent dat deze ongeveer met 2 log-eenheden worden verwijderd. Het lijkt erop dat het rendement van een rwzi net iets minder is en er een lichte toename is in het percentage resistente bacteriën,

maar dat is statistisch niet betrouwbaar. In tabel 5.1 wordt aangegeven dat hoge aantallen isolaten uit rwzi's resistent zijn tegen meerdere klassen antibiotica (Blaak et al, 2011). Anastasiou & Schmitt (2011) hebben de aanwezigheid van ampicilline-resistente *Enterococcus faecium* in **ziekenhuisafvalwater** onderzocht. Zij vonden relatief hoge concentraties in ziekenhuisafvalwater en rwzi-effluent (100-1000 kve/100ml). Ook zij zagen een vergelijkbare verwijderingrendement van deze resistente bacteriën als van *E. coli* of enterococci. Ook zij zien mogelijk een (statistisch niet aan te tonen) iets mindere verwijdering van de resistente enterococci. Onderzoek op een zuivering liet zien dat er ongeveer een emissie van 10^{10} tot 10^{11} per dag via het effluent is. (Schmitt et al, unpublished results). Blaak et al. (2104 in preparation) heeft gekeken naar ESBL-*E. coli* in ziekenhuisafvalwater en in rwzi's. Ook in deze studie worden hoge concentraties ESBL-*E. coli* aangetroffen in ziekenhuisafvalwater, rwzi-influent en -effluent.

In actief slib van zuiveringen kan gentransfer plaatsvinden volgens onder andere Marcinek (1998). In Nederland zijn hier nog geen studies naar gedaan.

TABEL 4.2 PERCENTAGE POSITIEVE ISOLATEN UIT WATER DIE MULTIRESISTENT ZIJN (AANGEPAST UIT BLAAK ET AL, 2010). (MULTIRESISTENT: RESISTENT TEGEN TEN MINSTE 3 ANTIBIOTICA KLASSEN, VERGELIJKBAAR MET BETA-LACTAM)

soort water	multiresistent
rwzi-effluent	71%
lozingspunten	63%
niet door rwzi beïnvloede oppervlaktewater	62%
recreatiewater	41%

4.3 CONCLUSIES

- Antibioticaresistentie neemt toe in Nederland. Ook al is er voor sommige antibiotica al een afname in resistentie gevonden.
- In isolaten van mensen wordt de hoogste resistentie tegen amoxicilline, trimethoprim en co-trimoxazol (>20% resistentie voornamelijk in *E. coli* en *Klebsiella pneumoniae*) gevonden. Daarnaast wordt een bij isolaten van mensen ook een hoge resistentie tegen ciprofloxacin gevonden (15%).
- Antibioticaresistente bacteriën zijn aangetroffen in rwzi-effluent en influent en oppervlaktewater. Hiervoor geldt dat deze aantallen hoger zijn in mest en rioolwater en lager in oppervlaktewater.
- Het is theoretisch mogelijk dat in rwzi's antibioticaresistentie wordt overgedragen van de ene bacterie naar de andere via horizontale overdracht. Dit kan betekenen dat antibioticaresistentie kan overleven en overgedragen worden aan onschadelijke bacteriën in het milieu en van daaruit weer doorgegeven kan worden aan pathogenen waarmee zij in contact komen. Hierover is echter nog weinig bekend.
- Er zijn nog geen studies gedaan naar de humane gezondheidsrisico's van resistente bacteriën in water. Het gezondheidsrisico via water is waarschijnlijk veel lager dan via mens-mens contact (bijvoorbeeld in ziekenhuizen) of mens-dier contact (via mest of direct contact bij veehouderijen).

5

GEZONDHEIDSRISICO'S IN WATER

Pathogenen en antibioticaresistente bacteriën zijn aanwezig in water. Deze kunnen in water terecht komen via diverse routes (zie figuur 5.1). In paragraaf 5.3 worden deze verder toegelicht.

FIGUUR 5.1

BRONNEN VAN FECALE VERONTREINIGING VAN WATER



5.1 GEBRUIKSDOELEN

Er zijn diverse gebruiksdoelen van oppervlaktewater. Dit zijn onder andere:

- Watersport, vissen en zwemmen
- Veedrenking
- Irrigatie/beregening
- Drinkwaterproductie
- Stedelijk water (fonteinen, bedriegertjes, enz.)

Ook is er contact met water mogelijk bij bijvoorbeeld wateroverlast of water op straat situaties. Deze mate van contact (blootstelling) is per gebruik anders en dus is het lastig om een algemeen gezondheidsrisico per gebruiksdoel aan te geven. In tabel 5.1 wordt een overzicht gegeven van enkele blootstellingroutes voor mens per gebruiksdoel.

TABEL 5.1

BLOOTSTELLINGROUTES VOOR MENSEN BIJ VERSCHILLENDE GEBRUIKSDOELEN VAN OPPERVLAKTEWATER

Gebruiksdoel	inslikken	inademen	contact
zwemmen	x	x	x
vissen	x		x
kanoën en spelevaren	x	x	x
zeilen	x	x	x
fonteinen, bedriegertjes	x	x	x
afstromend water			x
irrigatie/beregening	x	x	x

Ook dieren kunnen blootgesteld worden aan verontreinigd water via een aantal gebruiksdoelen, dit kan via veedrenking, irrigatie/ beregening en via afstromend water,

Voor een enkel gebruiksdoel (zwemwater en veedrenking) zijn richtlijnen voor de waterkwaliteit. Deze zijn meestal alleen gericht op normen voor de indicatoren voor fecale verontreiniging *E. coli* en intestinale enterococci. Er wordt dan vanuit gegaan dat indien deze indicatoren een bepaalde norm overschrijden ook pathogenen aanwezig zijn en er dus een verhoogd gezondheidsrisico is. De enige wettelijke richtlijn is die voor zwemwater, welke gebaseerd is op epidemiologische studies uitgevoerd in Nederland, Engeland en Duitsland. Uit deze studies blijkt dat indien men zwemt in fecaal verontreinigd water er een verhoogd risico is op maag-darmklachten.

Er zijn geen wettelijke richtlijnen voor de andere gebruiksdoelen, maar vaak wordt of de zwemwaterrichtlijn of de drinkwaterrichtlijn als referentie meegenomen. Het risico bij een bepaald gebruiksdoel is afhankelijk van de mate van besmetting/verontreiniging van het gebruikte water en de mate van contact met dit water..

5.2 GEZONDHEIDSRISICO

Alleen de aanwezigheid van pathogene en resistente micro-organismen in water vormen op zich geen gezondheidsrisico. Daarvoor moet men eerst **contact** hebben met dit water. Dit kan op verschillende manieren: inslikken, inademen en contact met huid, oog of oor. Elke pathogeen heeft zijn eigen specifieke route om mensen te infecteren. Zo kan *Legionella* alleen bij inademing ziekte veroorzaken en kunnen andere, zoals bijvoorbeeld *Campylobacter* en norovirus alleen bij inslikken tot ziekte leiden. Ook is de hoeveelheid van een pathogeen waarmee men in contact komt van belang. In het algemeen zijn er slechts een aantal virussen nodig om een infectie te veroorzaken, terwijl een hogere **dosis** nodig is bij de meeste bacteriële of parasitaire pathogenen. Indien een bacterie resistent is tegen antibiotica zal het lastiger zijn om deze infecties te bestrijden en is het uiteindelijke gezondheidsrisico waarschijnlijk dus hoger, maar daar is nog weinig van bekend.

GEZONDHEIDSRISICO'S BEPALEN

Er zijn diverse methoden om een infectierisico te bepalen. Dit kan na het optreden van explosies van gezondheidsklachten en deze te matchen met mogelijke infectiebronnen. Hierbij is het lastig om een explosie met zekerheid te kunnen toeschrijven aan een bepaalde bron, vooral ook omdat dezelfde pathogenen voorkomen in verontreinigd water als in andere mogelijke infectiebronnen, zoals mensen en voedsel. Als water de bron is wordt het nog lastiger, omdat deze vaak door mensen niet verdacht wordt, blootstelling al vaak

een week ervoor is geweest, de gezondheidsklachten vaak relatief mild zijn en recreatie in water niet alleen lokale mensen trekt en dus clusters van gezondheidsklachten vaak niet opgemerkt worden.

Een andere manier is om epidemiologisch onderzoek te doen en een controlegroep en de onderzoeksgroep dezelfde activiteiten te laten doen, zelfde voedsel te laten consumeren en alleen de ene groep in contact te laten komen met verontreinigd water en de controle groep niet. Dit zijn echter lastige en dure onderzoeken, want mensen moeten weken gevolgd worden omdat sommige infecties pas zichtbaar worden na enkele dagen tot weken na blootstelling. Ook is het ethisch niet verantwoord om mensen bewust bloot te stellen aan bepaalde pathogenen. Data zijn dus relatief schaars.

5.3 BRONNEN, BLOOTSTELLINGROUTES EN GEZONDHEIDSRISICO'S VAN PATHOGENEN EN ANTIBIOTICARESISTENTE MICRO-ORGANISMEN IN WATER

In voorgaande hoofdstukken is al aangegeven dat in de diverse soorten water pathogenen en antibioticaresistente micro-organismen voorkomen. De mate van verontreiniging van deze soorten water hangt sterk af van het type water. In figuur 5.1 zijn een aantal van deze routes weergegeven en deze worden hier verder besproken.

AFVALWATER EN (RIOOL)OVERSTORTEN

In de riolering wordt al het humane feces ingezameld en getransporteerd naar de rwzi. Dit betekent dat afvalwater hoge concentratie humane pathogenen en antibioticaresistente bacteriën bevat. Dit blijkt ook uit voorgaande hoofdstukken. Contact met dit water levert dan ook de hoogste gezondheidsrisico's op.

De Man et al. (2014) onderzocht de gezondheidsrisico's van water op straat-situaties (met en zonder rioolwater) en hieruit bleek dat er aanzienlijke gezondheidsrisico's waren bij contact met dit water. De kans op een infectie voor kinderen na contact met dit water bleek gemiddeld 33% (1-89%) en voor volwassenen ongeveer 4% (0,01-28%). Dit heeft te maken met de hoeveelheid verontreinigd water dat men binnen krijgt. In deze studie is er vanuit gegaan dat kinderen 1 ml binnenkrijgen en volwassenen 0,02 ml. Bij meer contact wordt het risico dus groter.

Deze constatering geeft ook een doorkijk naar de gezondheidsrisico's van een riooloverstorting. In de zwemwaterrichtlijn wordt daarom ook aangegeven dat een water niet mag worden aangewezen als zwemwater indien er een riooloverstorting op plaats vindt. Ook zijn er diverse Nederlandse studies geweest naar de risico's van riooloverstortingen op vee, omdat vaak verontreinigd water werd gebruikt voor veedrenking. Uit deze studies bleek dat miskramen en infecties vaak te verklaren bleek door het gebruik van dit water als drinkwater voor vee.

Er is geen onderzoek bekend dat specifiek kijkt naar de risico's van contact met antibioticaresistente bacteriën in afvalwater.

RIOOLWATERZUIVERINGSINRICHTINGEN

Rioolwaterzuiveringsinrichtingen (RWZI) zijn gedimensioneerd om voornamelijk grof vuil, zwevend stof en nutriënten te verwijderen en niet om pathogenen en micro-organismen te verwijderen. In voorgaande hoofdstukken is al aangegeven dat er relatief lage verwijderingsrendementen zijn voor pathogenen in rwzi's. Voor bacteriën ligt het zuiveringsrendement

rond de 1-2 log-eenheden (bijvoorbeeld voor *E. colib* van 10^8 naar 10^7 - 10^6 kolonievormende eenheden(kve) per liter), voor virussen rond de 0-1 log-eenheid (bijvoorbeeld van 10^4 naar 10^3 per liter) en voor protozoa rond de 2-4 (van 10^4 naar 10^0 - 10^2 per liter). In het effluent van rwzi's komen nog hoge concentraties pathogenen voor. Dat is de reden dat bij zwemwater een extra desinfectiestap wordt geadviseerd als effluent van een rwzi indirect bij de locatie kan aankomen. En locatie wordt niet aangewezen als zwemwater als er effluent geloosd wordt op dit water. Het effluent van een zuivering wordt soms wel getest op de aanwezigheid van indicatoren van fecale verontreiniging, maar er is geen norm voor lozing op een bepaald oppervlaktewater met een bepaalde gebruiksfunctie (behalve zwemwater, zie eerder).

Voor antibioticaresistente bacteriën wordt een vergelijkbaar zuiveringsrendement van 2-logeenheden gevonden (Anastasiou & Schmitt, 2011). Echter, het lijkt erop dat het rendement mogelijk iets minder is dan voor pathogenen. Dit is echter nog niet voldoende onderzocht en niet statistisch hard te maken.

Onderdeel van een zuivering is vaak een actief slibinstallatie, waarin juist (onschuldige) micro-organismen worden gebruikt om nutriënten af te breken en zo het water te zuiveren. Er komen in een rwzi dus vele micro-organismen voor en dus zou het kunnen dat er genoverdracht kan plaatsvinden tussen antibioticaresistente bacteriën en de slibbacteriën. Er zijn aanwijzingen (Rizzo et al, 2014) dat dit voorkomt in zuiveringen en in theorie is dit ook mogelijk, maar dit is nog niet voldoende onderzocht. Dit zou mogelijk ook een verklaring kunnen zijn voor het iets lagere zuiveringsrendement van resistente bacteriën.

Er zal weinig contact zijn tussen burgers in de rwzi, dus gezondheidsrisico's zijn hier voor hen niet te verwachten. Wel is het verstandig om hygiëne- en ARBO protocollen goed in acht te houden voor het werknemers van het waterschap.

UIT- EN AFSPOELING VAN MEST

Animale feces (mest) kan via afstroming na regenval in het water terechtkomen via directe afstroming of via uitspoeling. Dit betekent dat in dit water hoge aantallen pathogenen en/of antibioticaresistente bacteriën aanwezig kunnen zijn. Vooral afspoeling van verse mest (na uitrijden van mest of directe droppings) zal hoge concentraties van deze verontreinigingen veroorzaken. Via uitspoeling is dit vaak lager, omdat passage via de bodem veel micro-organismen kan vasthouden.

Ook mest van wilde dieren/fauna kan een bron van pathogenen zijn na afspoeling naar het oppervlaktewater. Enkele studies hebben aangetoond dat ook honden- en vogelpoep het oppervlaktewater met pathogenen kunnen verontreinigen. Dit gebeurt vooral op plekken waar veel honden worden uitgelaten en op plekken met grotere hoeveelheden vogels (o.a. De Man en Leenen, 2014). In stedelijk water en bij zwemwater blijkt dit vaak een grote bron van de overschrijdingen te zijn.

REGENWATERAFVOER EN FOUTAANSLUITINGEN

Ook zijn er andere mogelijkheden om met ongezuiverd rioolwater in contact te komen en dat is via de regenwaterafvoer en/of regenwaterriolering. Ongeveer 1-3 % van de toiletten in Nederland zijn niet goed aangesloten op de riolering (de zogenaamde foutaansluitingen). Regenwatersystemen lozen vaak op het oppervlaktewater (Lemmen et. al, 2007).

RECREANTEN EN RECREATIEVAART

Ook mensen kunnen direct water vervuilen met humane feces (en dus pathogenen en/of antibioticaresistente bacteriën). Dit kan via zwemmen of lozingen vanuit de recreatievaart. Dit is de reden dat recreatievaartuigen en pleziervaartuigen verplicht een toilet aan boord moeten hebben en er een lozingsverbod in open water voor deze vaartuigen geldt (Leenen en Rijs, 2005).

GEZONDHEIDSRISICO'S NA CONTACT MET VERONTREINIGD OPPERVLAKTEWATER

Uit vorige hoofdstukken blijkt duidelijk dat via uit- en/of afspoeling van mest, effluenten van rwzi's en overstorten pathogenen en antibioticaresistente bacteriën in oppervlaktewater terecht komen. Er zijn diverse studies die hebben aangetoond dat er door de aanwezigheid van pathogenen gezondheidsrisico's kunnen optreden na contact met verontreinigd (oppervlakte)water. In de meeste landen worden explosies van gezondheidsklachten (grotere groepen mensen met dezelfde klachten) geregistreerd en gerapporteerd (Leenen et al, 2004; Schets et. al 2008). Deze explosies van klachten gebeuren in water via zwemmen in water dat beïnvloed wordt door riooloverstorten (Schets et. al, 2008), na contact met overstromingswater (Schmid et. al 2005, Jablecki et al. 2005, Cann et al. 2013; De Man, 2014), maar ook na contact met water uit fontein in vijvers (De Man en Leenen, 2014).

Er zijn geen studies bekend dat er gezondheidsklachten zijn ontstaan door contact met oppervlaktewater verontreinigd met antibioticaresistente bacteriën. Wat de bijdrage van deze route is aan het risico van het verkrijgen van antibioticaresistentie is nog onduidelijk. De aanwezigheid van antibioticaresistente bacteriën in oppervlaktewater vormt echter mogelijk een risico als mensen hieraan worden blootgesteld, zoals met water waarin gerecreëerd wordt of dat wordt gebruikt als irrigatiewater.

Ook de ecologische gevolgen van langdurige blootstelling aan relatief lage concentraties antibiotica voor flora en fauna, zoals amfibieën en vissen, is niet bekend.

BEHEER EN ONDERHOUD

Beheer en onderhoud van watergangen en oevers kan uit- en afspoeling van directe feces sterk verminderen en is dus van belang nabij belangrijke gebruiksdoelen. Daarnaast is het belangrijk om te zien dat bij beheer van watervoorzieningen er ook blootstelling aan pathogenen en antibioticaresistente bacteriën is. Dit geldt bij het schoonmaken van oevers, baggerwerkzaamheden, maar zeker ook voor werkzaamheden op een rwzi. Goede algemene hygiënevoorzieningen, zoals gebruik van mondkapjes bij sproeien en schoonmaakwerkzaamheden en het regelmatig wassen van de handen, beperken deze risico's aanzienlijk.

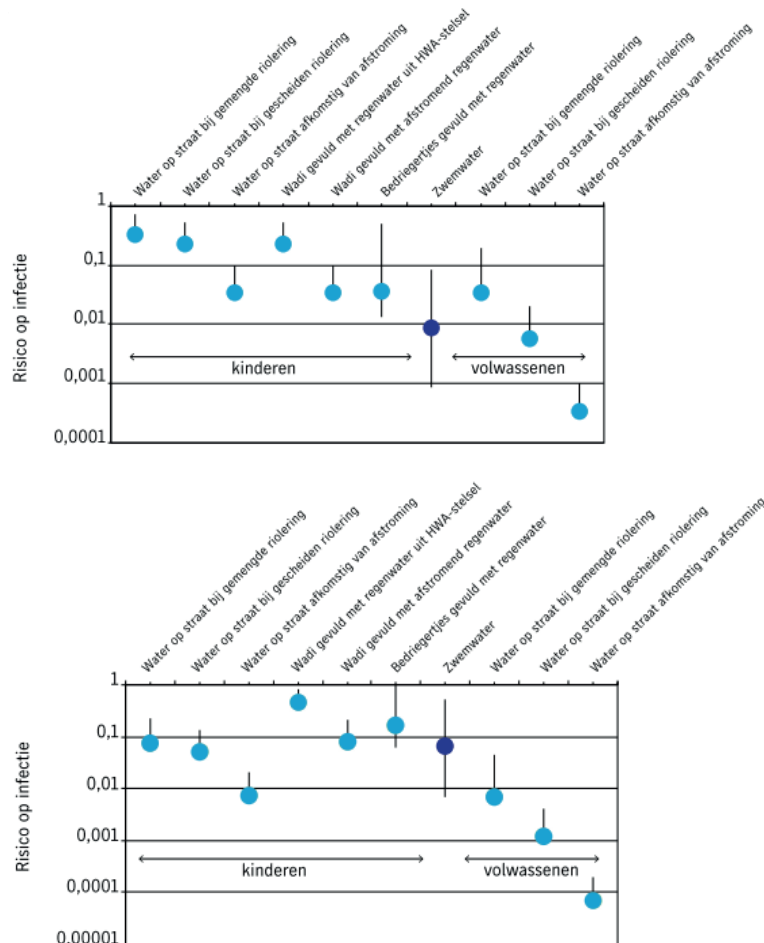
5.4 VERGELIJKEN VAN GEZONDHEIDSRISICO'S VAN WATER

Gezondheidsrisico's kun je op verschillende manieren bepalen (zie eerder), dus is het vaak lastig om deze te vergelijken. Ook is er een verschil tussen een incidenteel risico en een jaar-risico. Eenmalige blootstelling aan een bepaalde pathogeen of resistente bacterie kan een hoog incidenteel risico tot gevolg hebben. De kans op ziek worden kan dan bijvoorbeeld 50% zijn. Echter er zijn ook situaties waar het incidentele risico lager is bijvoorbeeld 5%, maar dat men er vaker mee in aanraking komt en dan is het risico op ziek worden per jaar mogelijk hoger dan in het eerste geval. Bij de afweging of er een maatregel genomen dient te worden is dus ook de frequentie van blootstelling van belang. Ook een relatief laag incidenteel risico kan een hoog gezondheidsrisico vormen bij herhaaldelijke blootstelling en dus bij bepaalde

gebruiksdoelen, zoals recreatie of beregening.

In het promotieonderzoek van Heleen de Man heeft zij de incidentele en de jaarrisico voor diverse situaties in de openbare ruimte met elkaar vergelijken (De Man en Leenen, 2014). Deze is als voorbeeld voor het wegen en vergelijken van risico's weergegeven in figuur 5.2.

FIGUUR 5.2 VERGELIJKING VAN INCIDENTELE (BOVEN) EN JAARRISICO'S VAN BLOOTSTELLING AAN WATER IN DE OPENBARE RUIMTE MET REFERENTIERISICO



5.5 CONCLUSIES

- Er zijn diverse meldingen van gezondheidsrisico's na contact met verontreinigd water en voor een aantal pathogenen zijn de gezondheidsrisico's in kaart gebracht.
- Er zijn aanwijsbare gezondheidsrisico's bij gebruiksdoelen met veel potentiële blootstelling, zoals zwemmen, spelen, spatten en kanoën, vissen, fontein, bedriegertjes als zij door bovenstaande bronnen beïnvloed worden. Actie bij deze gebruiksdoelen is nodig.
- De aanwezigheid van pathogenen zorgt voor **directe** gezondheidsrisico's bij blootstelling. Het gezondheidsrisico van contact met antibiotica en/of antibioticaresistentie lijkt vooralsnog lager. Antibiotica en antibioticaresistentie is echter wel aangetoond in water.
- Directe bronnen met veel pathogenen en/of antibioticaresistente bacteriën zijn effluënten van een rwzi, een rioolwateroverstorting, mestafspoeling en honden- en vogelpoep.
- Er is nog weinig onderzoek gedaan naar gezondheidsrisico's van water. Het meeste onderzoek in Nederland is gedaan naar zwemwater als gebruiksdoel.

6

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

6.1 ANTWOORDEN OP GEFORMULEERDE VRAGEN

Per hoofdstuk zijn de belangrijkste conclusies al aangegeven. In hoofdstuk 1 zijn enkele vragen geformuleerd. Een aantal van deze vragen kunnen met de vergaarde kennis in deze rapportage worden beantwoord. Helaas is niet voldoende bekend om alle vragen specifiek te kunnen beantwoorden.

- 1 Het doel van deze rapportage is om een beeld te krijgen van de toestand van Nederlands oppervlaktewater en met name dat oppervlaktewater met specifieke gebruiksdoelen, zoals veedrenking, beregening, vissen, recreatie en zwemmen?
 - Het is evident dat Nederlands oppervlaktewater fecaal verontreinigd is en daarmee dat diverse pathogenen en antibioticaresistente bacteriën aanwezig zijn. Van de mate van verontreiniging van de specifieke gebruiksdoelen is weinig onderzoek gedaan. Alleen pathogenen in zwemwater is redelijk onderzocht.
- 2 Wat zijn de specifieke humane en animale gezondheidsrisico's bij deze gebruiksdoelen?
 - Er is heel weinig bekend over de daadwerkelijke gezondheidsrisico's bij de verschillende gebruiksdoelen, behalve voor pathogenen in zwemwater. Deze resultaten zijn wel te gebruiken om een gezondheidsrisico te schatten voor andere gebruiksdoelen, als bekend is wat de mate van blootstelling en de waterkwaliteit bij deze doelen is.
 - Gezondheidsrisico van de aanwezigheid van antibioticaresistente bacteriën in oppervlaktewater is onbekend, maar lijkt op basis van een vergelijking met andere blootstellingsroutes (bv via rioolslib of rioolwater) minder van belang. Echt onderzocht is dit echter nog niet.
- 3 Hoe verhouden deze risico's zich ten opzichte van andere risico's?
 - Deze afweging is nog niet gemaakt en met de huidige kennis ook lastig te maken. Er zijn enkele studies die de infectierisico's in water met elkaar hebben vergeleken en deze zijn een goede basis om afwegingen te maken.
 - De concentraties antibioticaresistente bacteriën en pathogenen in mest en rioolwater zijn hoog en daarmee is het aannemelijk dat direct contact hiermee een gezondheidsrisico is.
- 4 In hoeverre is afspoeling van mest of effluent van een rwzi een bron van pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie in oppervlaktewater?
 - Het is evident dat rwzi-effluent een bron van pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie is voor oppervlaktewater. Ook af- en/of uitspoeling van mest is een bron, maar in mindere mate dan een rwzi. Een rwzi loost continu hoge concentraties, terwijl mestafspoeling incidenteel zal plaatsvinden. Echter, op sommige locaties zal mestafspoeling belangrijker zijn dan op andere locaties.

- 5 Zijn er andere risicovolle bronnen of routes?
- Pathogenen en antibioticaresistentie kunnen ook via overstorten van riolering en regenwaterriolen in het oppervlaktewater terecht komen. Ook feces van honden en vogels zijn een bron. Andere ongezuiverde lozingen (bijvoorbeeld van recreatievaart) zijn van invloed.

6.2 AANBEVELINGEN

Een opsomming van aanbevelingen wordt in 6.2.1 gegeven voor onderwerpen die bij uitstek verder gaan dan het bereik van het waterschap (landelijk en grensoverschrijdend). Deze aanbevelingen omvatten algemene aanbevelingen die voor zowel de onderwerpen pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie gelden. Daarna wordt per onderwerp enkele aanbevelingen gegeven. In 6.2.2 staan de aanbevelingen richting Aa en Maas en in 6.2.3 enkele onderzoeken waarvan bekend is dat deze gestart zijn of gaan starten.

In het algemeen is het evident dat er **directe** gezondheidsrisico's zijn bij blootstelling aan pathogenen en dat de gezondheidsrisico's van contact met antibioticaresistente bacteriën en antibiotica lager lijken. Echt onderzocht zijn deze laatste risico's echter nog niet.

6.2.1 ALGEMENE AANBEVELINGEN

De hier genoemde aanbevelingen gaan verder dan het bereik van het waterschap alleen.

- Pathogenen en antibioticaresistentie zijn aantoonbaar aanwezig in oppervlaktewater en vormen een risico bij bepaalde bronnen en gebruik. Derhalve verdient het aandacht om maatregelen te overwegen, tenminste bij:
 - RWZI effluent (beter zuiveren, indicatoren meten)
 - Riooloverstorten (indicatoren meten)
 - Gebruik van oppervlaktewater zoals voor kanowater, speel- en spatterwater.
- **Onderzoek** naar gezondheids- en ecologische **risico's van pathogenen en antibiotica en antibioticaresistentie in water**. Deze onderzoeken zijn niet eenvoudig, maar wel nodig om goede afwegingen te kunnen maken. Is er een risico? Zo ja, hoe groot is dat dan en hoe verhoudt zich dat met andere risico's. Hierbij zijn 3 verschillende acties nodig:
 - Meten van de aanwezigheid van pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie in water, riooloverstorten en zuiveringen (geplande en gestarte onderzoeken zie 7.3);
 - Bepalen blootstellingsroutes en dosissen per bron, soort water of gebruiksfunctie;
 - Combineren van bovenstaande metingen om gezondheidsrisico's te schatten en te vergelijken met andere risico's.
- **Coördinatie** en het **centraal beschikbaar** maken van data. Monitoringsdata en welke stoffen of micro-organismen worden gemeten is divers en verspreid.
- Vaststellen van **indicatoren** die bij **alle** onderzoeken worden meegenomen, zodat onderzoeken en data met elkaar vergeleken kunnen worden. Voor pathogenen wordt vaak gebruik gemaakt van *E. coli* of intestinale enterococci, maar niet altijd meegenomen met alle onderzoeken. Bij onderzoeken naar antibioticaresistentie zou bijvoorbeeld MRSA of ESBL-*E. coli* als indicator kunnen dienen. Bij studies naar het gedrag van micro-organismen door bv een zuivering is voor bacteriën *E. coli* een goede indicator, sporen van sulfiet reducerende *Clostridium* voor protozoa of sporenvormende bacteriën en bacteriofagen voor virussen.
- Internationale **samenwerking** en coördinatie van onderzoek. Verontreinigingen, waaronder pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie) komen niet alleen uit Nederland, dus internationale samenwerking is nodig om eventuele problemen op te lossen.

- De **rwzi** is **het** aangrijpingspunt voor emissie-reducerende maatregelen. Een groot voordeel is dat maatregelen bij de rwzi naast reductie van pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie ook reductie van andere microverontreinigingen tot gevolg kan hebben.

PATHOGENEN

- Opzetten **methodiek** om **gezondheidsrisico's** in te schatten voor de **verschillende gebruiksdoelen of situaties**. De onderzoeken die gedaan zijn aan pathogenen en uitgevoerd als onderbouwing van de Europese zwemwaterrichtlijn kunnen hiervoor als basis worden gebruikt. Van een aantal pathogenen (en indicatorniveaus) is door (o.a. epidemiologisch) onderzoek bekend wat de kans op infectie is bij verschillende mate van blootstelling. Een methode om in kaart te brengen waar en hoeveel blootstelling plaats vindt, wat de waterkwaliteit ter plaatse is en hoe dit te vertalen naar een gezondheidsrisico kan hiermee worden ontwikkeld.
- **Vaststellen** van een **acceptabel gezondheidsrisico** en/of richtwaarden/normen per gebruiksdoel. Er zijn momenteel alleen normen/richtwaarden voor verschillende kwaliteitsklassen bij zwemwater. Het opzetten van richtlijnen/handvatten om te bepalen wat een acceptabel gezondheidsrisico is voor verschillende situaties/gebruiksdoelen en/of welke argumenten hierbij gewogen worden is nodig. Hierbij moet ook nagedacht worden hoe dit te communiceren naar gebruikers. Als bijvoorbeeld de normen uit de zwemwaterrichtlijn ook voldoen voor een ander gebruiksdoel zullen de gebruikers dit niet begrijpen, omdat hun gebruik anders is dan zwemmen: beter kan dan bijvoorbeeld aangegeven worden wat het gezondheidsrisico is bij bepaald gebruik.
- **Onderzoek** naar meer **pathogenen (incl. indicatoren)** en de bijbehorende gezondheidsrisico's voor bepaalde gebruiksdoelen uitvoeren. Er is kennis over enkele pathogenen, maar van vele pathogenen is helaas nog weinig kennis over hun aanwezigheid in verschillende wateren, de mogelijke blootstellingsroutes en de daarbij behorende risico's. Deze kennis is ook nodig om de eerste twee aanbevelingen verder te onderbouwen.
- **Vaststellen van indicatororganismen**. Voor fecale micro-organismen wordt meestal *E. coli* en intestinale enterococci gebruikt. Indien zuiveringsrendementen moeten worden bepaald wordt vaak gebruik gemaakt van sporenvormers, zoals *Clostridium* als indicator voor protozoa en bacteriofagen voor virussen. Er is geen indicator voorhanden voor niet-fecale verontreinigingen.

ANTIBIOTICA

- **Onderzoek** naar **gedrag** en **persistentie** van antibiotica en de **afbraakproducten** (residuen) van antibiotica. Bronnen en emissieroutes van antibiotica zijn redelijk bekend. Wat is het gedrag van antibiotica als het in het milieu terecht komt, welke afbraakproducten worden gevormd, wat is het effect van deze afbraakproducten hoe lang zijn deze en de antibiotica persistent in water.
- Onderzoek naar effect verschillende **zuiveringen** op antibiotica. Generieke zuiveringsrendementen voor geneesmiddelen zijn afgeleid, maar er zijn verschillen tussen stoffen en in tijd. Wat is het effect van verschillende zuiveringsstappen op antibiotica? Wat zijn de zuiveringsrendementen en welke residuen blijven over?

ANTIBIOTICARESISTENTIE

- **Onderzoek** naar de **aanwezigheid** van antibioticaresistente bacteriën in afvalwater, rwzi-effluent, (afstromend) regenwater en oppervlaktewater met verschillende gebruiksfuncties. Er zijn enkele onderzoeken gedaan, maar nog relatief weinig data om goed onderbouwde uitspraken te kunnen doen. Hierna kan de relatieve bijdrage van verschillende

mogelijke contaminatiebronnen voor oppervlaktewater in kaart worden gebracht, zodat interventiestrategieën ontwikkeld kunnen worden.

- **Onderzoek** uitvoeren naar welke **factoren en mechanismen** antibioticaresistentie in stand houden, verwijderen of juist selecteren in (afval)water en rwzi's. Vindt er inderdaad genentransport plaats tussen antibioticaresistente pathogenen en 'onschuldige' bacteriën in een rwzi of plekken met een hoge concentratie micro-organismen?
- **Onderzoek** naar het gezondheidsrisico van antibioticaresistente pathogenen in water. Wat is de kans dat men antibioticaresistentie krijgt na infectie via water oploopt in vergelijking met andere routes?

6.2.2 AANBEVELINGEN VOOR WATERSCHAP AA EN MAAS

Waterschap Aa en Maas wil graag gericht onderzoek starten of stimuleren op het gebied van pathogenen, antibiotica en antibioticaresistentie. Het belangrijkste doel hierbij is dat zij antwoord kunnen geven op gerichte vragen die bij het Waterschap binnen komen. Op basis van de algemene aanbevelingen (zie 7.2.1) wordt hier specifieke aanbevelingen voor Aa en Maas gegeven:

- Pathogenen en antibioticaresistentie zijn aantoonbaar aanwezig in oppervlaktewater en vormen een risico bij bepaalde bronnen en gebruik. Waakzaamheid en soms de actiestand is aanbevolen. Derhalve is dit een onderwerp om als (sub)thema op te nemen in waterbeheerplan, emissiebeheerplan e.d.
- Aanbevolen wordt om voor de volgende onderwerpen acties te ondernemen:
 - Aandacht voor gebruik van oppervlaktewater waarop riooloverstorten uit komen, de huidige praktijk van verwijdering van bagger en maaisel uit kopsloten met een riooloverstort tenminste te handhaven
 - Meten aan rwzi's en hiermee een beeld krijgen van omstandigheden die bepalen of er meer of minder resistente bacteriën en pathogenen uit de rwzi spoelen. Kijken of pieklozingen voorkomen kunnen worden.
 - Ontraad gebruik van oppervlaktewater als kanowater, hengelwater of spetterwater bij nabijheid van rwzi effluent, of veel riooloverstorten.

Om vervolgens te bepalen of extra bescherming nodig is (bronaanpak en/of kritisch gebruik weren) is onderzoek nodig:

- (mogelijk samen met andere waterschappen, recreatieschappen, gemeentes en koepelorganisaties zoals RIONED en STOWA **starten** met plekken waar bronnen/oorzaken zijn die een gezondheidsrisico verwacht wordt, zoals nabij effluentlozingen, riooloverstortingen en lozingen van mestverwerkingsinstallaties
- of bij gebruiksdoelen waar blootstelling kritischer is, zoals waterrecreatie (kanoën, vissen, surfen, spelevaren) of veedrenking.
- Om het verloop van risico over langere trajecten te schatten verdient het aanbeveling het concentratieverloop van indicatorpathogenen te meten en/of te modelleren.
- Aanbevolen wordt om regelmatig *E. coli* en intestinale enterococci te **meten** in effluënten van rwzi, zodat deze data gebruikt kunnen worden voor het schatten van de gezondheidsrisico's.
- Aanbevolen wordt om een aanzet geven om te komen tot richtlijnen en/of normen voor de verschillende gebruiksdoelen in samenwerking met andere waterschappen en/of STOWA.
- Een aantal van de algemene aanbevelingen over antibiotica en antibioticaresistentie wordt al in diverse (semi)-wetenschappelijke onderzoeken bekeken. Aanbevolen wordt dan

ook om als Waterschap Aa en Maas deze te stimuleren en/of aan bij te dragen, bijvoorbeeld door metingen in het beheersgebied van Aa en Maas uit te laten voeren.

- Verspreiding en overleving van pathogenen en antibioticaresistentie in oppervlaktewater en door oppervlaktewater belaste bodem (maaisel, bagger, overstromingen). Begin hierbij waar de risico's het grootst lijken:
 - Veevoer en veedrenking
 - Kano en spetterwater
 - Gietwater

6.3 LOPENDE EN STARTENDE ONDERZOEKEN

Enkele van deze aanbevelingen worden de komende jaren al (deels) onderzocht. In de interviews is gevraagd naar onderzoeken op het gebied van antibioticaresistentie en deze worden hier weergegeven. De onderzoeken/studies die net gestart zijn of gaan starten zijn:

- Onderzoek naar de relatieve bijdrage van RWZI effluent, riooloverstorten en de afvalwaterketen aan verontreiniging van oppervlaktewater met antibioticaresistente bacteriën. Opdrachtgever Stowa. Uitvoerders: UU-IRAS, RIVM, waterschappen, gemeenten. Gestart eind 2014.
- Onderzoek naar antibioticaresistentie en antibioticaresistente genen in afvalwater van ziekenhuis. Opdrachtgevers: UMCG. Uitvoerder: Wetsus. Start z.s.m.
- Antibioticaresistentie en afvalwaterbehandeling. Welke zuiveringsprocessen spelen een rol bij het overdragen van resistentiegenen. Opdrachtgever: Stowa. Uitvoerder Wetsus i.s.m. TU Delft. Start z.s.m.
- Onderzoek naar zuiveringstechnologieën om antibioticaresistentie te verminderen. Uitvoerder: Wetsus. Start: z.s.m.
- Onderzoek naar antibiotica en antibioticaresistentie in het milieu. Exacte onderwerp wordt momenteel nog verder toegespitst en wordt duidelijk medio 2015. Uitvoerder: WUR Milieutechnologie.
- Er is een COST actie waar ook Nederlandse onderzoekers (o.a. WUR Milieutechnologie) bij betrokken zijn. Dit is COST Action AE1403 "New and emerging challenges and opportunities in wastewater reuse (NEREUS)". De opvolging van het eerdere COST project DARE "Detecting evolutionary hot spots of antibiotic resistances in Europe."

Er is niet specifiek gekeken naar onderzoeken op de andere thema's, maar de aanwezigheid van antibiotica in het milieu wordt voornamelijk onderzocht door de instituten en onderzoeksgroepen die genoemd zijn in hoofdstuk 3. Het RIVM doet onderzoek naar pathogenen in het milieu en de daarbij behorende gezondheidsrisico's. Een ander interessante studie die aansluit bij de algemene aanbevelingen is "Het ontwikkelen, testen en valideren van een methodiek voor het inschatten van gezondheidsrisico's bij fontein". Opdrachtgevers RIONED en Gemeente Emmen. Uitvoerders: Sanitas Water en H₂O_{ké} Water & Gezondheid Advies. Start: januari 2015. (pathogenen)

REFERENTIES

- Anastasiou I & H. Schmitt. Hospital-associated *Enterococcus faecium* in the water chain. RIWA 2011.
- Arana I, Justo JI, Muela A, Pocino M, Iriberry J en Barcina I (1997). Influence of a survival process in a freshwater system upon transfer between *Escherichia coli* strains. *Microbial Ecology* 33: 41-49.
- Blaak Hetty, Raditjo A. Hamidjaja, Angela H.A.M. van Hoek, Lianne de Heer, Ana Maria de Roda Husman, Franciska M. Schets. Detection of ESBL-producing *Escherichia coli* on flies at poultry farms. *Appl. Environ. Microbiol.* Accepted 2013.
- Blaak Hetty, Patrick de Kruijf, Raditjo A. Hamidjaja Angela, H.A.M. van Hoek, Ana Maria de Roda Husman, Franciska M. Schets. Prevalence and characteristics of ESBL-producing *E. coli* in Dutch recreational waters influenced by wastewater treatment plants. *Veterinary Microbiology* xxx (2014) xxx-xxx.
- Blaak H., Rooijen van, S.R., Schuijt M. S., Docters van Leeuwen M. S., Italiaander R., Berg van den, H. H. J. L., Lodder-Verschoor F., Schets F. M., Roda Husman de, A. M., 2011. Prevalence of antibiotic resistant bacteria in the rivers Meuse, Rhine, and New Meuse. RIVM report 703719071/2011
- Blaak H, H. H. J. L. van den Berg, A. E. Docters van Leeuwen, R. Italiaander, J. A. C. Schalk, S. A. Rutjes, F. M. Schets, A. M. de Roda Husman. Emerging pathogenen in oppervlaktewater. RIVM Rapport 703719049/2010
- Blaak H., Schets F.M., Italiaander R., Schmitt H., Roda Husman de, H.M. 2010. Antibioticaresistente bacteriën in Nederlands oppervlaktewater in veeteeltrijk gebied. RIVM Rapport 703719031/2010 Directie Kennis, Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, 2006. Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. Rapport DK nr. 2006/060
- Bonten MJM, Willems R, Weinstein RA, Vancomycin-resistant enterococci: Why are they here, and where do they come from? *The Lancet Infectious Diseases* 1, 2001. 314-325
- Bradley D. 1977. Health aspects of water supplies in tropical countries. In: Feachem R., ed. *Water wastes and health in hot climates*. p. 3-17.
- Cann KF, Thomas DR, Salmon RL, Wyn-Jones AP, Kay D. Extreme water-related weather events and waterborne disease. *Epidemiology of Infection* 2013; 141(4), 671-686.
- Coque TM, Baquero F and Canton R (2008). Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. <http://www.eurosurveillance.org>. *Eurosurveillance* 13 (47).
- Derksen A & T ter Laak. Humane geneesmiddelen in de waterketen. Stow 2013-006 KWR 2013-006.
- De Man H, Leenen EJTM (I). Water in de openbare ruimte heeft risico's voor de volksgezondheid. Stowa-RIONED 2014-28.
- De Man-van der Vliet. Best urban water management practices to prevent waterborne infectious diseases under current and future scenarios. PHD-thesis University of Utrecht. 2014.
- De Roda Husman AM, F.M. Schets. Climate change and recreational water-related infectious diseases. 2010. RIVM Report 330400002.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2014

- Geenen, PL., M.G.J. Koene, H. Blaak, A.H. Havelaar, A.W. van de Giessen. Risk profile on antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans. RIVM-report: 330334001, 2010.
- Grave K, Torren-Edo J and Mackay D (2010). Comparison of the sales of veterinary antibacterial agents between 10 European countries. *J Antimicrob Chemother* 65: 2037-2040
- Jablecki J, Keller GR, Holcombe JM. Byers P, Dohony DP, Neville J, Carlo J, Smith BR. Infectious disease and dermatological conditions in evacuees and rescue workers after hurricane Katrina-Nultiple staes. 2005 54(38), 961-964.
- Jury Karen L., Stuart J. Khan, Tony Vancov , Richard M. Stuetz, Nicholas J. Ashbolt. Are Sewage Treatment Plants Promoting Antibiotic Resistance? *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 41:3, 243-270, DOI: 10.1080/10643380902772589.
- EJTM Leenen en AM de Roda Husman, Gezondheidsklachten in verband met recreatie in oppervlaktewater in de zomers van 2000,2001 en 2002, *Infectieziekten Bulletin* 15(2004): 178-183.
- Leenen EJTM, Rijs GJ. Beïnvloeding van de (zwem)waterkwaliteit door pleziervaart. Werkdocument RIZA 2005.052.
- Lemmen G. FC Boogaard. De feiten over de kwaliteit van afstromend regenwater. Stowa 2007-21.
- MARAN-2009 - Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2009. <http://www.cvi.wur.nl/NL/publicaties/rapporten/maranrapportage/>.
- MARAN-2014 - Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2014. <http://www.cvi.wur.nl/NL/publicaties/rapporten/maranrapportage/>
- Marcinek H, R Wirth, A Mischoll Silberhorn, M Gauer. *Enterococcus faecalis* Gene Transfer under Natural Conditions in Municipal Sewage Water Treatment Plants. *AEM* 1998, p. 626–632
- Muela A, Pocino M, Arana I, Justo JI, Iriberry J en Barcina I (1994). Effect of growth phase and parental cell survival in river water on plasmid transfer between *Escherichia coli* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 60: 4273-4278.
- Nethmap 2014. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. <http://www.cvi.wur.nl/NL/publicaties/rapporten/maranrapportage>
- Oosterwegel J.L.V., R.R. Kloet, G.J. Loeffen, H. Schmitt, J.A.J.W. Kluytmans. Antibioticaresistentie, MRSA & ESBL in de bodem: een pilotstudie. *Geofox-Lexmond*. 2013. Rapportnummer: 20111563 .
- Pruden Amy, D.G. Joakim Larsson, Alejandro Amézquita, Peter Collignon, Kristian K. Brandt, David W. Graham, James M. Lazorchak, Satoru Suzuki, Peter Silley, Jason R. Snape, Edward Topp, Tong Zhang, and Yong-Guan Zhu. Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment. *Environ Health Perspect* 121:878–885 (2013)
- Rizzo L, C. Manaia, C. Merlin, T. Schwartz, C. Dagot, M.C. Ploy, I. Michael, D. Fatta-Kassinos. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. *Science of the Total Environment* 447 (2013) 345–360
- Schets FM, van Wijnen JH, Schijven JF, Schoon H and de Roda Husman AM (2008). Monitoring of waterborne pathogens in surface waters in Amsterdam, the Netherlands, and the potential health risk associated with exposure to

- Cryptosporidium and Giardia in these waters. Appl. Environ. Microbiol. 74: 2069-2078.
- Schets FM, H Blaak, M Braks, ACP de Bruijn, A Haenen, R Luttik, B van de Ven, AM de Roda Husman, MHMM Montforts. Biociden en resistentie . RIVM Rapport 601712009/2012
 - Schijndel van, J., Oosterwegel J., Liefers R., Schmitt H., Schilt R., Lahr J., 2009. PP8348 Antibiotica in de bodem een pilotstudie. Stichting Kennisontwikkeling en kennisoverdracht Bodem.
 - Schlüter A, Szczepanowski R, Pühler A en Top EM (2007). Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment plants provides evidence for a widely accessible drug resistance pool. FEMS Microbiol. Rev. 31: 449-477.
 - Schmid D, Lederer I, Much P, Pichler A, Allerberger F. Outbreak of norovirus infection associated with contaminated flood water. 2005.
 - Schmitt Heike, Thomas ter Laak, and Karen Duis. Development and dissemination of antibiotic resistance in the environment under environmentally relevant concentrations of antibiotics and its risk assessment – a literature study . (2013) Environmental Research of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety Federal Environment Agency Project No. 3711 63 423
 - SDA Autoriteit Diergeneesmiddelen. Het gebruik van antibiotic bij landbouwhuisdieren in 2013. Trends, benchmarken bedrijven en dierenartsen, juni 2014.
 - Van der Aa, N.G.F.M, H. Blaak, M.H.M.M. Montforts, J.A.C. Schalk , J.F. Schijven, F.M. Schets , B.H. Tangena , B.M. van de Ven , J.F.M. Versteegh , S.W. Wuijts. Antenne Drinkwater 2010 Informatie en ontwikkelingen . RIVM Rapport 703719061/2010
 - Van den Broek IVF, van Cleef BAGL, Haenen A, Broens EM, van der Wolf PJ, van den Broek MJM, Huijsdens XW, Kluytmans JAJW, van de Giessen AW and Tiemersma EW (2008). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in people living and working in pig farms. Epidemiol. Infect. 137: 700-708
 - Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C and Wulf M (2005). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pig farming. Emerg. Infect. Dis. 11: 1965-1966.
 - Wakker dier. Antibiotica in slootwater. <http://www.wakkerdier.nl/persberichten/antibiotica-in-slootwater>
 - WHO. 2006. Guidelines for safe recreational water environments. Volume 2, Swimming pools and similar environments. World Health Organization, Geneva, Switzerland

VERDER LEZEN

- Aarts HJM. ESBL-producerende bacteriën in onze groenten. Infectieziekten Bulletin 3-23.
- Amos G. C. A., P. M. Hawkey , W. H. Gaze and E. M. Wellington . Waste water effluent contributes to the dissemination of CTX-M-15 in the natural environment. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1785–1791
- Bréchet, Caroline, Julie Plantin, Marlène Sauget, Michelle Thouverez, Daniel Talon, Pascal Cholley, Christophe Guyeux, Didier Hocquet, and Xavier Bertrand. Wastewater Treatment Plants Release Large Amounts of Extended-Spectrum -Lactamase-Producing Escherichia coli Into the Environment. CID 2014:58.
- Chee-Sanford Joanne C, Roderick I. Mackie and Satoshi Koike, Ivan G. Krapac, Yu-Feng Lin, Anthony C. Yannarell, Scott Maxwell , Rustam I. Aminov . Fate and Transport of Antibiotic Residues and Antibiotic Resistance Genes following Land Application of Manure Waste. J. Environ. Qual. 38:1086–1108 (2009).

- Gulkowska A., Leung H.W., So M.K., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung L.W.Y., Richardson B.J., Lei A.P., Giesy J.P., Lam P.K.S., 2007. Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China. *Water Research* 42 (2008) 395 – 403.
- Joss, A., Zabczynski S., Göbel A., Hoffmann B., Löffler D., Mc Ardell, C.S., Terne T.A., Thomsen A., Siegrist H., 2006. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. *Water Research* 40 (2006) 1686 – 1696.
- Kuiper, Peter; David Vroon, Gerard Rijs, Sandra Plette. Mestverwerking en mogelijke emissies naar oppervlaktewater Uitgangspunten vanuit het waterbeheer voor de verwerking van mest uit de landbouwsector RWS RIZA rapport 2006.031
- Lahr J. 2004. Ecologische risico 's van diergeneesmiddelengebruik. Een oriëntatie op het terrestrische milieu. Alterra-rapport 976.
- Lahr J., Berg van den, F., 2009. Uitspoelconcentraties en persistentie van antibiotica in de bodem berekend met het GeoPEARL 3.3.3 model. Een oriënterende studie. Alterra-rapport 1922
- Lahr J., Lange M., 2009. Hormoonverstoring in oppervlaktewater; waargenomen en veronderstelde effecten in de natuur. STOWA. Rapportnummer 2009-38
- Lahr J., Loeffen P., Derksen J.G.M., Roeleveld P., 2003. Verwijdering van hormoonverstorende stoffen in rioolwaterzuiveringsinstallaties. STOWA rapportnummer 2003-15
- Lahr, J. Nieuwe verontreinigingen in de bodem. Een verkennende literatuurstudie naar de mogelijke risico's van hormoonverstoorders en diergeneesmiddelen. Alterra-rapport 1619, ISSN 1566-7197.
- Mensink B.J.W.G., Montforts M.H.M.M., 2007. The ecological risks of antibiotic resistance in aquatic environments: a literature review. RIVM report 601500005/2007
- Montforts M.H.M.M., Rijs G.B.J., Staeb J.A., Schmitt H., 2007. Diergeneesmiddelen en natuurlijke hormonen in oppervlaktewater van gebieden met intensieve veehouderij. RIVM rapport 601500004/2007
- Novo, Ana, Sandra Andre, Paula Viana, Olga C. Nunes, Ce 'lia M. Manaia. Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban Wastewater. *Water Research* 47 (2013) 1875-1887.
- Radjenovic J., Petrovic M., Barceló M. 2009. Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research* 43 (2009) 831 – 841. RIWA, 2011.
- Snijdelaar Miriam , Chiel Leijen , Jan Lambers , Ton Brandwijk Problematiek rond diergeneesmiddelen in oppervlaktewater. Directie Kennis, Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit . Rapport DK nr. 2006/0606
- Ten Oudendam TT, WA Matla. Beoordeling van effluentlozingen mestverwerkingsinstallaties ten aanzien van antibiotica en resistente bacteriën. Oranjewoud 2012. Project 224728.
- Watkinson A.J., Murby E.J., Costanzo S.D., 2007. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Research* 41 (2007) 4164 – 4176.
- Weihai Xu, Gan Zhanga, Xiangdong Lib, Shichun Zouc, Ping Lia, Zhaohui Hua, Jun Lia, 2007. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China. *Water Research* 41 (2007) 4526 – 4534.
- Zurfluh, Katrin, Herbert Hächler, Magdalena Nüesch-Inderbinnen, Roger Stephan. Characteristics of Extended-Spectrum -Lactamase- and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates from Rivers and Lakes in Switzerland. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013, 79(9):3021.