



---

# Antimicrobiële resistentie en residuen van diergeneesmiddelen (antibiotica) in een circulaire veehouderij

Tegengaan van verspreiding via mest en milieu

Daniel Puente-Rodríguez, A.P. (Bram) Bos, Joost Lahr, & Paul Hoeksma

Rapport 1213



**WAGENINGEN**  
UNIVERSITY & RESEARCH

---



---

# Antimicrobiële resistentie en residuen van diergeneesmiddelen (antibiotica) in een circulaire veehouderij

Tegengaan van verspreiding via mest en milieu

Daniel Puente-Rodríguez,<sup>1</sup> A.P. (Bram) Bos,<sup>1</sup> Joost Lahr,<sup>2</sup> & Paul Hoeksma<sup>1</sup>

1 Wageningen Livestock Research

2 Wageningen Environmental Research

Dit onderzoek is uitgevoerd door Wageningen Livestock Research, in opdracht van en gefinancierd door het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, in het kader van het Beleidsondersteunend onderzoek (projectnummer BO-43-013.03-007)

Wageningen Livestock Research

Wageningen, november 2019

---

Rapport 1213

---

Puente-Rodríguez, D., Bos, A.P., Lahr, J. & Hoeksma, P., 2019. Antimicrobiële resistentie en residuen van diergeneesmiddelen (antibiotica) in een circulaire veehouderij; *Tegengaan van verspreiding via mest en milieu*. Wageningen Livestock Research, Rapport 1213.

Samenvatting NL. In Nederland is een groot reservoir aan mest dat als bron van antimicrobiële resistentie (AMR) en of antibiotica en andere residuen van antimicrobiële middelen kan werken. Dit kan niet alleen gevolgen voor de volksgezondheid hebben maar ook voor de gezondheid van dieren en van het milieu (One Health). Harde cijfers over wat precies (op welke domeinen) de gevolgen van AMR of residuen kunnen zijn ontbreken echter nog. Daarbij wordt momenteel gewerkt aan de verduurzaming van de Nederlandse veehouderij vanuit verschillende invalshoeken. Dit werpt nieuwe vragen op met betrekking tot AMR. Dit document heeft tot doel de problematiek van AMR en residuen van diergeneesmiddelen in de keten veehouderij – mest – ecosystemen (bodem en water) beleidsmatig en op een reflectieve manier te agenderen binnen de bredere context van de toekomst van de veehouderij en meer in het bijzonder de kringlooplandbouw, zowel vanuit een technische, ecologische en agronomische als vanuit een institutionele invalshoek, met een focus op het helder identificeren van te beantwoorden vragen en dilemma's op dit gebied.

Summary UK. There is a large reservoir of manure in the Netherlands which can become a source of antimicrobial resistance (AMR) and of residues of antibiotics and other antimicrobial agents. This can have consequences not only for public health but also for the health of animals and of the environment (One Health). However, it is not clear yet what the exact consequences thereof can be. At the same time, a process of change is taking place through which to make Dutch livestock production systems more sustainable. This research aims to reflect on the problem field of AMR and residues of veterinary medicines in the chain formed by livestock, manure, and ecosystems (soil and water) in the context of the future animal husbandry. Particularly, within the scope of circular agriculture. This from a technical, ecological, agronomic and policy perspective to enable the identification of relevant questions and dilemmas.

Dit rapport is gratis te downloaden op <https://doi.org/10.18174/506640> of op [www.wur.nl/livestock-research](http://www.wur.nl/livestock-research) (onder Wageningen Livestock Research publicaties).

© 2019 Wageningen Livestock Research  
Postbus 338, 6700 AH Wageningen, T 0317 48 39 53, E [info.livestockresearch@wur.nl](mailto:info.livestockresearch@wur.nl),  
[www.wur.nl/livestock-research](http://www.wur.nl/livestock-research). Wageningen Livestock Research is onderdeel van Wageningen University & Research.

Wageningen Livestock Research aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele schade voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten van dit onderzoek of de toepassing van de adviezen.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze dan ook zonder voorafgaande toestemming van de uitgever of auteur.

Wageningen Livestock Research is NEN-EN-ISO 9001:2015 gecertificeerd.  
Op al onze onderzoeksopdrachten zijn de Algemene Voorwaarden van de Animal Sciences Group van toepassing. Deze zijn gedeponereerd bij de Arrondissementsrechtbank Zwolle.

---

# Inhoud

<b>1</b>	<b>Inleiding - probleemveld</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Doelstelling &amp; Aanpak – residuen van diergeneesmiddelen en AMR in de (kringloop)landbouw van de toekomst?</b>	<b>9</b>
	2.1 'Grounded theory'	9
	2.2 Methodologische noten	9
<b>3</b>	<b>Relevante thema's ten aanzien van AMR en residuen van diergeneesmiddelen in de keten veehouderij – mest – ecosystemen</b>	<b>11</b>
	3.1 Mobiliteit	11
	3.1.1 Besmetting routes	11
	3.1.2 Routes waarlangs resistentie en residuen het milieu bereiken	14
	3.1.3 Fysische en chemische eigenschappen die de mobiliteit faciliteren/beperken: Persistentie/afbreekbaarheid en oplosbaarheid	15
	3.2 Strategieën om de mobiliteit te controleren	16
	3.3 Gevolgen van AMR en residuen op verschillende domeinen	19
	3.3.1 Gevolgen voor de volksgezondheid	19
	3.3.2 Gevolgen voor de diergezondheid	19
	3.3.3 Gevolgen voor de ecosystemen	20
<b>4</b>	<b>Beleid voor AMR en residuen in de landbouw van de toekomst</b>	<b>21</b>
	4.1 AMR en residuen van AM-middelen & klimaatverandering	21
	4.2 AMR en residuen van AM-middelen & Globalisering	23
	Global One Health-benadering	24
	4.3 AMR en residuen van AM-middelen & Kringlooplandbouw	26
	Van mest als afval naar mest als waardevol product	28
	4.4 Anticiperen op risico's en epidemieën (via protocollen)	29
	Reductie van het gebruik: voorkomen is beter dan genezen	30
	4.5 Governance-arrangementen	30
	4.6 Transitie-perspectief kringlooplandbouw	31
<b>5</b>	<b>Kennis- en beleidsagenda</b>	<b>33</b>
	<b>Dankwoord</b>	<b>37</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>38</b>

---

---

# 1 Inleiding - probleemveld

*'As is now quite well known, we suggested that without policies to stop the worrying spread of AMR, today's already large 700,000 deaths every year would become an extremely disturbing 10 million every year, more people than currently die from cancer' (O'Neill, 2016).*

*'If the relationship between minimum temperature and antibiotic resistance is, indeed, present and increasing over time, this could support a more rapid progression towards a post-antibiotic era. Further research is needed to confirm these relationships and elucidate the role of climate in antibiotic resistance spread. Our findings suggest that, in the presence of climate change and population growth, already dire predictions of the impact of antibiotic resistance on global health may be significant underestimates' (MacFadden et al., 2018).*

Micro-organismen of microben (bacteriën, virussen, schimmels, protozoa, etc.) zijn onlosmakelijk verbonden met mensen en dieren (inclusief vee). Dieren dragen net als ons op en in hun lichaam ongeveer 10 keer zoveel micro-organismen (het microbioom) als cellen. Een aantal van deze micro-organismen, zoals sommige bacteriën, kunnen een negatief effect op de gezondheid hebben. Dit hangt onder andere af van het afweersysteem en diverse interne en externe factoren in en rondom het dier.

Momenteel worden in Nederland circa 900 werkzame stoffen gebruikt als diergeneesmiddel (Lahr et al., 2019). Een aantal van de micro-organismen waartegen deze middelen worden gebruikt zijn in staat om resistentie te ontwikkelen.

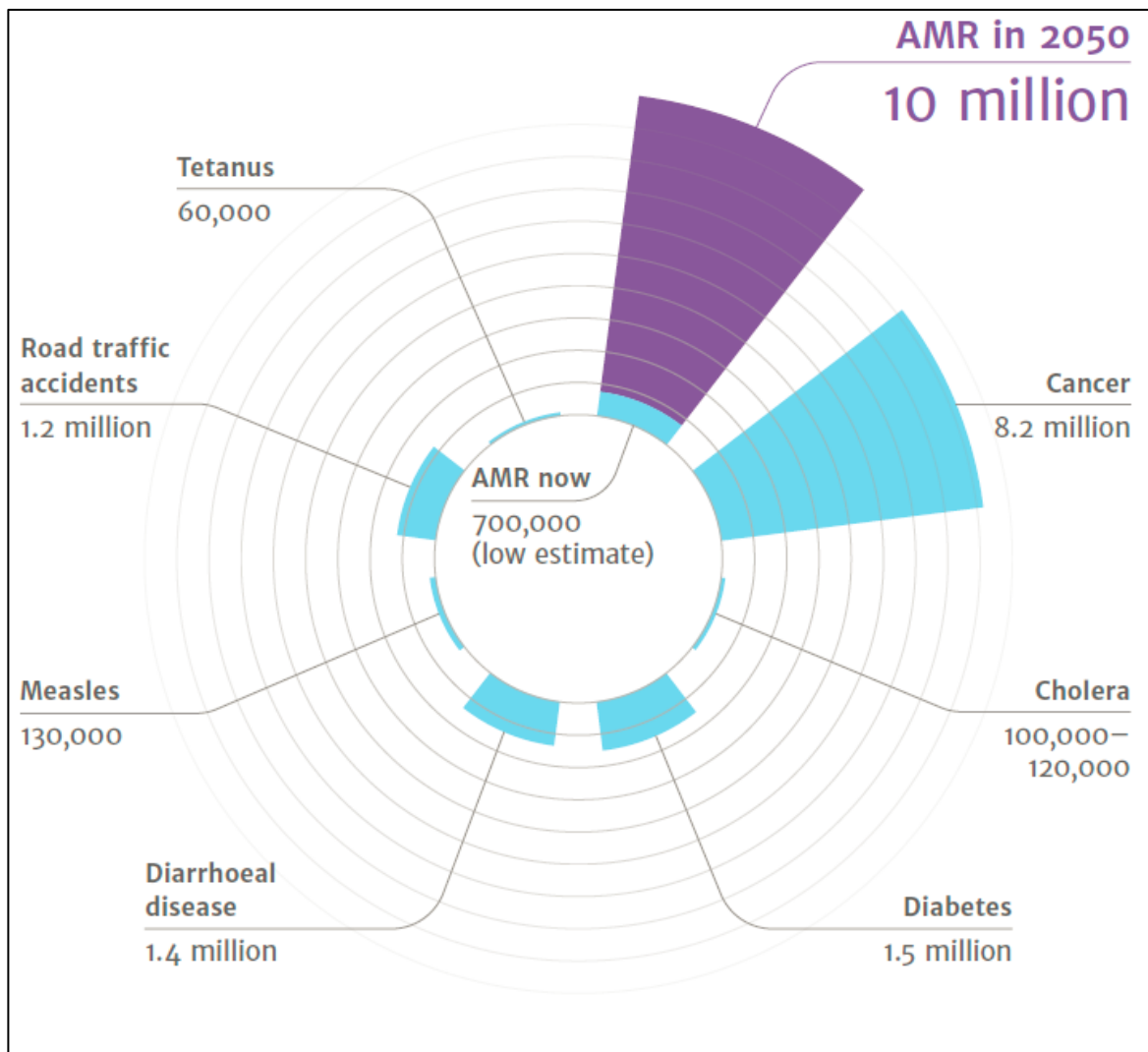
Antimicrobiële resistentie (AMR) is het proces waarbij microben een resistentie ontwikkelen tegen de medicijnen die worden gebruikt om ze te bestrijden. Deze geneesmiddelen zijn bijvoorbeeld antibiotica tegen bacteriële infecties, antivirale middelen voor het bestrijden van virussen, antimycota tegen schimmels, en anti-parasitaire middelen tegen parasieten.<sup>1</sup>

Antibiotica vormen de belangrijkste middelen als het over resistentie gaat. Antibiotica worden curatief gebruikt als geneesmiddel voor het bestrijden van bacteriële infecties, maar kunnen ook preventief worden toegediend. Antibiotica werden in het recente verleden van de Nederlandse veehouderij in overvloed gebruikt, met name bij vleesdieren. Dit hoge gebruik was niet alleen het gevolg van inspanningen om ziekte te bestrijden, maar ook een gevolg van het positieve effect van antibiotica op het verbeteren van de voederconversie (kg voer per kg groei). In 2006 werd het gebruik van antibacteriële groeibevorderaars in het voer bij wet verboden. Het probleem is dat bacteriën ongevoelig voor antibiotica kunnen worden. Dat wil zeggen dat bacteriën een resistentie ontwikkelen ten aanzien van antibiotica. Resistente bacteriën zijn moeilijker te bestrijden en hun infecties moeilijker te behandelen. In een recente studie wordt geschat dat ongeveer 33.000 mensen in de EU in 2015 zijn overleden als gevolg van een infectie met een antibioticaresistente bacterie (Cassini et al., 2018). Cassini et al. (ibid.) rapporteren dat Nederland ten opzichte van andere EU landen zeer weinig sterfgevallen door AMR heeft. AMR is echter een globaal probleem. Sommige schattingen geven aan dat wereldwijd, *zonder beleid* om de verspreiding van AMR te stoppen, het toch al grote aantal van 700.000 sterfgevallen per jaar zou kunnen oplopen tot 10 miljoen per jaar (O'Neill, 2016; MacFadden et al., 2018) (zie Figuur 1). Sommige Enterobacteriaceae-stammen (gram-negatieve bacterie) produceren carbapenemase, wat resistentie oplevert tegen carbapenem-antibiotica zoals imipenem en meropenem. En dit zijn zogenoemde *'last resort drugs'* voor bestrijding van infecties. Deze stammen vormen een belangrijke bedreiging voor de klinische patiëntenzorg en openbare gezondheidszorg.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> [www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/antimicrobi%C3%ABle-resistentie-amr/cijfers-context/gevolgen](http://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/antimicrobi%C3%ABle-resistentie-amr/cijfers-context/gevolgen) (geraadpleegd november 2018).

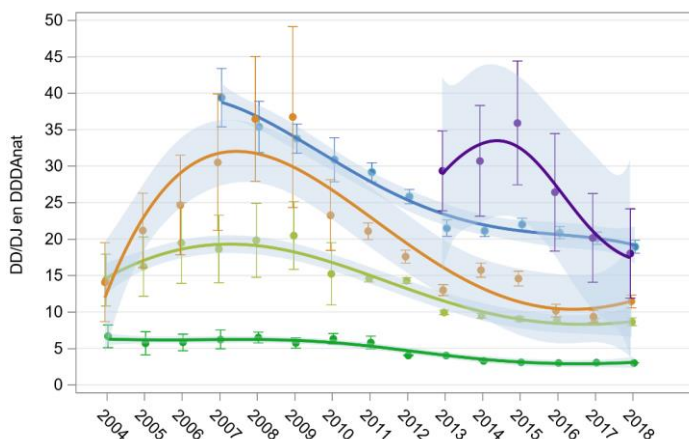
<sup>2</sup> [www.rivm.nl/carbapenemaseproducerende-enterobacteriaceae](http://www.rivm.nl/carbapenemaseproducerende-enterobacteriaceae) (geraadpleegd december 2018).



**Figuur 1** Prognose van jaarlijkse sterfgevallen die aan AMR toegeschreven kunnen worden als er geen beleid wordt geformuleerd en geïmplementeerd (O'Neill, 2016).

Ondanks het verbod van 2006 voor gebruik als diervoederadditief groeide het gebruik van antibiotica in de veehouderij tot 2009. In 2009 hebben de veehouderijsectoren een afspraak met de overheid gemaakt om het antibioticagebruik fors te reduceren. Het beleidsdoel om in 2013 50% minder antibiotica te gebruiken ten opzichte van 2009 werd al in 2012 bereikt. Op basis van de totale verkoop van antibiotica, uitgedrukt in kilogrammen werkzame stof, voorgeschreven voor zowel de gemonitorde dieren (konijnen, runderen, varkens, vleeskalveren en pluimvee) als de niet-gemonitorde dieren, laat het rapport van de Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa) zien dat de totale reductie (op basis van de geregistreerde verkoopcijfers) ten opzichte van 2009 uitkwam op 63,4% in 2017 (SDa, 2018) en 63,8% in 2018 (SDa, 2019). Dit is echter onvoldoende om de overheidsdoelstelling van 70% reductie ten opzichte van de referentiejaar 2009 te bereiken.





**Figuur 2** Lange termijn ontwikkeling in antibioticumgebruik op basis van LEI WUR gegevens (zoals gepubliceerd in MARAN-rapportages tot en met 2010) (DD/DJ) en SDa cijfers (DDDA<sub>NAT</sub>) op basis van een 'spline' (getrokken lijn) met puntschattingen voor ieder jaar met 95% betrouwbaarheidsinterval vanaf 2011. Kalkoenen (paars), vleeskalveren (blauw), vleeskuikens (oranje), varkens (lichtgroen) en melkvee (donkergroen). Voor oorspronkelijke bronnen en reken-technische informatie zie (SDa, 2019).

Ten aanzien van antibioticaresistentie is het belangrijk om niet allen naar het totale gebruikte volume te kijken maar ook naar het type gebruikte antibioticum. Op basis van hun vermogen en werkzaamheid en ten aanzien van de risico's van (het niet kunnen behandelen van) resistente bacteriën voor de volksgezondheid, heeft de Gezondheidsraad de antimicrobiële geneesmiddelen (vooral antibiotica) opgedeeld in eerste, tweede en derde keuze middelen. Indien nodig zouden eerste keuze antibiotica dan de beste keuze zijn. De inspanning van de verschillende stakeholders heeft voor een verschuiving gezorgd tussen de gebruikte antibiotica. De SDa meldt dat '[...] het aantal eerste keuze middelen in het algemeen is toegenomen, terwijl tweede en derde keuze middelen en daarmee dus het gebruik van kritische antibiotica is afgenomen. In alle diersectoren, behalve bij vleeskuikens en kalkoenen, is het relatieve aandeel van eerste keuze middelen in de afgelopen jaren toegenomen als gevolg van het ingezette beleid. In de vleeskuikensector en kalkoensector heeft de daling van het totale gebruik relatief meer plaatsgevonden bij de eerste keuze middelen' (SDa, 2018). Volgens het MARAN-2018 rapport zijn de maatregelen die zijn geïmplementeerd in de Nederlandse veehouderij om het totale antibioticagebruik te verminderen en om het gebruik van cefalosporinen van de 3e generatie te stoppen effectief geweest in het verminderen van 'extended spectrum beta-lactamase' (ESBL) / AmpC-besmetting van voedselproducten. Maar ze waren bijvoorbeeld niet effectief in de kalfvleessector, waar antimicrobiële resistentie stabiel bleef en de ESBL-aanwezigheid toenam (MARAN, 2018).

Resistente bacteriën, virussen, parasieten en schimmels kunnen overleven daar waar micro-organismen dat kunnen, namelijk in en op mensen, dieren, mest, planten, bodem en milieu. Antimicrobiële resistentie is niet alleen een probleem voor de volksgezondheid maar het kan ook een probleem worden in het milieu (One Health). Via mestaanwending kunnen AMR en ook antibioticaresiduen in het water, de bodem of de lucht terecht komen. Met diverse vormen van mestverwerking (zoals vergisting, droging en compostering) is het mogelijk om de AMR-niveaus te reduceren (Hoeksma et al., 2016), maar stevig onderbouwde cijfers ontbreken. Langzamerhand groeit het besef dat het microbiom ook belangrijk is voor de gezondheid en productiviteit van de bodem. De microbiële samenstelling van mest is echter variabel en grotendeels onbekend. Daarbovenop, door de verhoging van de humane mobiliteit en de globalisering wordt het moeilijker om controle over AMR uit te kunnen oefenen. De gevolgen van, en de mogelijke maatregelen die genomen kunnen worden ontbreken evenals de wensen en belangen van de verschillende stakeholders.

Deze onzekerheden worden versterkt door het huidige beleid en culturele en praktijk-gerelateerde ontwikkelingen die de toekomst van de veehouderij aan het herscheppen zijn. Onder andere de

---

verplichtingen om het klimaatakkoord van Parijs te halen speelt hier een rol. De omgang met mest (opslag, verwerking, aanwending) is bijvoorbeeld medebepalend voor de uitstoot van broeikasgasemissies (zoals methaan en lachgas bijvoorbeeld) uit de veehouderij. De problematiek van AMR in de veehouderij krijgt in verschillende ontwikkelingsscenario's van de veehouderij waarschijnlijk ook een ander karakter. Een belangrijke ontwikkeling in deze context is de visie van minister Schouten (8 september 2018) op landbouw in de circulaire economie. Daarbij komt dat in een volledige circulaire economie ook mineralen en organische stof uit humane excreta op een of andere manier terug moeten keren in bijvoorbeeld de voedselproductie. Bedenk daarbij dat de meest geavanceerde antimicrobiële geneesmiddelen met name door mensen geconsumeerd zullen worden en dus dat de (super)resistente bacteriën zich daarmee ook verder kunnen verspreiden. Bij een circulaire veehouderij waarin afval niet meer bestaat, waardoor ook de recirculatie van AMR's mogelijk wordt gemaakt, en waar nieuwe technieken als insectenkweek en restafval als veevoer worden ontwikkeld, worden nieuwe (beleidsmatige, agronomische en institutionele) vragen opgeworpen.

---

## 2 Doelstelling & Aanpak – residuen van diergeneesmiddelen en AMR in de (kringloop)landbouw van de toekomst?

In Nederland is een groot reservoir aan mest dat als bron van AMR of antibiotica en andere residuen van antimicrobiële middelen kan werken. Dit kan niet alleen gevolgen voor de volksgezondheid hebben maar ook voor de gezondheid van dieren en van het milieu. Harde cijfers over wat precies (op welke domeinen) de gevolgen van AMR of residuen kunnen zijn, ontbreken echter nog (Van Leuken et al. 2017). Bovendien vindt dit plaats op een moment waarin wordt gewerkt aan een verduurzaming van de Nederlandse veehouderij vanuit verschillende invalshoeken. Dit werpt nieuwe vragen op met betrekking tot AMR.

Dit document heeft tot doel de problematiek van AMR en residuen van diergeneesmiddelen in de keten veehouderij – mest – ecosystemen (bodem en water) beleidsmatig en op een reflectieve manier te agenderen binnen de bredere context van de toekomst van de veehouderij en meer in het bijzonder de kringlooplandbouw, zowel vanuit een technische, ecologische en agronomische als vanuit een institutionele invalshoek, met een focus op het helder identificeren van te beantwoorden vragen en dilemma's op dit gebied.

### 2.1 'Grounded theory'

Om de belangrijke thema's, vragen en dilemma's van AMR te analyseren gebruikten we de pragmatische kwalitatieve methode uit de zogenoemde 'grounded theory' (Corbin & Strauss, 1990). Dat wil zeggen dat in plaats van bepaalde categorieën of concepten (beleid, technisch, ecologisch, duurzaamheid, macht, etc.) a priori te hebben gekozen om een bepaald fenomeen te onderzoeken, het fenomeen (in dit geval AMR) via de literatuur en gesprekken met experts werd benaderd. Daarbij werden de belangrijke aspecten, concepten van deze fenomenen uit de verzamelde gegevens geïdentificeerd en zo mogelijk geclusterd binnen categorieën.

Via een iteratief proces zijn we weer terug naar de literatuur gegaan of werden nieuwe interviews uitgevoerd of data verzameld. We wisten dat we sterke resultaten hadden bereikt als de uitgewerkte aspecten door de experts werden gedragen en als er geen nieuwe (relevante) aspecten of categorieën van het fenomeen te voorschijn kwamen.

### 2.2 Methodologische noten

De problematiek van residuen van geneesmiddelen en AMR werd vanuit een interdisciplinaire invalshoek benaderd. Door middel van een literatuurstudie en gesprekken met experts werd de huidige stand van zaken in de keten veehouderij – mest – ecosystemen vanuit verschillende invalshoeken (agronomisch, institutioneel, juridisch, etc.) geëxploreerd.

Tegelijkertijd werd er een beperkt aantal experts uit relevante onderzoekinstellingen (Wageningen Livestock Research en Wageningen Environmental Research) benaderd om de basiskennis te leveren en toekomstvisies en dilemma's te schetsen. Deze experts (community of practice, Wenger et al., 2012) zijn hiervoor met enige regelmaat individueel benaderd. Ze zijn ook de coauteurs van dit rapport. Om data te verzamelen werden tevens nog andere experts geïnterviewd.

---

In dit document gaan we eerst in op een aantal thema's die relevant zijn voor de problematiek van AMR en residuen in de keten veehouderij – mest – ecosystemen (bodem en water). Vervolgens bespreken we het beleid binnen de bredere context en de impact van de huidige ontwikkelingen binnen de toekomst van de veehouderij en meer in het bijzonder de kringlooplandbouw.

---

## 3 Relevante thema's ten aanzien van AMR en residuen van diergeneesmiddelen in de keten veehouderij – mest – ecosystemen

### 3.1 Mobiliteit

Antibiotica en andere geneesmiddelen die in de veehouderij worden gebruikt worden niet volledig afgebroken door dieren of in de stallen en kunnen dus als residuen verder verspreid worden. Resistentie-genen en resistente microben zijn ook onder bepaalde omstandigheden zelf mobiel.

AMR-genen en microben kunnen meeliften met bijvoorbeeld het mesttransport. De groei van de intensieve veehouderij en het daaruit voortvloeiende mestoverschot heeft van mest in de recente geschiedenis van Nederland een landelijk probleem gemaakt. Mest wordt niet alleen op het grasland en akkers van (of in de buurt van) veehoud(st)ers uitgereden, maar ook verder weg in de akkerbouw. Een klein deel van de mest wordt verwerkt en geëxporteerd. 'In 2015 werd bijna driekwart (73%) van de mest op eigen land toegepast, een vijfde deel (20%) werd toegepast op andere landbouwbedrijven en de rest (7%) werd afgezet naar bedrijven die mest bewerken of verwerken' (Van Leuken et al., 2017, blz. 13, zie ook Van Os et al., 2018).

Er zijn bacteriefamilies die van nature resistent zijn tegen één of meerdere antibioticaklassen (de *Enterobacteriaceae* zijn resistent tegen verschillende macroliden en licosamiden (Dal Pozzo et al., 2018). Dal Pozzo et al. (2018) melden dat 'andere bacteriën resistent kunnen worden na spontane mutaties en/of het verwerven van genetisch materiaal door horizontale overdracht, waarvan de conjugatie [zie verklaring in volgende alinea] het meest frequent is. Het gebruik van antibiotica leidt tot een selectiedruk die een toename van bacteriën, die resistent zijn tegenover de gevoelige stammen, in de hand werkt. Het gevolg van antimicrobiële resistentie is een verminderde of het volledige verlies van de werkzaamheid van één of meerdere moleculen uit het therapeutisch repertorium.'

Belangrijk is dat 'de resistentiegenen verticaal [...] kunnen worden overgedragen tussen bacteriën die tot dezelfde familie of horizontaal tussen bacteriën die tot verschillende families behoren. De overdracht van resistente bacteriën is een complex fenomeen gebaseerd op een ecosysteem, dat wordt gekenmerkt door continue contacten en uitwisselingen tussen mens, dier en omgeving' (Dal Pozzo et al., 2018). Bij horizontale overdracht wordt genetisch materiaal uitgewisseld tussen twee cellen door fysiek contact (dit wordt conjugatie genoemd), maar ook virussen kunnen genetisch materiaal tussen bacteriën transporteren.

#### 3.1.1 Besmetting routes

Momenteel worden er studies uitgevoerd naar (Huijbers et al., 2015; Umweltbundesamt, 2018) de gezondheidsrisico's voor de mens van AMR via de keten veehouderij-mest-milieu (zie bijvoorbeeld, Van Os et al., 2018). Het ESBLAT-onderzoeksproject meldt bijvoorbeeld dat:

'Sinds de eeuwwisseling komen ESBLs<sup>3</sup> in toenemende mate bij mens en dier voor. Dit komt grotendeels door overmatig gebruik van antibiotica, maar ook toegenomen mobiliteit en

---

<sup>3</sup> ESBLs, Extended-Spectrum Bèta-Lactamasen, zijn enzymen die door bacteriën worden geproduceerd. Hoewel de term ESBL strikt genomen staat voor de enzymen, wordt deze term vaak ook gebruikt om de bacteriën zelf aan te duiden. De bacteriën die ESBLs kunnen produceren zijn meestal gewone darmbacteriën, zoals *Escherichia coli*. Deze bacteriën zijn onschadelijk zolang ze zich in de darm bevinden van gezonde personen of dieren (dragers), maar kunnen ook infecties

---

besmetting via het milieu dragen hieraan bij. Dat is verontrustend. ESBLs kunnen voor de mens en dier belangrijke antibiotica zoals penicillines en cefalosporines afbreken waardoor ze hun werking verliezen.'

'In alle onderzochte reservoirs, van zowel mens, dier als milieu, kwamen ESBLs voor. De hoogste percentages ESBLs werden gevonden bij pluimvee, op vlees van pluimvee en in oppervlaktewater (50 tot 100%). Bij de algemene bevolking en bij urineweg-, en invasieve infecties waarbij een *E. coli* geïsoleerd wordt, lag dit rond de 5%. Een hogere kans op dragerschap werd gevonden bij mensen die door hun beroep meer kans hebben op blootstelling aan dierlijke reservoirs, zoals veehouders en slachthuismedewerkers' (Mevius et al., 2018).

Er zijn verschillende belangrijke pathogenen en AMR die via de mest in het milieu (water, bodem of lucht) terecht kunnen komen en vervolgens een ziekte bij mensen kunnen veroorzaken (Huijbers et al., 2015; Van Os et al., 2018). Bijvoorbeeld de bacteriën *E. coli*, MRSA, *Salmonella enterica*, en *Campylobacter spp.*. Verder zijn er ook parasieten die deze weg kunnen volgen zoals *Cryptosporidium parvum*, en *Giardia duodenalis*, of virussen zoals het hepatitis E-virus (Dufour et al., 2012; Van Leuken et al., 2017). In een recent onderzoek van het RIVM (Van Leuken et al., 2017) naar *E. coli*- en MRSA-bacteriën wordt gerapporteerd dat AMR in het milieu terecht kunnen komen (zie ook Van Os et al., 2018), maar dat het nog redelijk onbekend is of en welke rol water, bodem en lucht spelen in het infectierisico voor de mens (zie ook, Schmitt et al., 2018).<sup>4</sup> Op basis van een literatuurstudie meldt het RIVM (Van Leuken et al., 2017) dat bijvoorbeeld door het drinken van met *E. coli* besmet oppervlaktewater er minder dan 1% (voor *E. coli* O157 uit varkens) 'tot enkele tientallen procenten (voor *E. coli* O157 uit rundveemest)' kans is om ziek te worden (ibid.). Ook werd vermeld dat er een kans bestaat om een *E. coli* infectie op te doen via de buitenlucht ('berekend werd dat één op iedere 25.000 respectievelijk 50.000 blootgestelde mensen geïnfecteerd zou worden,' ibid.).

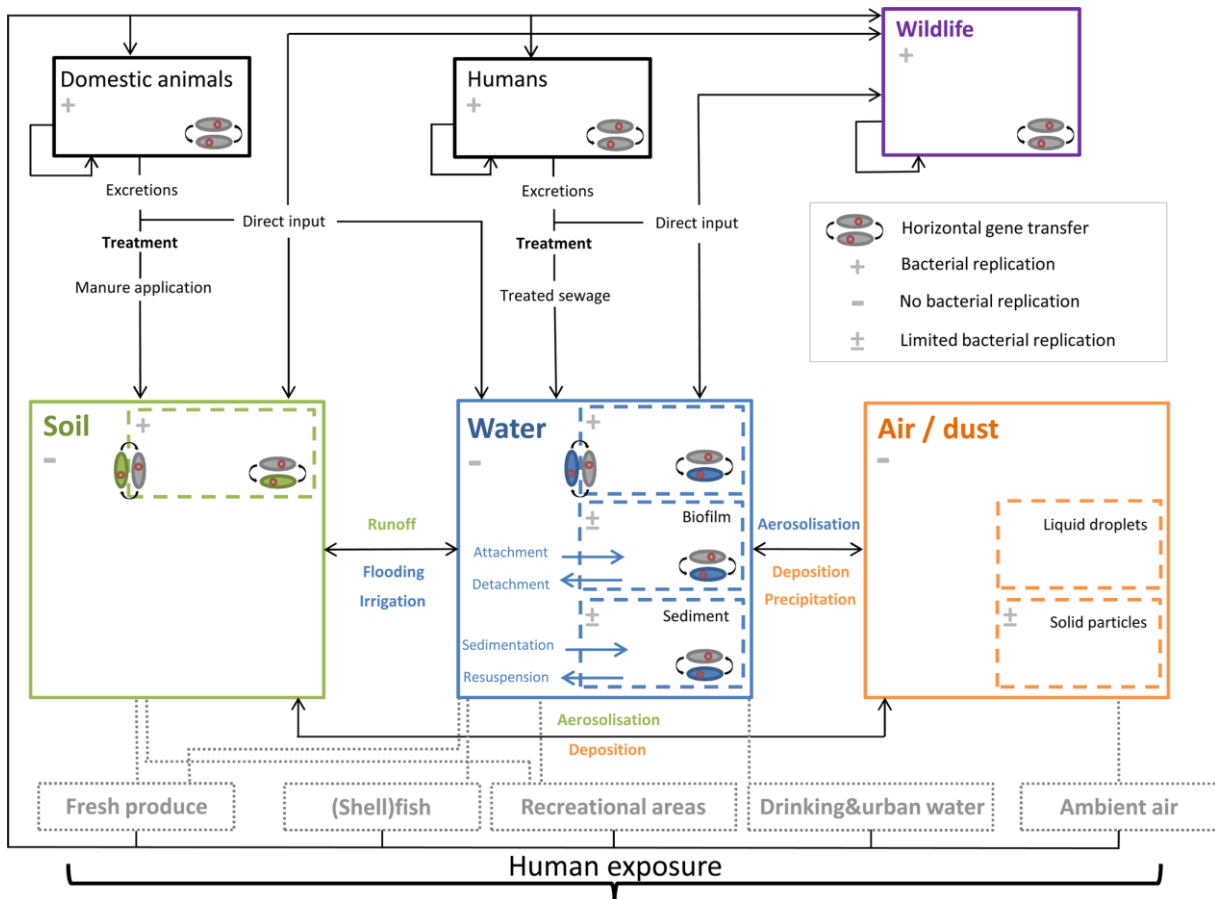
Van Os en zijn collega's (2018) maakten onlangs een inschatting van de risico's van pathogenen en AMR in dierlijke mest. Volgens de experts is de top 5: (1) antibioticumresistentiedeterminanten dragende bacteriën. Vervolgens 2 bacteriesoorten: (2) *Salmonella*, (3) *E. coli*. En 2 virussen: (4) Influenza en (5) Hepatitis E. Ze stellen dat de risico's in Nederland klein zijn. In het bijzonder door de monitoring systematiek die als effectief wordt gezien. Na de Q-koortsepidemie zijn er bijvoorbeeld veel maatregelen uitgevoerd. De auteurs stellen dat: 'De gevolgen van een uitbraak kunnen groot zijn [...], maar de kans hierop wordt door deze maatregelen thans als gering ingeschat' (ibid.). Ten aanzien van residuen en AMR (de focus van deze studie) zeggen deze experts:

'Veel bacteriën die in de mest van dieren voorkomen zijn resistent tegen een aantal antibiotica. Ook kan de mest van vleeskalveren (kalvergier) en varkens lage concentraties antibioticaresiduen bevatten. De kans om ziek te worden na contact met dergelijke mest is heel klein, omdat de betreffende bacteriën meestal niet pathogeen zijn: de normale afweermechanismen houden ze tegen. Daar staat echter tegenover dat een ziekte door resistente bacteriën moeilijk te behandelen is als de resistentie overgedragen wordt op een pathogene bacterie. Om die reden is er in de veehouderij sinds 2011 een sterke controle op het gebruik van antibiotica. Toch blijft een minimale hoeveelheid antibiotica nodig om dierziekten tegen te gaan, wat in combinatie met de toenemende verspreiding van mest, kan bijdragen aan het vóórkomen en de verspreiding van AMR' (Van Os et al., 2018).

---

veroorzaken. Infecties met ESBL producerende bacteriën zijn moeilijker te behandelen omdat antibiotica uit de bèta-lactamase-groep geen effect meer hebben (Mevius et al., 2018).

<sup>4</sup> Tijdens de Q-koorts uitbraak in Nederland van 2007-10 maakt de literatuur een verband tussen de vele Q-koorts bacteriën die in de mest terecht kwamen en percelen waarop deze mest is uitgereden (Hermans et al., 2014; Van Os et al., 2018).



**Figuur 3** Visualisatie van de verschillende besmettingsroutes en reservoirs en processen voor de overleving en verspreiding van bacteriën (Huijbers et al., 2015).

De belangrijkste route van besmetting van resistente (ESBL) bacteriën is tussen mensen onderling (Mevius et al., 2018). Uit het onderzoek 'Veehouderij en gezondheid omwonenden' kwam dat Hepatitis E-virus infecties en de resistente ESBL-bacteriën en *Clostridium difficile* net zo vaak voorkomen bij mensen die dichtbij veehouderijen wonen als bij mensen die daar verder vandaan wonen (Hagenaars et al., 2017; Zomer et al., 2017). Wel heeft de ESBL-Attributieanalyse aangetoond dat uitwisseling met vee de belangrijkste besmettingsroute voor veehouder/sters is (Mevius et al., 2018). Veehouders/sters zijn dus een uitzondering. De auteurs melden hierover: 'De verdelingen van ESBL-soorten in deze groepen vertonen een sterke gelijkheid met die in het eigen vee en verschillen van die van anderen bevolkingsgroepen. Dit suggereert dat contact met vee de meest waarschijnlijk transmissieroute is' (Mevius et al., 2018).

Van Overbeek et al (Van Overbeek et al., 2014) laten zien dat *E-coli* en *Salmonella enterica* infecties niet alleen via de bekende route van dier, dierlijke producten en mens worden verspreid, maar ook via de consumptie van verse groenten en fruit, wat ze 'phytonosis' noemen in analogie met zoönose. De vraag is of AMR ook deze route kunnen volgen. Deze auteurs melden dat het zorgelijk is dat:

'Deze menselijke ziekteverwekkers, vooral degenen die behoren tot de taxonomische familie van Enterobacteriaceae, aangepast worden aan leefmilieus zonder hun virulentie voor de mens te verliezen. Aanpassing aan de plantomgeving zou leiden tot langere persistentie in planten, waardoor hun kansen op overdracht naar mensen toenemen door consumptie van plantaardig voedsel. Een van de mechanismen van aanpassing aan de plantomgeving in menselijke ziekteverwekkers is horizontale overdracht van genen uit verschillende microbiële gemeenschappen die aanwezig zijn in het akkerbouw ecosysteem, zoals die afkomstig zijn uit de bodem, dierlijke spijsverteringsbanen (mest), water en planten zelf'.

---

Voedsel is een ander (soms internationaal) vehikel van resistente bacteriën (Mevius et al., 2018; Van Os et al., 2018) en of residuen. In 2017 werd uit onderzoek (met een beperkt aantal testen),<sup>5</sup> geleid door arts-microbioloog Prof. Jan Kluytmans, geconcludeerd dat een kwart van het kippenvlees in supermarkten bacteriën bevat die resistent voor antibiotica zijn (met een variatie tussen supermarktketens van slechts 2% tot wel 39% besmet kippenvlees). Soms werd ook resistentie voor colistine aangetroffen. Het vakblad Boerderij meldt dat de kipproducten weliswaar uit Nederlandse supermarkten kwamen, maar het land van herkomst was lang niet altijd Nederland (Bijleveld, 2017).

Het is ook bekend dat het gebruik van diergeneesmiddelen bij leghennen kan leiden tot medicijnenresiduen in eieren (denk aan de fipronilcrisis). Daarom worden eisen gesteld ten aanzien van tijd en residuen voor menselijke consumptie. Daarom zijn zeer weinig diergeneesmiddelen goedgekeurd voor gebruik bij leghennen, en is het aantal geneesmiddelen met een Europese maximumwaarde voor residuen ook erg klein gebleven in de laatste jaren (Schefferlie & Hekman, 2018).

Recreatief zwemmen in oppervlaktewater is een andere route van besmetting van bijvoorbeeld ESBL-producerende bacteriën. Deze bacteriën komen vaak voor in zwemlocaties in Nederland, zelfs op plaatsen die als "goed" zijn geclassificeerd volgens de Europese zwemwaterrichtlijn (Richtlijn 2006/7 / EG).<sup>6</sup> Bovendien bevestigde deze studie dat de nabijheid van rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) een risicofactor is voor het voorkomen van ESBLs in recreatiewater, wijzend op de rol van fecale besmetting bij de verspreiding van ESBL-bacteriën in het milieu. Mevius et al. (2018) melden ook dat 'de blootstelling door consumptie van vlees, en vooral rauwe vleesproducten, hoger is dan de blootstelling aan ESBLs via zwemmen'.

Nederland heeft in vergelijking met vele andere landen een strikt beleid ten aanzien van het voorschrijven van antimicrobiële middelen en, toegang en monitoring van patiënten in ziekenhuizen met gestandaardiseerde vragen over bezoek aan buitenlandse ziekenhuizen, of varkens of pluimveebedrijven bijvoorbeeld (Rottier, 2019; Van den Brink, 2019). Daardoor zijn de ernstige vormen van AMR zeldzaam in Nederland (Van den Brink, 2019). Ook de reductietrend in de veehouderij (zie inleiding) zet zich voort. Toch worden nog mensen besmet in Nederland en verspreiden resistente bacteriën zich. Hopman et al. (2019) rapporteren dat er in Nijmegen in 2018 een patiënt was met een resistente bacterie tegen carbapenem-antibiotica die in het water van de afvoer van de douche kon groeien en zich via de lucht verspreidde als de douche aanstond (zie ook, Van den Brink, 2019).

Ten aanzien van de volksgezondheid is het belangrijk om de routes van besmetting verder in kaart te brengen en te specificeren.

### 3.1.2 Routes waarlangs resistentie en residuen het milieu bereiken

Het RIVM meldt dat de belangrijkste bronnen en routes waarlangs resistente bacteriën en antibioticaresten het milieu bereiken mest en afvalwater zijn (Schmitt et al., 2018).

AMR kan in alle meststromen voorkomen, in rundvee is er een kleinere kans maar bij mest van vleeskalveren juist een grotere kans.

Het gebruik van AM-middelen (qua volumes en typen) varieert per sector en zelfs per bedrijf. Drijfmest uit de intensieve veehouderij is een bron van residuen van geneesmiddelen in het milieu. Residuen kunnen via urine en mest de bodem en het grond- en oppervlaktewater bereiken. Een andere route gaat via 'de lozing van het effluent van mestverwerking op het riool en vervolgens via de rioolwaterzuiveringsinstallatie naar het oppervlaktewater' (Verhagen & Pieter Ottow, 2017). Er is onderzoek verricht in 2017 (Lahr et al., 2018) naar de emissie van diergeneesmiddelen in het milieu via het toedienen van drijfmest vanuit de kalver- en varkenshouderij. De onderzoekers constateerden dat er een dertigtal diergeneesmiddelen gebruikt wordt, 'zowel voor koppelingen (alle dieren tegelijk

---

<sup>5</sup> [www.trouw.nl/home/kip-zit-vol-resistente-bacterien~a76b5750/](http://www.trouw.nl/home/kip-zit-vol-resistente-bacterien~a76b5750/) (geraadpleegd december 2018)

<sup>6</sup> 'ESBLs waren aanwezig in 67% van de geteste badplaatsen en in 100% van de monsters van de twee locaties waar het onderzoek herhaald is. De concentraties waren lager op officiële zwemlocaties (gemiddeld 0,6 ESBL-producerende bacteriën per 100 ml) dan op niet-officiële locaties (gemiddeld 1,8)' (Mevius et al., 2018).



---

behandeld) als voor individuele behandelingen.' 'Veel middelen werden zowel op kalverbedrijven als op varkensbedrijven gebruikt (de antibiotica oxytetracycline, doxycycline, trimethoprim, sulfadiazine en tylosine), maar andere middelen werden vooral op kalverbedrijven toegepast (de antibiotica flumequine, tilmicosine en het antiparasitaire middel ivermectine) of op varkensbedrijven (het antiparasiticum flubendazol en het coccidiostaticum toltrazuril)' (*ibid.*). Zie ook (Lahr et al., 2019).

### 3.1.3 Fysische en chemische eigenschappen die de mobiliteit faciliteren/beperken: Persistentie/afbreekbaarheid en oplosbaarheid

Aspecten die belangrijk zijn voor de mobiliteit van residuen zijn bijvoorbeeld: persistentie/afbreekbaarheid en de oplosbaarheid. Mochten de residuen persistent in de bodem zijn dan blijven de kansen voor het ontwikkelen van resistentie en besmetting aanwezig, dus idealiter worden de residuen en/of resistentie zo snel mogelijk afgebroken. De fysieke eigenschap van sommige stoffen om zich in water (of andere stoffen) op te lossen kan de uitspoeling naar grond- en oppervlaktewater faciliteren.

Berendsen et al. (2018) beargumenteren dat we naar de interactie tussen het type middelen en het type mest moeten kijken om de persistentie van antibioticaresiduen in mest te kunnen begrijpen (zie hieronder). De sulfonamiden worden relatief snel afgebroken in alle soorten mest (tussen 0,2 en 30 dagen). In het algemeen zijn de tetracyclines, quinolonen, macroliden, lincosamiden en pleuromutilines veel persistenter in mest, vooral lincomycine, pirlimycine, tiamuline, enrofloxacin, difloxacin, flumequine en sarafloxacin, waarbij naar schatting meer dan 10% van de oorspronkelijke verbinding na een jaar in de meeste mesttypen achterblijft (*ibid.*).

Ten aanzien van de persistentie in bodem lezen we bijvoorbeeld in het hierboven genoemde rapport van Lahr et al. (2018) dat er een aantal diergeneesmiddelen en hormonen<sup>7</sup> 'waarschijnlijk persistent' in mest en de bodem (en ook door afspoeling aangetroffen worden in sediment) zijn<sup>8</sup> maar andere juist nauwelijks worden aangetroffen<sup>9</sup> doordat ze goed afbreekbaar zijn (Lahr et al., 2018).

In deze studie van Lahr et al. kunnen we verder ook lezen dat uitspoeling naar grond- en oppervlaktewater kan plaatsvinden. Hoewel deze onderzoekers weinig stoffen in grondwater vonden.<sup>10</sup> Ze melden dat er niet veel kan worden verteld over de mate en snelheid van uitspoeling vanwege het beperkte aantal waarnemingen. Ten opzichte van het oppervlaktewater van de sloten en greppels rond de percelen troffen deze onderzoekers incidenteel een aantal diergeneesmiddelen aan.<sup>11</sup> Dit zou kunnen wijzen op een geringe uitspoeling, of op afbraak, maar ook op 'dat de piekconcentraties werden gemist met het monsterschema (rond de percelen werd tijdens het onderzoek twee keer een watermonster genomen, voor mestinjectie en een maand hierna)' (Lahr et al., 2018).

Uit onderzoek uitgevoerd in de provincie Gelderland blijkt dat van de 16 diergeneesmiddelen die zijn onderzocht (cloxacilline, dexamethasone, erythromycine, florfenicol, ketoprofen, lidocaïne, lincomycine, mebendazole, oxytetracycline, progesteron, sulfadiazine, sulfamethoxazol, tiamuline, tolfenaminezuur, trimethoprim en tylosin) er geen werd gevonden in het grondwater. Daarbij meldt dit rapport dat: 'Echter drie diergeneesmiddelen hadden een rapportagegrens van minimaal 0,1 µg/l (lidocaïne, oxytetracycline en sulfamethoxazol). 13 middelen hadden een hogere grens en konden dus onvoldoende nauwkeurig onderzocht worden' (Verhagen & Pieter

---

<sup>7</sup> Nota bene: let op androstendion en  $\beta$ -testosteron zijn natuurlijke hormonen en dus geen diergeneesmiddelen. In dit onderzoek keken de onderzoekers ook naar deze stoffen.

<sup>8</sup> 'Oxytetracycline, flumequine, tilmicosine, (amino)flubendazol, toltrazuril(-sulfon) (analyse niet geheel conform de kwaliteitscriteria), androstendion en  $\beta$ -testosteron' (*ibid.*).

<sup>9</sup> De antibiotica doxycycline, ciprofloxacin, enrofloxacin en het antiparasiticum ivermectine (*ibid.*).

<sup>10</sup> Dit waren sulfadiazine, sulfadimidine, toltrazuril(-sulfon) en incidenteel oxytetracycline (waarschijnlijk geabsorbeerd aan het zwevende stof), het antibioticum tiamulin, het antiparasiticum emamectine en het vrouwelijke hormoon oestron. Sulfadimidine en tiamulin werden slechts een enkele keer in lage concentraties gevonden.

<sup>11</sup> Oxytetracycline, sulfadiazine, ivermectine, toltrazuril(-sulfon).

---

Ottow, 2017). Maar in het onderzoek is 'sulfadimidine wel zes keer aangetoond in het grondwater. Waarvan 2 keer boven de 0,1 µg/l grens' (ibid.).<sup>12</sup>

Persistentie en afbreekbaarheid evenals oplosbaarheid, zijn belangrijke eigenschappen voor de mobiliteit van residuen van diergeneesmiddelen. Een bacterie is niet oplosbaar natuurlijk, maar kan zich wel verplaatsen en resistentie overdragen. Van Overbeek en zijn collega's rapporteren ook over de persistentie van pathogenen door genen die zich aanpassen aan de omgeving van bodem en plant (zie hierboven) (Van Overbeek et al., 2014). De vraag hoe AMR en diergeneesmiddelen zich gedragen (verplaatsen, deactiveren, etc.) in het milieu is relevant.

## 3.2 Strategieën om de mobiliteit te controleren

De fysische en chemische eigenschappen en daardoor de mobiliteit van AM-residuen en resistentie beginnen nu aandacht te krijgen binnen kringen van wetenschappers en beleidmakers.

Factoren zoals de mate van gebruik, bevolkingsdichtheid en stijging van de wereldwijde temperatuur worden nu al als bepalend gezien voor het faciliteren van verdere verspreiding.

Voordat mest verwerkt wordt of drijfmest in de bodem wordt geïnjecteerd verblijft de mest meestal in de mestopslag (kelder). Lahr et al. (2018) veronderstellen dat het diepere gedeelte van de mestkelder anaeroob is en dat daardoor diergeneesmiddelen mogelijk langzamer afbreken. Berendsen et al. (Berendsen et al., 2018) concluderen dat ook mest type een rol speelt bij het afbraakproces. Daarbij is het type geneesmiddel ook belangrijk. En dus de interactie tussen mest en geneesmiddel. Na een jaar in het meeste mesttype blijft van met name lincomycine, pirlimycine, tiamuline, enrofloxacin, difloxacin, flumequine en sarafloxacin nog meer dan 10% van de oorspronkelijke stof (ibid. zie ook, Verhagen & Pieter Ottow, 2017).

Daarom is het belangrijk om op basis van (hoe vaak deze middelen worden gebruikt en) ecotoxicologische studies ten aanzien van hun persistentie in mest en de ecosystemen deze middelen te classificeren (Berendsen et al., 2018).

Momenteel wordt er gekeken welk typen AM-resistenties en residuen er zijn en welke routes ze precies volgen om de juiste maatregelen te kunnen nemen.

Waterbeheerders bijvoorbeeld hebben deze informatie (hoeveel en welke micro-organismen) nodig om de juiste zuiveringsmaatregelen te nemen (Schmitt et al., 2018; Vissers et al., 2017). Voordat AMR en residuen in het water terecht komen zijn er een aantal strategieën die toegepast kunnen worden (Derksen et al., 2015). De Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA) identificeert in een verkennend onderzoek de technieken of combinaties van technieken die direct toepasbaar kunnen worden voor de verwijdering van geneesmiddelen uit afvalwater (Van Nieuwenhuijzen et al., 2017).<sup>13</sup> Daarnaast wordt in dat rapport ook een aantal technische maatregelen dat kansrijk is voor doorontwikkeling besproken (ibid.):

- 'UV/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- oxidatie als alternatief voor ozonoxidatie met specifieke aandacht voor de noodzaak en optimalisatie van voorbehandeling van het rwzi-effluent (verlagen DOC<sup>14</sup>-gehalte en verlaging dosering oxidatiemiddel) als naar onderzoek naar afbraakproducten en daarvoor toepasbare nabehandelingstechnieken;

---

<sup>12</sup> 'Sulfadimidine is een diergeneesmiddel gebruikt bij pluimvee, varkens en rundvee (informatie van fabrikant Dopharma). Het middel is niet geschikt voor dieren die melk of eieren voor humane consumptie produceren. Het middel wordt gebruikt bij bacteriële infecties' (Verhagen & Pieter Ottow, 2017).

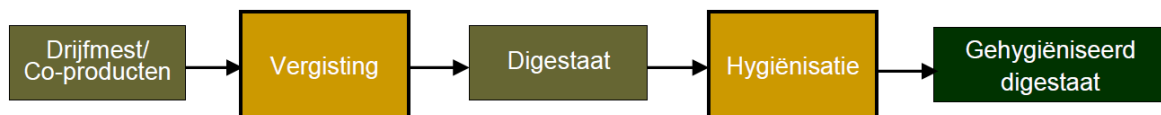
<sup>13</sup> O<sub>3</sub>-oxidatie; Poederkooldosering aan actief slib; GAC-filtratie (nageschakeld achter nabezinktank, eventueel te combineren met aanvullende verwijdering van zwevende stof en nutriënten); Combinatie van O<sub>3</sub>-oxidatie met GAC-filtratie of biologische nabehandeling (ibid.).

<sup>14</sup> *Dissolved Organic Carbon*, oftewel *Opgelost Organisch Koolstof*.

- Slib-op-drager-systemen als doorontwikkeling vanuit conventioneel actief slib. Hiervoor zijn zowel fundamenteel onderzoek als demonstratieprojecten nodig om processen inzichtelijk te maken en functioneren aan te tonen;
- Langzame zandfiltratie/bodempassage eventueel in combinatie met ecologische nabehandeling met aandacht voor effectiviteit en ruimtebeslag;
- Onderzoek naar de effectiviteit van living machines en ecologische zuiveringssystemen voor geneesmiddelenverwijdering is nodig om inpassing van systemen in de natuurlijke omgeving mogelijk te maken. Daarbij is het vereiste oppervlak in relatie tot selectieve effectiviteit een belangrijk optimalisatiestap om tot demo-installaties of praktijk over te gaan.'

Verder zijn er mestverwerkingstechnieken die inactivatie/afname van micro-organismen bevorderen. Anaerobe vergisting, aerobe compostering, verhitting en omgekeerde osmose worden gezien als mestverwerkingstechnieken die het aantal micro-organismen in mest kunnen verminderen (Hoeksma et al, 2016; Van Leuken et al., 2017; Schmitt et al. 2018). Adequate technieken kunnen met temperaturen tussen 55 en 70 °C het grootste deel van de micro-organismen inactiveren of doden (Ritz & Worley, 2015). Het RIVM rapport constateert dat compostering 'boven 60 °C leidde in meerdere publicaties tot een vrijwel volledige inactivatie van (pathogene) *E. coli*, *Salmonella spp.* en *Listeria spp.*' (Van Leuken et al., 2017). Het rapport van het RIVM (ibid.) stelt verder: 'daarnaast zijn een laag vochtgehalte en een laag zuurstofgehalte (bij aerobe bacteriën) bepalend. Ook opslag van mest leidde tot inactivatie van micro-organismen. Er werd geen effect gevonden van het mechanisch scheiden of biologisch zuiveren van mest. Virussen en parasieten werden nauwelijks onderzocht'.

In dit verband rapporteerden Hoeksma en zijn collega's het volgende: 'Vergisting heeft weinig effect op virussen en grampositieve bacteriën, maar reduceert wel het aantal gramnegatieve bacteriën.' 'Grampositieve bacteriën kunnen ook hittebehandeling tot 70 °C overleven'. Bij mesofiele co-vergisting wordt een procestemperatuur bereikt van rond 39 °C gedurende ca. 30 dagen. Bij hygiënisatie door middel van compostering of pasteurisatie worden meestal temperaturen bereikt van rond de 70 °C (gedurende één uur in het geval van pasteurisatie). Thermofiele vergisting bij ca. 55 °C en een voldoende lange verblijftijd kan worden gezien als pasteurisatie-stap. De producten die hieruit voorkomen zijn vrijwel steriel. Grampositieve bacteriën (zoals enterococci) en sporevormers (zoals *C. difficile*) kunnen deze behandelingen echter overleven (Hoeksma et al., 2016).



**Figuur 4** Processchema van vergisting en hygiënisatie van het digestaat tot een gehygiëniseerd product (Hoeksma et al., 2016).

De dunne mestfractie kan efficiënt ontsmet worden door omgekeerde osmose. Dit is 'een membraantechniek die in een aantal mestverwerkingsinstallaties wordt toegepast, resulteert in een mineralenconcentraat dat als meststof wordt gebruikt en een effluent dat op het riool of oppervlaktewater wordt geloosd. Effluent na omgekeerde osmose is microbiologisch schoon, mits de integriteit van het RO-proces goed wordt bewaakt' (Hoeksma et al., 2016).

Het onderzoek van Hoeksma et al. (2016) werd door de WUR en het RIVM uitgevoerd in opdracht van de provincie Noord-Brabant en Waterschap Aa en Maas. De metingen werden op een beperkte aantal locaties uitgevoerd. Verder systematisch en breed onderzoek zou een bijdrage aan het uitbreiden en specificeren van deze resultaten kunnen leveren. Deze behoefte werd ook geconcludeerd in een vergelijkbaar onderzoek dat was uitgevoerd in de Verenigde Staten (Van Epps & Blaney, 2016).

Verder is het goed om te bedenken dat mestverwerkingstechnieken bij veehouders/sters niet in de eerste plaats worden geïmplementeerd voor het inactiveren van AMR en residuen, maar voor andere doelen zoals het wegwerken van het overschot aan mineralen (Hoeksma et al., 2016). Het doel is om

---

diverse organische en minerale eindproducten te produceren die als meststof in binnen- of buitenland worden toegepast. Een andere functie voor verwerking die aan belang wint is het verminderen van broeikasgasemissies (Puente-Rodríguez & Groenestein, 2019). De waterige fractie wordt, na reiniging, geloosd op het riool of oppervlaktewater. Bedenk daarbij wel (zoals hierboven beargumenteerd) dat met mesofiele mestvergisting een proces temperatuur wordt bereikt die niet voldoende is om bacteriën te inactiveren of te doden (Hoeksma et al., 2016).

Daarbij heeft onderzoek naar mestverwerkingsinstallaties in Noord-Brabant aangetoond dat een hogere concentratie antibiotica te vinden is in de dikke fractie dan in het (waterige) mineraalcontraat (Lahr et al., 2014). Een uitzondering was het antibioticum sulfadiazine dat met name in het concentraat terecht kwam. 'De sulfonamiden, zoals sulfadiazine, zijn goed oplosbaar en absorberen veel minder sterk aan organisch materiaal' (ibid., blz. 52).

Er blijkt een behoefte te zijn aan meer kennis rondom de economische effectiviteit van mestverwerkingstechnieken om residuen van diergeneesmiddelen en AMR-emissies naar het milieu te beperken. Bij de implementatie van mestvergisting is bijvoorbeeld nog geen verdienmodel ontwikkeld waardoor deze techniek zonder subsidie of andere vormen van ondersteuning moeilijk te implementeren is. Daarbij komt dat er ook onvoldoende kennis is over de omvang van de negatieve effecten van AMR voor mens, dier en milieu.

Een relevante vraag is daarom: *Welke criteria moeten worden gehanteerd om te bepalen welke mestverwerkingsmaatregelen als kansrijk bestempeld kunnen worden binnen de circulaire veehouderij?* Moeten we prioriteit geven aan de reductie van broeikasgasemissies boven AMR-verspreiding? Moeten deze maatregelen rendabel zijn zonder verdere overheidssteuning? Welke AM-middelen en resistentie moeten de prioriteit krijgen?

Waterzuiveringsmaatregelen kunnen emissies van diergeneesmiddelen (in de toekomst), residuen en AMR-verspreiding reduceren (Moermond et al., 2016; Schmitt et al., 2018). Een van de conclusies uit een door het RIVM gehouden workshop met experts was dat de effectiviteit van geavanceerde zuiveringstechnieken op de verwijdering van resistente bacteriën en resistentiegenen in rioolwaterzuiveringsinstallaties nog onvoldoende bekend is. Vooral data uit veldstudies ontbreken veelal (ibid.). Het STOWA rapport 2018-11 over de rol van afvalwater bij verspreiding van antibioticaresistentie (Blaak et al., 2018) meldt dat het onderzoek heeft aangetoond dat de resistente bacteriën (extended spectrum beta-lactamase) producerende E-coli en ampicillineresistente enterokokken vaak en in hoge mate voorkomen in rwzi-effluenten en overstorten.

Bedenk daarbij wel dat bij de zogenoemde rioolwaterzuiveringsinstallaties momenteel alleen het verzuiverde effluent van mestverwerkingsinstallaties mag geloosd worden.

De effectiviteit van rwzi's om geneesmiddelen uit rioolwater te halen is niet bijster groot. Van medicijnen die door mensen worden geconsumeerd, wordt kennelijk slechts circa 25 % van de medicijnen uit het water gezuiverd.<sup>15</sup> Medicijnen die helemaal niet of voor een deel worden afgebroken zijn bijvoorbeeld: oxazepam (slaapmiddelen wordt voorgeschreven bij angstklachten). Dus mochten in de toekomst veehouderijbedrijven met rwzi's verbonden worden, verwacht dan ook geen hogere effectiviteit bij het reinigen van afvalwater.

### **Controle van het 'oncontroleerbare'?**

De zogenoemde mestfraude<sup>16</sup> laat een aspect van de huidige veehouderij zien dat nauwlettend in de gaten moet worden gehouden als het over controle-strategieën van residuen en AMR verspreiding gaat. Hoe kunnen we omgaan met dat wat onder de radar van de legaliteit gebeurt?

---

<sup>15</sup> <https://www.omroepbrabant.nl/nieuws/231111/De-medicijnen-die-wij-uitplassen-komen-in-het-drinkwater-hoe-maak-jedat-schoon> (geraadpleegd december 2018).

<sup>16</sup> <https://www.nrc.nl/dossier/mestfraude/> (geraadpleegd januari 2019).

---

Er is bijvoorbeeld een trend zichtbaar van reductie van het antibioticagebruik. Maar wat gebeurt er in de illegale handel in antibiotica?<sup>17</sup> Hoe groot is die? Hoe werkt die (bijvoorbeeld via internet)? Welke middelen worden verkocht/gebruikt in dit circuit?

Deze aspecten hebben te maken met vertrouwen. Als het bijvoorbeeld over mestverwerkings-technieken gaat zijn covergistingsinstallaties al negatief in de publiciteit gekomen doordat er verontreinigingen in de covergistingsmaterialen werden gevonden door de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) (Suijker, 2013; TCB, 2014; Commissie Deskundigen Meststoffenwet, 2015). De Technische Commissie Bodem concludeert dat 'het probleem zit meer in het feit dat het lucratief is om afvalstoffen van onbekende herkomst en samenstelling illegaal bij te mengen in covergistingsinstallaties' (TCB, 2014). Let wel, deze materialen hadden niets met AMR te maken (het betroffen o.a. zware metalen zoals nikkel en chroom) maar illustreren wel een bepaalde cultuur en praktijken van een groep stakeholders<sup>18</sup> evenals de kwetsbaarheid van mestverwerking voor illegale praktijken.

### 3.3 Gevolgen van AMR en residuen op verschillende domeinen

De primaire zorg rond AMR en AM-residuen betreft de risico's voor de volksgezondheid. Echter de wens om een integrale verduurzaming van de veehouderij te bereiken zoals bijvoorbeeld verwoord in de visie van het Minister van LNV<sup>19</sup> op kringlooplandbouw betekent dat er nieuwe aspecten en gevolgen van AMR belangrijk zijn of zullen worden.

#### 3.3.1 Gevolgen voor de volksgezondheid

AMR is een volksgezondheidsprioriteit, er is politiek commitment om AMR Europees te agenderen.<sup>20</sup> We weten bijvoorbeeld al dat infecties die door resistente bacteriën worden veroorzaakt moeilijker zijn te behandelen. Er worden zelfs al doden in direct verband gebracht met antibioticaresistente bacteriën. Ongeveer 33.000 mensen overleden in de EU in 2015 als gevolg van een infectie met een antibioticaresistente bacterie (Cassini et al., 2018) en er wordt verwacht dat wereldwijd zonder beleid om de verspreiding van AMR te stoppen, de huidige 700.000 sterfgevallen per jaar (wereldwijd) zouden kunnen oplopen tot 10 miljoen per jaar (O'Neill, 2016; MacFadden et al., 2018). Door deze 'superbugs' resteren voor de geneeskunde steeds minder antibiotica die effectief zijn in het tegengaan van infecties.

#### 3.3.2 Gevolgen voor de diergezondheid

Parallel aan de gevolgen voor de volksgezondheid vormt AMR ook een risico voor de diergezondheid. Immers, biologische processen bij mens en dier zijn op dit vlak vergelijkbaar. De mechanismen van resistentie vorming zijn ook niet te onderscheiden in bacteriën die uit dieren of mensen geïsoleerd zijn (Holmes et al., 2016). Bij een uitbraak van een infectieziekte zal het bij intensief gehouden dieren bovendien snel veel meer individuen betreffen, door snelle verspreiding in de koppel en/of door preventief ruimen.

---

<sup>17</sup> <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/diergeneesmiddelen> (geraadpleegd december 2018).

<sup>18</sup> Zie ook <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/05/15/geen-maisafval-maar-verfslib-en-xtc-resten-in-de-mest-a3960430> (geraadpleegd mei 2019).

<sup>19</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-landbouw-natuur-en-voedselkwaliteit/omslag-naar-kringlooplandbouw> (geraadpleegd juni 2019).

<sup>20</sup>

[www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjDpNq\\_toHgAhWPr6QKHeEYDpQQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.cbg-meb.nl%2Fbinaries%2Fcollege-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen%2Fdocumenten%2Fpublicaties%2F2018%2F03%2F27%2Fpresentaties-veterinaire-stakeholdersdag%2F180327-BD-LNV-nieuweverordeningdiergeneesmiddelen.pdf&usg=AOvVaw3rKPCov7Xaqs6jzOvJUAn\\_](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjDpNq_toHgAhWPr6QKHeEYDpQQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.cbg-meb.nl%2Fbinaries%2Fcollege-ter-beoordeling-van-geneesmiddelen%2Fdocumenten%2Fpublicaties%2F2018%2F03%2F27%2Fpresentaties-veterinaire-stakeholdersdag%2F180327-BD-LNV-nieuweverordeningdiergeneesmiddelen.pdf&usg=AOvVaw3rKPCov7Xaqs6jzOvJUAn_) (geraadpleegd januari 2019).

---

### 3.3.3 Gevolgen voor de ecosystemen

Hoewel het een relatief nieuw veld is, wordt er al kennis ontwikkeld over de gevolgen van medicijnresten in de natuur. Het kan zijn dat hieruit ook positieve effecten voortvloeien, maar vaker worden vooral negatieve effecten gerapporteerd. Ter illustratie: het is bekend dat oestrogene hormonen (let op, geen diergeneesmiddel maar afkomstig uit anticonceptiepillen voor humaan gebruik) aanwezig zijn in aquatische ecosystemen in Nederland. Mannelijke vissen (bijvoorbeeld bij platvis, brasem, karper en bot) vertonen hierdoor vrouwelijke eigenschappen (Vethaak et al., 2005).

In 2014 heeft het Europees Geneesmiddel Agentschap (EMA) een technisch rapport gepubliceerd waarin het risico werd bevestigd voor gieren en andere aasetende vogelpopulaties in de Europese Unie doordat ze via aas diclofenac binnenkrijgen, dat als diergeneesmiddel wordt gebruikt (Kolar et al., 2014). In Nederland is diclofenac overigens niet toegestaan als diergeneesmiddel (Verhagen & Pieter Ottow, 2017).

Een aantal ontwormingsmiddelen dat aan vee wordt toegediend is toxisch voor de insecten die in en van mest leven (Lahr et al., 2007; Lahr et al., 2011; Floate et al., 2016). Onderzoek naar de mogelijke effecten van anti-parasitaire middelen (ivermectine) op bodemorganismen zoals regenwormen en springstaarten hebben een klein effect laten zien (Scheffczyk et al., 2015; Tixier et al., 2016).

Antibioticaresistentie en residuen zijn dus zeker belangrijk, maar als het over de gevolgen voor het milieu gaat zijn ook andere middelen zoals hormonen (Vethaak et al., 2005) en anti-parasitaire (Lahr et al., 2011) middelen belangrijk (Lahr et al., 2018; Lahr et al., 2019).

De vraag of en welke gevolgen AM-resistentie in ecosystemen kan hebben is op dit moment moeilijk in algemene zin te beantwoorden, in ieder geval niet specifiek dan dat deze ecosystemen als reservoir van AMR kunnen functioneren en door wilde fauna waarschijnlijk kunnen worden opgenomen en verder verspreid.

---

## 4      Beleid voor AMR en residuen in de           landbouw van de toekomst

Maatschappijen zijn wereldwijd in constante ontwikkeling en hun landbouw praktijken geven vorm aan en worden gevormd door deze ontwikkelingen. Globale kennis, technologie en economische trends hebben positieve maar soms ook negatieve effecten op lokaal niveau. De relatief hoogtechnologische kosten-intensieve Nederlandse veehouderij moet concurreren met veehouderijsectoren in andere landen met lagere kosten voor bijvoorbeeld arbeid.

De ecosystemen waarin en waarop maatschappijen leven en landbouw wordt bedreven reageren op deze humane activiteiten. Microben gaan uiteraard mee met deze ontwikkelingen.

In dit hoofdstuk bespreken we de belangrijkste vraagstukken die ontstaan als we de problematiek van AMR en residuen van geneesmiddelen bekijken in het licht van drie belangrijke trends die de Nederlandse veehouderij beïnvloeden.

1. Klimaatverandering. Er bestaat een wetenschappelijke consensus dat door menselijk handelen het klimaat drastisch aan het veranderen is ([www.ipcc.ch/](http://www.ipcc.ch/)) als gevolg van een snelle stijging van de globale temperatuur. Dit heeft enorme gevolgen, waaronder verwoestijning, overstromingen, het smelten van ijskappen op de polen en van gletsjers en een daaruit voortvloeiende wereldwijde zeespiegelstijging.
2. Globalisering. Ontwikkelingen in informatie- en communicatietechnologieën, transport en handel hebben een cultureel en economisch proces op gang gebracht, waarin er een toenemende mondiale interactie en integratie plaatsvindt. Daardoor kunnen lokale ontwikkelingen ook sneller globale gevolgen hebben.
3. Kringlooplandbouw. De recente visie van de Minister van LNV (2018) stelt het bestaande Nederlandse kostprijs- en volume gedreven model van voedselproductie ter discussie. In plaats daarvan oriënteert de minister zich op een landbouw die erop gericht is efficiënt en in kringlopen reststromen tot waarde te brengen, om zo een duurzamere landbouw te krijgen. Deze visie op kringlooplandbouw is recent verder uitgewerkt in het Realisatieplan (2019).<sup>21</sup> Een belangrijk kernidee is om veel beter gebruik te maken van grond- en reststromen door ons voedselsysteem circulair te maken.

### 4.1      AMR en residuen van AM-middelen &           klimaatverandering

Wereldwijd wordt beleid geformuleerd om klimaatverandering tegen te gaan. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van de Verenigde Naties ziet klimaatverandering als een belangrijke oorzaak voor de stijging van het aantal infecties met malaria of cholera. De WHO vindt malaria een goed voorbeeld van het aangetoonde verband tussen klimatologische omstandigheden en infectieziekten. Dat verband tussen malaria en extreme klimatologische gebeurtenissen (moessonregen en hoge luchtvochtigheid) is al vrij lang bestudeerd, bijvoorbeeld in India. Recente analyses hebben uitgewezen dat het risico op malaria-epidemieën in het jaar na een El Niño ongeveer vijf keer toeneemt.<sup>22</sup> Deze verhoging in de incidentie van ziektegevallen kan worden gekoppeld aan een stijging van de temperatuur.

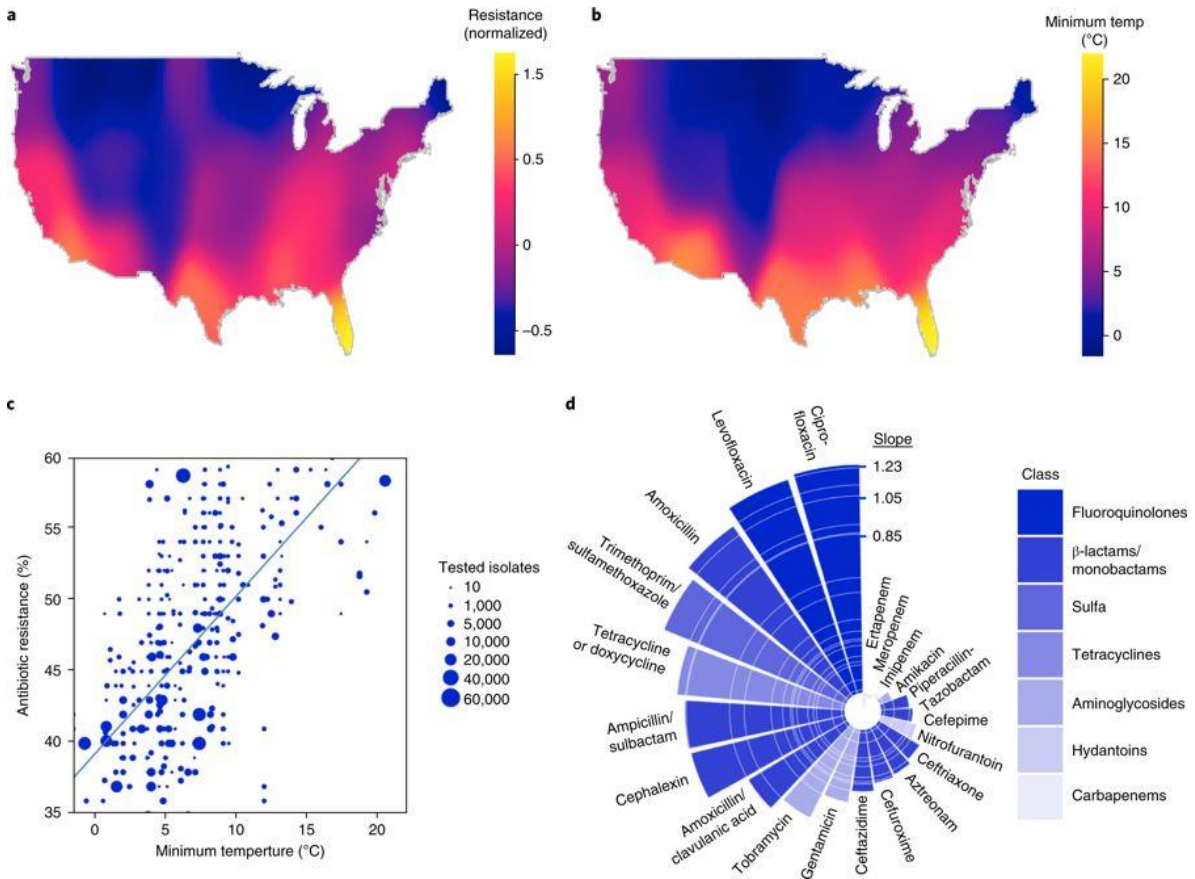
Recent onderzoek gepubliceerd in Nature Climate Change suggereert dat de gevolgen van AMR in relatie tot klimaatverandering momenteel worden onderschat (MacFadden et al., 2018). De

---

<sup>21</sup> <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2019/06/17/samenvattende-infographic-realisatieplan-lnv-visie> (geraadpleegd juni 2019).

<sup>22</sup> [www.who.int/globalchange/summary/en/index5.html](http://www.who.int/globalchange/summary/en/index5.html) (geraadpleegd februari 2019).

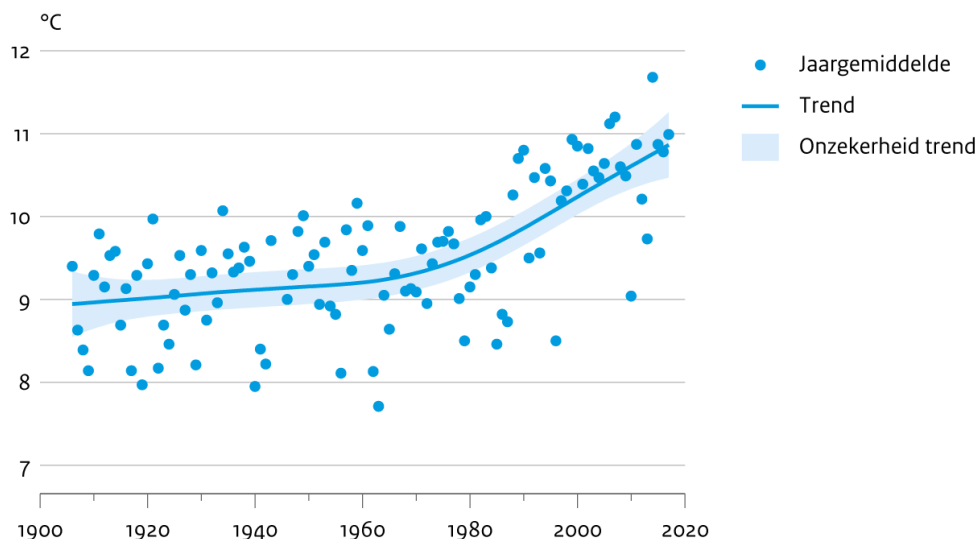
bevindingen van MacFadden et al. suggereren dat de verspreiding van antibioticaresistentie versneld kan worden door regionale temperatuurstijging, die ook het resultaat kan zijn van klimaatverandering (ibid.). Ze melden dat een stijging van temperatuur van 10 °C (een extreem scenario dat volgens de auteurs mogelijk is in sommige delen van de Verenigde Staten aan het einde van deze eeuw) een extra verhoging van resistentie kan opleveren van rond de 10% voor bepaalde antibiotica (zie Figuur 5). Deze verwachte toename van antibioticaresistentie als gevolg van stijgende temperaturen is volgens deze onderzoekers reden om te stellen dat we in de overgang zitten naar een zogenoemd 'post-antibiotic era' (MacFadden et al., 2018).



**Figuur 5** 'a, A heat map of the mean normalized antibiotic resistance for *E. coli* for all antibiotics across the United States. b, A heat map of the 30-year average minimum temperature (°C) across the United States. c, A scatter plot of antibiotic resistance vs. minimum temperature (°C) for *E. coli* and amoxicillin. The unadjusted weighted linear trend line is shown in blue. d, Slope of unadjusted relationship (% resistance per °C) between minimum temperature and antibiotic resistance by antibiotic for *E. coli*. The antibiotic class is coded by colour shading' (MacFadden et al., 2018).



## Jaartemperatuur op vijf KNMI-hoofdstations



Bron: KNMI

PBL/mrt18  
www.clo.nl/nl022613

**Figuur 6** Temperatuurstijgingstrend in Nederland. (Overgenomen van CLO.<sup>23</sup>)

De vraag is welke gevolgen we in Nederland kunnen verwachten. Het Compendium voor de Leefomgeving laat op basis van data van het KNMI zien dat de jaargemiddelde temperatuur in Nederland trendmatig is toegenomen en in 2017  $1,9 \pm 0,6$  °C hoger lag dan ruim een eeuw geleden, in 1906. De afgelopen 30 jaar is die stijging gemiddeld  $0,04$  °C per jaar geweest<sup>24</sup> (zie Figuur 6).

Er zijn verschillende prognoses qua temperatuurstijging voor verschillende regio's, maar er is ook een variatie in de opwarming over de seizoenen. In Nederland vindt de sterkste opwarming plaats in de zomer.

Daarbij en als gevolg van klimaatverandering wordt er extremer weer en extremere neerslag verwacht. Het RIVM ziet klimaatverandering als een ontwikkeling die er ook voor zorgt dat de emissies van geneesmiddelen toenemen. Doordat de fluctuaties in rivierwaterafvoer toenemen kunnen droge jaren met lage waterstanden leiden tot hogere concentraties van geneesmiddelen in oppervlaktewater, met als gevolg dat veilige concentraties voor het ecosysteem vaker worden overschreden. Ook kan het oppervlaktewater in dit scenario dan (tijdelijk) ongeschikt worden voor drinkwaterbereiding' (Moermond et al., 2016).

De prognoses voor de temperatuurstijging veranderen snel en zijn reden tot zorg. De relatie tussen lokale/regionale temperatuurstijging en de toename van antibioticaresistentie benadrukt de noodzaak om bij klimaatadaptatie ook te denken aan het aspect AMR. Uiteraard is dit niet beperkt tot de landsgrenzen.

## 4.2 AMR en residuen van AM-middelen & Globalisering

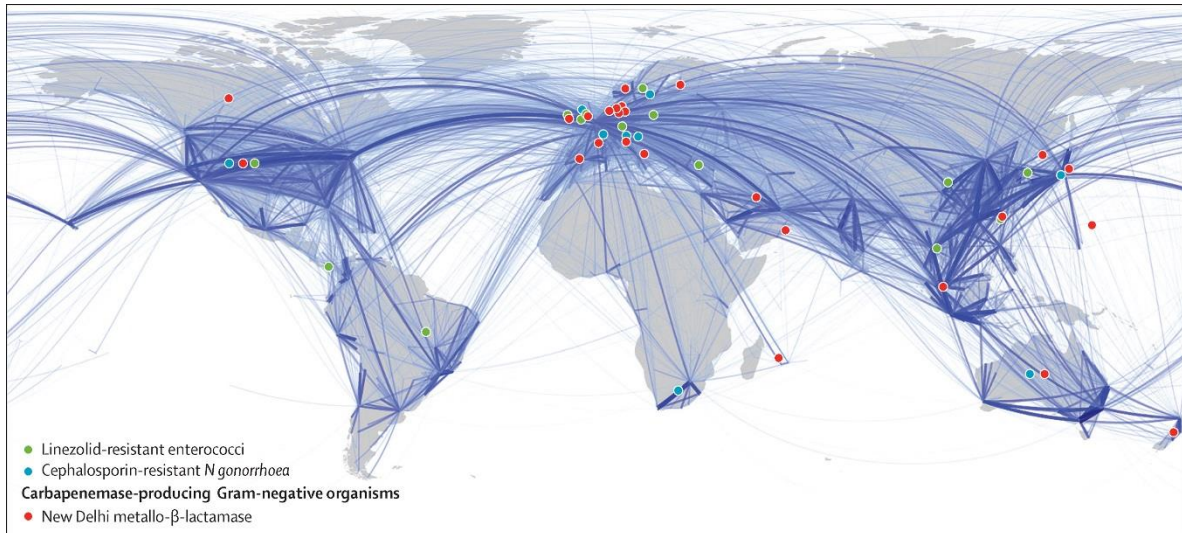
Globale onderwerpen zoals honger of klimaatverandering in combinatie met trends in de ICT, transport en handel vormen de basis van wat we Globalisering noemen. Het wereldwijd gebruik van geneesmiddelen (en speciaal antibiotica) en het daaruit voortvloeiende probleem van residuen en resistentie is ook een globaal probleem.

Holmes et al. (2016) melden dat AMR over de laatste 10 jaar op een ongekennde schaal is gestegen. 'Reizen' is geïdentificeerd als een risicofactor voor het krijgen van resistente micro-organismen.

<sup>23</sup> [www.clo.nl/sites/default/files/infographics/0226\\_002g\\_clo\\_13\\_nl.png](http://www.clo.nl/sites/default/files/infographics/0226_002g_clo_13_nl.png) (geraadpleegd februari 2019).

<sup>24</sup> <https://www.clo.nl/indicatoren/nl0226-temperatuur-mondiaal-en-in-nederland> (geraadpleegd februari 2019).

Paltansing en collega's melden dat van de Nederlandse reizigers in hun studie voorafgaand aan hun reis 8,6% drager was van ESBL-producerende *Enterobacteriaceae*, maar dat 30,5% deze opdeden tijdens hun reis of op hun bestemming, met als onafhankelijke risicofactoren<sup>25</sup> het reizen naar Zuid- en Oost-Azië (Paltansing et al., 2013). Holmes et al (2016) voegen hier aan toe dat de verspreiding van carbapenem resistentievorming over de hele wereld sinds kort nog zorgwekkender is. In dat geval is de grootste bron van zorg de verspreiding van New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM), Klebsiella pneumoniae carbapenemase, en OXA-48 enzymen (Holmes et al., 2016).



**Figuur 7** Globale vliegroutes en opkomst van antimicrobiële resistentie (Holmes et al., 2016).<sup>26</sup>

## Global One Health-benadering

Uit recente onderzoek blijkt dat 'ESBLs in alle reservoirs zijn aangetroffen en genetische overeenkomsten vertonen.' Dit 'geeft aan dat mens dier en natuur onderling verbonden zijn en geeft de problematiek een typisch *one-health-karakter*' (Mevius et al., 2018; Schmitt et al., 2018).

In de Verenigde Staten is de hoeveelheid antimicrobiële middelen die wordt verkocht voor gebruik in de veehouderij ongeveer vier keer groter dan de hoeveelheid die wordt verkocht voor menselijk gebruik (Maron et al., 2013 en referenties erin, zie ook Van Epps & Blaney, 2016). Van de antibiotica die door de 'Food and Drug Administration' (FDA) als belangrijk voor de humane gezondheidszorg worden aangemerkt, wordt meer dan 70% van het totale volume (op gewichtsbasis) verkocht voor gebruik in de veehouderij (O'Neill, 2016, en referenties erin). Andere landen publiceren hier zelf geen data over.

China is een van 's werelds grootste producenten en consumenten van antibiotica voor (mensen en) dieren. Antibiotica worden daar ook nog steeds gebruikt als

Jurisdiction ranked by U.S. export market sales (\$)	National ban on growth promotion	National veterinary prescription requirement
Mexico	Yes*	Yes
Japan	No	Yes
Canada	No	No
South Korea	N/D	N/D
Hong Kong	No	Yes
China	No	No
Russia	N/D	N/D
EU	Yes	Yes*
Philippines	N/D	N/D
Taiwan	Yes	Yes
Australia	No	No
Netherlands**	Yes	Yes
Germany	Yes	Yes
Brazil	No	Yes
Ukraine	No	No
Denmark	Yes	Yes

**Figuur 8** Regelgeving (in 2013) op het gebied van antimicrobiële stoffen in de veehouderij in verschillende landen (Maron et al., 2013).

<sup>25</sup> Risicofactor voor een bepaalde ziekte die statistisch onafhankelijk is van de invloed van andere risicofactoren <https://bibliotheek.ortho.nl/woord/onafhankelijke-risicofactor/> (geraadpleegd maart 2019).

<sup>26</sup> 'Although extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and MRSA are now nearly ubiquitous, certain novel types of resistance, among both Gram-negative and Gram-positive organisms, are of particular concern. The mechanisms of human-to-human transmission for these organisms are likely to be complex, but include association with travel. Data shown includes NDM-positive bacteria from patients with an epidemiological link to the Indian subcontinent, linezolid-resistant enterococci, and reported cefixime/ceftriaxone treatment failures for *Neisseria gonorrhoea*. Flight path data developed by Dr Jonathan Read and Professor Tom Solomon, based on the number of commercial flight bookings made (number of travellers might be higher)' (Holmes et al., 2016 en referenties daarin).

---

groeibevorderaar. Een recente studie schatte dat in China 92.700 ton antibioticum werd gebruikt in 2013; 48% daarvan werd door mensen gebruikt, het overige werd aangewend bij dieren (Zhang et al, 2015; Qiao et al., 2018).

Vijftig jaar geleden al vestigde het zogenoemde Swann-rapport (1969) de aandacht op de mogelijkheid dat antibioticaresistente bacteriën zich vanuit behandelde dieren in de voedselketen verspreiden (Swann et al., 1969). Desondanks kwam er pas in 2006 een verbod in de EU op het gebruik van antimicrobiële stoffen voor groeibevordering. Maron en haar collega's (2013) rapporteerden dat er nog immer landen waren die het gebruik van antimicrobiële stoffen als groeibevorderaars toelaten (waaronder Japan, Canada, China, Brazilië en ook de VS) zonder voorafgaand diergeneeskundig voorschrift (zie Figuur 8). In China bijvoorbeeld is dit nog het geval (Qiao et al., 2018), net als in de VS (Van Epps & Blaney, 2016). Volgens de WHO is het de bestaande praktijk in de helft van de landen in de wereld (WHO, 2014).

Een internationaal beleidskader en regulatie, evenals handhaving is vereist om de strategie rondom AMR en AM-middelen bij mensen en dieren te kunnen organiseren (dit is het advies van de WHO, de FAO en de World Organisation for Animal Health. Nathan & Cars, 2014; O'Neill, 2016; Marquardt & Suzhen, 2018). De O'Neill commissie beargumenteert op basis van cijfers van de FAO dat de G20-landen hiervoor de verantwoordelijkheid moeten nemen doordat meer dan 80% van de vleesconsumptie binnen die G20 landen plaatsvindt. Nederland behoort via de EU tot de G20.

De O'Neill commissie formuleerde 10 algemene aanbevelingen (O'Neill, 2016):

1. A massive global public awareness campaign
2. Improve hygiene and prevent the spread of infection
3. Reduce unnecessary use of antimicrobials in agriculture and their dissemination into the environment
4. Improve global surveillance of drug resistance in humans and animals
5. Promote new, rapid diagnostics to cut unnecessary use of antibiotics
6. Promote the development and use of vaccines and alternatives
7. Improve the numbers, pay and recognition of people working in infectious disease
8. Establish a Global Innovation Fund for early-stage and non-commercial research
9. Better incentives to promote investment for new drugs and improving existing ones
10. Build a global coalition for real action – via the G20 and the UN

De O'Neill commissie (O'Neill, 2016) stelt verder voor de veehouderij de volgende 3 stappen voor:

1. 10-year targets to reduce unnecessary antibiotic use in agriculture, introduced in 2018 with milestones to support progress consistent with countries' economic development. In order to reduce global use of antibiotics in agriculture there is a strong case for targets on use at the country level, taking into account countries' production systems.
2. Restrictions and/or bans on certain types of highly critical antibiotics. Too many antibiotics that are last-line drugs for humans are being used in agriculture, sometimes without even professional oversight. These need to be the prime focus of efforts to reduce consumption in animals and action should be taken on this now.
3. Improve transparency from food producers on the antibiotics used to raise the meat that we eat, to enable consumers to make more informed purchase decisions

Een internationale aanpak om het gebruik van AM-middelen onder controle te krijgen - en daarmee AMR - is een must. Nederland is al op de goede weg met de reductie van het antibioticagebruik in de veehouderij (zie inleiding) en in de humane gezondheidszorg. Verhoudingsgewijs wordt in Nederland weinig antibiotica voorgeschreven door artsen. Echter mocht de internationale situatie blijven zoals die nu is dan is het zeer waarschijnlijk dat dit nationale beleid onvoldoende zal zijn om de groei van het AMR-probleem tot staan te brengen.

Het preventief gebruik van antibiotica om ziektes te voorkomen en/of als groeibevorderaar moet volgens vele onderzoekers en organisaties internationaal verboden worden (Holmes et al., 2016).

Daarbij moet er een veel duidelijker onderscheid worden gemaakt tussen antibiotica voor de mens en voor gebruik bij dieren (ibid.). Daarbij moet de aanpak overkoepelend benaderd worden vanuit een geïntegreerd perspectief op de gezondheid van dieren, mensen en ecosystemen.

'Approaches to optimisation of antimicrobial use in both human and animal health should be integrated and coordinated, with shared learning, understanding, and participation in environmental interventions. Such a One Health approach, integrating human medicine, veterinary medicine, public health, and environmental science in specialties including surveillance, development of new diagnostics and therapeutics, and interlinking research and education should enable creation and implementation of more comprehensive and effective policies. Coordinated action and application of these might prolong the therapeutic life of present antimicrobials, and should be a high priority for all.' (Holmes et al., 2016)

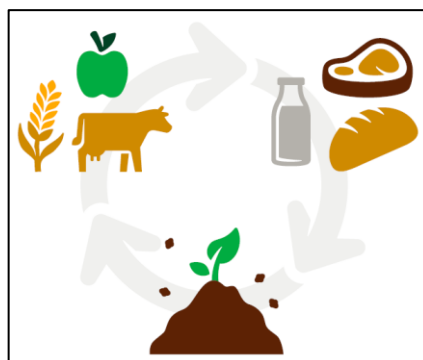
### 4.3 AMR en residuen van AM-middelen & Kringlooplandbouw

In de visie van het ministerie van LNV lezen we:

'Bij verdere verduurzaming van de veehouderij past ook de overgang naar integraal duurzame en emissiearme stal- en houderijsystemen. Deze verbeteren het leefklimaat voor mens en dier en verlagen of voorkomen de emissies van broeikasgassen, ammoniak, geur en fijnstof. De huisvesting van dieren biedt ruimte aan hun natuurlijke gedrag en wordt gecombineerd met een goede zorg vanuit hun specifieke behoeften. Ook wordt bij het ontwerp van stallen, bij de stalinrichting en bij de voederpraktijk expliciet aandacht gegeven aan het voorkómen van ziektes. Hierdoor, en met een goede verzorging, zal het antibioticagebruik nog verder beperkt kunnen worden. Voor de melkveehouderij blijft de koe in de wei het uitgangspunt: weidegang wordt maatschappelijk gewaardeerd, onder andere uit oogpunt van dierenwelzijn en landschap.' (LNV, 2018)

De kringlooplandbouw betekent een veel sterkere focus op het benutten van grond- en reststromen en daarmee ook het verlengen van de levenscyclus van organisch materiaal. Er wordt gehoopt dat via een kanteling naar kringlooplandbouw andere praktijken ontstaan die ook met minder AM-middelen toekunnen. Aan de andere kant heeft dat mogelijk tot gevolg dat ook AMR langer in de voedselketen kan blijven.

Er is veel kennis geproduceerd en er zijn grote inspanningen uitgevoerd in Nederland om het gebruik van AM-middelen te beperken, en AMR onder controle te krijgen. Er is bijvoorbeeld een lijst met micro-organismen die resistent zijn tegen eerste keuze-antibiotica of tegen meerdere groepen antibiotica (de zogenoemde bijzonder resistente micro-organismen, BRMO) en er zijn specifieke protocollen voor deze middelen in ziekenhuizen.<sup>27</sup> We weten echter dat AM-middelen en resistenties zich kunnen verplaatsen en zoals eerder gemeld een beperkte concentratie van antibioticaresiduen in het milieu voldoende is om resistente bacteriën een selectievoordeel te geven in vergelijking met niet-resistente bacteriën (Umweltbundesamt, 2018).



De transitie naar een kringlooplandbouw impliceert een bewustwording ten aanzien van de levenscycli en interactie van de gebruikte inputs in de keten en het milieu.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat bepaalde chemische bestrijdingsmiddelen in het milieu het proces van resistentievorming faciliteren/versnellen. Onderzoekers in Nieuw Zeeland hebben gerapporteerd dat bacteriën die zijn bloot gesteld aan (niet-antimicrobiële) chemische bestrijdingsmiddelen (zoals glyfosaat of isopropylamine zout – Roundup van Monsanto/Bayer) sneller antibioticaresistentie kunnen ontwikkelen (in sommige gevallen tot 100.000 keer) (Kurenbach et al., 2018). Er wordt ook gerapporteerd dat de combinatie van een hoog gehalte

<sup>27</sup> <https://www.rivm.nl/brmo> (geraadpleegd februari 2019).

---

aan voedingstoffen, een hoge bacterie dichtheid, en de aanwezigheid van verschillende antibiotica en zware metalen de ideale omstandigheden creëert voor een overdracht van genen tussen bacteriën (Umweltbundesamt, 2018, zie ook Qiao et al., 2018).

Deze nieuwe inzichten laten zien dat er meer kennis nodig is over deze AM-residuen en resistentie in de bodem en het milieu, zeker in het kader van kringlooplandbouw. En dat deze kennis ook vertaald wordt in beleid.

Het Duitse Milieuagentschap ('Umweltbundesamt') rapporteert dat de EU het hergebruik van afvalwater van stedelijke waterzuiveringsinstallaties voor irrigatie van de landbouw ondersteunt. Dit principe past goed bij het idee van kringlooplandbouw. Vanuit een AMR-invalshoek is dit echter niet zonder risico's omdat afvalwater pathogenen en chemicaliën kan bevatten. Er zijn studies die aantonen dat antibiotica zich kunnen ophopen in bodems die met behandeld afvalwater zijn geïrrigeerd (Umweltbundesamt, 2018 en referenties daarin). Christou et al. (2017) hebben laten zien dat de bodem en ook tomaten actieve antimicrobiële middelen (in die studie de antibiotica sulfamethoxazol en trimethoprim) kunnen opnemen na het gebruik van afvalwater voor irrigatie. Daarmee worden actieve antibiotica-residuen in de voedselketen ingebracht, wat gevolgen voor de volksgezondheid kan hebben.

Het is niet ondenkbaar dat in de circulaire economie ook het verlies van nutriënten via humane excreta via het riool aangepakt zal worden, door deze bijvoorbeeld als meststoffen in de landbouw te gebruiken. Dan zou dit waarschijnlijk een belangrijke nieuwe bron kunnen zijn van AMR en residuen, die voor zover mogelijk voorkomen moet worden.

Daarbij is het dan belangrijk om onderscheid tussen de verschillende geneesmiddelen te maken, niet alleen ten aanzien van hun efficiëntie of bijwerkingen bij mens en dier, maar ook bijvoorbeeld ten aanzien van:

- Afbreekbaarheid (hoe lang duurt het proces? Volledigheid? Wohde et al., 2016, zie ook hierboven persistentie in bodem Lahr et al., 2018)
- Mobiliteit van de verschillende residuen via de bodem of planten bijvoorbeeld. Capaciteit om zich aan bepaalde stoffen (zoals organische stof) te binden. Lahr et al (2018) rapporteerden dat er een dertigtal dierengeneesmiddelen (en hormonen) van de intensieve kalver- en varkenshouderij terug te vinden zijn op de zandgronden waar ze het onderzoek hebben uitgevoerd. Sommige verdwijnen, maar andere 'waarschijnlijk zeer persistente en weinig mobiele verbindingen daarentegen zijn al voor de toediening van drijfmest in de bodem aanwezig en verdwijnen nauwelijks' constateren deze onderzoekers (Lahr et al., 2018). Daarbij rapporteren ze ook wat ze opvallende stoffen noemen zoals chloortetracycline dat werd slechts in de drijfmest van één kalverhouderij gevonden. Dit kwam echter voor en na toediening van mest voor op alle onderzochte percelen. Deze onderzoekers veronderstellen dat een bodembacterie deze persistente en mobiele stof in de bodem heeft geproduceerd.<sup>28</sup>
- Oplosbaarheid. In welke mate zijn deze middelen oplosbaar in water, en welke mogelijkheid zijn er om te voorkomen dat deze middelen via het (oppervlakte en grond) water worden verspreid?

Deze vragen en constatering brengen ons op de rol van de farmaceutische industrie bij het ontwikkelen van middelen. Er is een maatschappelijke behoefte aan middelen die niet alleen efficiënt zijn in het bestrijden van ziekten, maar die ook onschadelijk zijn voor, of snel afbreekbaar zijn in het milieu. Lahr et al (2017) melden dat de persistentie tijdens de mestopslag en de persistentie en mobiliteit in de bodem bepalend zijn voor de hoeveelheid werkzame stoffen uit de toegediende diergeneesmiddelen die in het milieu terecht komt. Deze experts beargumenteren verder dat er publieke gegevens van het milieugedrag van veel diergeneesmiddelen ontbreken. Deze cruciale kennislacune wordt ook in andere publicaties gesignaleerd. Daarom is een belangrijke aanbeveling om vooral meer gegevens over de

---

<sup>28</sup> De meest opvallend en onverklaarbare stof uit het onderzoek is het zwangerschapshormoon progesteron. Dit werd niet in de kalver- of varkensmest gevonden, maar wel in lage concentraties wijdverspreid in de bodem, het grondwater en het oppervlaktewater en sediment van zowel de onderzochte kavelsloten als regionale beken (Lahr et al., 2018).

---

milieueigenschappen van diergeneesmiddelen te genereren en/of openbaar te maken (Lahr et al., 2017; Umweltbundesamt, 2018).

Aan de andere kant is er weinig bekend over het 'reinigend vermogen' van de bodem zelf. Er zou kennis moeten worden opgedaan over de manier waarop bepaalde type gronden en hun gesteldheid beter/slechter in staat zijn om residuen af te breken of te neutraliseren. Momenteel wordt er onderzoek uitgevoerd naar de weerbaarheid van de bodem. De weerbaarheid van de bodem en capaciteit om tegen plantenziektes en andere vormen van stress om te gaan en zo een hogere plantenproductie te behalen is blijkbaar hoger bij meer biodiversiteit (schimmels, micro-organismen etc.)(Mommer et al., 2018). Er wordt dus onderzoek uitgevoerd naar bodemweerbaarheid ten opzichte van plantenziekten (Bongiorno et al., 2019).

Verder zou er meer kennis geproduceerd moeten worden rondom de interactie in het milieu tussen AMR en bestrijdingsmiddelen (Kurenbach et al., 2018) en zware metalen (Umweltbundesamt, 2018) en de horizontale transfer van resistente genen. En uiteindelijk uiteraard ook meer kennis rondom de transfer van AMR vanuit het milieu naar mensen (ibid. 2018).

### Van mest als afval naar mest als waardevol product

Al heel lang wordt het ideaal gekoesterd om van mest waardevolle producten te maken, in plaats van de kostenpost voor afvoeren die het nu in veel gevallen is. Dat is echter in de praktijk tamelijk lastig gebleken. Niet alleen vanwege de samenstelling van mest, maar ook vanwege de vele regels voor aanwending en het duidelijke overschot in Nederland.

Momenteel wordt mest in de markt daarom niet tot nauwelijks financieel gewaardeerd op basis van kwaliteit, en al helemaal niet op de aan- of afwezigheid van AMR of residuen. Er wordt ruim 70 miljoen ton drijfmest per jaar geproduceerd.<sup>29</sup> Het gebruik van geneesmiddelen en de problemen rondom AMR zijn groter in de (vlees)pluimvee-, varkens- en kalverhouderij dan in de melkveesector en de legpluimveehouderij. Ongeveer 80% van de geproduceerde rundermest wordt gebruikt op het land van het bedrijf waar die mest wordt geproduceerd. Pluimveemest en varkensmest worden vaker geëxporteerd. De Europese regelgeving dicteert dat varkens- en rundveemest die bestemd is voor export gepasteuriseerd dient te worden (Hoeksma et al., 2016).

In een circulaire landbouw zullen er standaardisatie en kwaliteitsassessments nodig zijn om mest te differentiëren en voor verschillende doeleinden te gebruiken. Vanuit die optiek zal de behoefte ontstaan om de effectiviteit van mestverwerkingstechnieken op het reduceren (uitschakelen) van AM-residuen en resistentie grondig te testen.

Daarbij is het wel denkbaar dat bioraffinage zou kunnen worden toegepast voor het volledig verwijderen van deze stoffen of om deze stoffen uit mest terug te winnen. Voor dit laatste zijn de concentraties waarschijnlijk echter te laag om economisch zinvol te zijn.

In dit verband zijn initiatieven zoals het lopende project SAFEMANURE van het 'Joint Programming Initiative on antimicrobial Resistance' relevant. Het doel van dit onderzoek is om kwaliteitscriteria vast te stellen voor producten die uit dierlijke mest zijn gemaakt en in de EU als meststof verhandeld kunnen worden. Antibiotica-residuen maken hier onderdeel van uit.

De problematiek van AMR of residuen in mest maakt de vraag hoe van mest een waardevoller product met beperkte risico's te maken in de circulaire economie nog een slag ingewikkelder.

---

<sup>29</sup> [www.rvo.nl/onderwerpen/agrarisch-ondernemen/mestbeleid/mest/tabellen-en-publicaties/tabellen-en-normen](http://www.rvo.nl/onderwerpen/agrarisch-ondernemen/mestbeleid/mest/tabellen-en-publicaties/tabellen-en-normen) (geraadpleegd februari 2019)

## 4.4 Anticiperen op risico's en epidemieën (via protocollen)

Nederland heeft tot niet zo lang geleden betekenisvol bijgedragen aan het ontstaan van antimicrobiële resistentie. Lange tijd werden antibiotica in de veehouderij niet alleen voor geneeskundige doeleinden gebruikt, maar ook structureel aangewend als groeibevorderaar. Vanaf 1999 is deze praktijk stapsgewijs aan banden gelegd, totdat in 2006 een verbod kwam (er werd een uitzondering voor twee groepen antibiotica gemaakt).<sup>30</sup> Economische prioriteiten van de veehouderij veroorzaakten dat het gebruik van antibiotica naar preventief verschoof waardoor nog flinke hoeveelheden antibiotica werden gebruikt. Nederland heeft nu een veel strikter beleid rondom antibiotica en andere antimicrobiële middelen in de volksgezondheidszorg en diergezondheidszorg. Daardoor zijn er relatief minder gevallen van antibioticaresistente waartegen nauwelijks antibiotica zijn opgewassen (Rottier, 2019). Maar toch blijven ook voor Nederland veel riskante situaties (Hopman et al., 2019). Daarbij is AMR ook een globale problematiek en is het dus ook belangrijk om beleidsmatig op mogelijke epidemieën en uitbraken te anticiperen.

De hoge dichtheid van het vee in Nederland in combinatie met de hoge bevolkingsdichtheid zou de risico's voor de volksgezondheid van AMR via de mest-milieu keten vergroten (Van Leuken et al., 2017). Het RIVM meldt dat daarnaast niet duidelijk is wat dit betekent tijdens een uitbraaksituatie. MacFadden et al. (MacFadden et al., 2018) beargumenteren dat een toename van de bevolkingsdichtheid met 25,900 personen per km<sup>2</sup> in de VS was geassocieerd met een toename van 6% antibioticaresistentie en van 3% voor E-coli (MacFadden et al., 2018). Er zijn weinig aanwijzingen dat de Nederlandse bevolking binnenkort met zulke aantallen gaat groeien. Maar Nederland (de Randstad groeit nog hard) is wel zeer dichtbevolkt en telt vele vee-rijke gebieden (zie bijvoorbeeld de situatie in de provincie Noord-Brabant en de Gelderse Vallei) waardoor veehouderijbedrijven vaak dichtbij dorpen en steden gelegen zijn.<sup>31</sup>

Verder zal de publieke perceptie van de risico's de definitie beïnvloeden van wat problematisch is en de maatregelen die ontwikkeld zullen worden. Ter illustratie hiervan dient bijvoorbeeld de constatering van Oomen et al. (Oomen et al., 2010) dat 196 meldingen van Q-koorts in 2007 als een grote epidemie werden gezien, terwijl de 470 die tussen januari en september 2010 werden gemeld juist als geruststelling werden ervaren.

'Het is opmerkelijk dat we in 2007 na 196 meldingen van Q-koorts ongerust spraken over een grote epidemie terwijl we in 2010 met 470 meldingen tot 15 september opgelucht ademhalen dat "de snelle stijging" zich niet heeft laten zien. Achteraf bezien zagen we voor 2007 te weinig en zien we in 2010 teveel. Door deze factoren is een voorspelling voor 2011 moeilijk te maken, maar de verwachting dat er jaarlijks geleidelijk minder mensen acute Q-koorts zullen krijgen lijkt gerechtvaardigd. Van echte opluchting kan de komende jaren geen sprake zijn, omdat er nog veel chronische infecties ontdekt zullen worden. Nu de grootste bron onder controle lijkt, moet de gezondheidszorg zich sterker richten op het vroeg opsporen en behandelen van chronische infecties en op het terzijde staan van mensen met langdurige restverschijnselen na een acute Q-koortsinfectie.' (Oomen et al., 2010)

Welke lessen hebben we geleerd van epidemieën en uitbraken in het verleden om deze nieuwe uitdagingen te organiseren? Wie draagt verantwoordelijkheid voor risico's in de circulaire veehouderij? Wat moet er gebeuren als virulente AMR's vanuit het buitenland worden geïntroduceerd? Wanneer moet de overheid opschalen naar ruiming? Vergelijk het beleid rond zeer besmettelijke dierziekten als varkenspest, MKZ en vogelgriep (aviaire influenza, AI). Bij die dierziekten zien we vrij snel dat er wat aan de hand is, maar dat is niet per se een gegeven met AMR's. Bovendien is er het risico dat ze zich snel verspreiden en overspringen op mensen aanwezig.

<sup>30</sup> <https://www.clo.nl/indicatoren/nl056501-antibioticagebruik-in-de-veehouderij> (geraadpleegd februari 2019).

<sup>31</sup> In 2016 kreeg Nederland de 17 miljoen inwoner/ster en had dus gemiddeld 504 mensen per vierkante kilometer. 'De gemeente met de hoogste bevolkingsdichtheid is Den Haag. Daar woonden op 1 januari van dit jaar 6.344 inwoners per vierkante kilometer. De gemeenten Leiden, Haarlem en Amsterdam hebben ook een bevolkingsdichtheid van meer dan 5 duizend mensen per vierkante kilometer. De twaalf gemeenten met de hoogste bevolkingsdichtheid liggen allemaal in de Randstad'. Amsterdam kreeg tussen 2001 en 2016 100.000 inwoners erbij. (<https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2016/12/nederland-telt-17-miljoen-inwoners>, geraadpleegd februari 2019).

---

## Reductie van het gebruik: voorkomen is beter dan genezen

Zoals eerder gemeld is er sinds 2009 een forse afname van het gebruik van antibiotica in de veehouderij in gang gezet. In dat jaar hebben de dierlijke sectoren een afspraak met de overheid gemaakt om het antibioticagebruik in 2013 met de helft gereduceerd te hebben werd al in 2012 bereikt. Echter de reductie van 70% ten opzichte van de referentiejaar is nog niet bereikt. Momenteel meldt de Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa) dat de totale reductie (op basis van de geregistreerde verkoopcijfers) ten opzichte van 2009 uitkomt op 63,8% (SDa, 2019).

Hoe ver kan deze reductie gaan? Momenteel is het tempo van de reductie van antibioticagebruik minder hoog dan aan het begin van het beleid. Het laaghangende fruit is nu wel geplukt. Verdere reductie vergt veelal ingrijpendere aanpassingen in management, klimaat en/of huisvesting.

Waarschijnlijk zijn strategieën die het humane en dierlijke antibioticagebruik terug dringen uiteindelijk wel effectiever dan bijvoorbeeld mestverwerking in het voorkomen van de verspreiding van antibioticaresistentie in het milieu (Schmitt et al., 2018, zie ook Kurenbach et al., 2018; Umweltbundesamt, 2018).

Mocht het voorkomen in absolute termen niet lukken om het gebruik terug te dringen, dan kan de overheid denken aan zone's waar wel/geen mest uitgereden mag worden. Het Duitse Milieuagentschap stelt voor bijvoorbeeld om geen drijfmest uit te rijden of rioolslib aan te wenden op locaties waar hoge concentraties zink en koper in de bodem aanwezig zijn om het ontstaan van AMR te voorkomen (Umweltbundesamt, 2018).

Verdere impulsen zouden bijvoorbeeld uit de markt kunnen komen. Bijvoorbeeld door meer te (laten) betalen voor antibioticavrij geproduceerd vlees. Zoiets doet het keteninitiatief Keten Duurzaam Varkensvlees (KDV) sinds 2017 met een 'antibioticavrij leven garantie' op hun varkensvlees: 'Dat is vlees afkomstig van dieren die hun hele leven gegarandeerd nooit behandeld zijn met enige vorm van antibiotica.'<sup>32</sup> Opname van geen of laag antibioticum-gebruik in het Beter leven keurmerk zou een andere impuls kunnen geven.

De akkerbouw zou bij voorkeur mest moeten aanwenden die arm aan of vrij van bestrijdingsmiddelen en AM-middelen (en daarmee van AM-residuen) is, zoals dat de praktijk is bij de biologische sector. Een dergelijke trend is bijvoorbeeld al te zien bij de conserven-fabrikant Bonduelle, die claimt dat ze een 'agro-ecologische' ontwikkeling wil inslaan waarin onder andere minder tot geen ruimte is voor chemische middelen (ook via de mest).

Circulariteit verandert de perceptie van de relatie tussen de maatschappij, dieren, micro-organismen en ecosystemen. De transitie naar een circulaire veehouderij/economie/maatschappij vereist een culturele verandering ten aanzien van bijvoorbeeld onze perceptie van en omgaan met afval(mest) en stelt ons voor nieuwe vragen rond ons ('magic bullet'<sup>33</sup>) geneesmiddelengebruik. Het is alsof we denken dat het mogelijk zou zijn om specifieke microben te doden zonder andere effecten op het menselijke lichaam of het milieu te veroorzaken.

## 4.5 Governance-arrangementen

Governance betreft de beheersing van een specifieke beleidsdomein van algemeen belang, zoals het milieu, infrastructuur, of gezondheidszorg (Kooiman, 2003; Arnouts et al., 2012). De beheersing van deze beleidsdomeinen wordt steeds vaker uitgevoerd door gouvernementele en niet-gouvernementele organisaties (Arts et al., 2006). Een governance-arrangement is een specifieke manier waarop het beleid rondom een bepaald domein (bijvoorbeeld AMR) is georganiseerd, en welke actoren en coalities van actoren met dat beleidsdomein te maken hebben of daarin actief zijn. Meestal is er ook een kennisbasis die vorm geeft en wordt gevormd door de meningen en acties (discourse) van deze stakeholders (ibid.). Er zijn nieuwe governance-arrangementen nodig om de transitie naar de

---

<sup>32</sup> <https://duurzaamvarkensvlees.nl/2017/mobile-nl.html> (geraadpleegd december 2018).

<sup>33</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/Magic\\_bullet\\_\(medicine\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Magic_bullet_(medicine)) (geraadpleegd januari 2019).



---

circulaire economie te faciliteren. Vanwege het multi-level karakter van circulariteit wordt dit een dynamisch proces waar mogelijk sommige dimensies van circulariteit worden geïnstitutionaliseerd (bijvoorbeeld ten aanzien van grond- en reststromen) en daardoor op hun beurt praktijken en gedrag zullen beïnvloeden.

Het traditionele concept van natiestaat en beleid dat zich beperkt tot een enkel beleidsniveau is achterhaald (Hajer, 2003; Arts et al., 2006). Beleid, zoals een 'strengere' beleid rondom AM-middelen gebruik, op zichzelf heeft ook weinig impact als dat niet breder maatschappelijk geaccepteerd en gedragen wordt. Nieuwe governance-arrangementen zullen worden ontwikkeld rondom AMR om dit belangrijk beleidsdomein te reguleren, om de kennisbasis te ontwikkelen, keuzes en prioriteiten te definiëren, en (veehouderij)praktijken vorm te geven.

De kringloop landbouw dwingt ons om de beleids-scope ten aanzien van AMR en residuen te verbreden. Daarbij worden stakeholders ook 'gedwongen' om hun verantwoordelijkheid te verbreden. Bijvoorbeeld toelatingscommissies en de controle-instanties evenals dierenartsen en veehouders/sters zouden ook rekening kunnen/moeten houden met de gevolgen van genees- en andere middelen op ecosystemen (Scheffczyk et al., 2015). Hiervoor een kennis-basis zou ontwikkeld moeten worden op basis van ecotoxicologische studies om deze middelen qua risico's te rangschikken (Lahr et al., 2017; Berendsen et al., 2018).

AMR en AM-residuen worden gezien als een belangrijk onderwerp voor de verduurzaming van de Nederlandse veehouderij. Een eigenschap van deze governance-arrangementen is dat er kennis en expertise uit uiteenlopende domeinen (beleid, bodem, farma, chemie, veehouderij, biologie, ecologie, economie, sociologie) samen worden gebracht tegelijkertijd met preventie, monitoring, controle en inspectie mechanismen en structuren.

## 4.6 Transitie-perspectief kringlooplandbouw

In de kringlooplandbouw ontstaan nieuwe risico's rondom AMR, maar deze transitie biedt ook kansen om daar op een betere manier mee om te gaan, met name vanuit de invalshoek van kwaliteit. Immers, als we onze economie werkelijk inrichten op het zo effectief mogelijk benutten en benutbaar houden van grondstoffen en reststromen, dan zal er een grotere nadruk komen te liggen op de kwaliteit daarvan, en hoe die vast te stellen en te waarborgen. Dit kan bijvoorbeeld een positieve impuls geven aan het sturen op de samenstelling en kwaliteit van mest en mestproducten.

Het ligt voor de hand om technische maatregelen en monitoringsprocedures beschikbaar te maken om AMR snel te kunnen detecteren en verspreiding te voorkomen (hygiëniseren, controleren, registreren, etc.) evenals protocollen voor bestrijding om bij een uitbraak. Een dergelijke benadering van beheersing en stapeling van regelgeving is al langer praktijk in de mestmarkt. Die benadering heeft echter als schaduwzijde onder andere oplopende kosten en blijkt daardoor uiteindelijk nog meer mogelijkheden te genereren om te verdienen aan fraude. Het is de vraag of het verstandig is om in de transitie naar een circulaire economie de risico's uitsluitend via deze beheersing-benadering te beperken, vanwege de toenemende complexiteit. Indien we circulariteit (mede) opvatten als een transitie naar sturen op kwaliteit van de stromen, dan kunnen ook de issues met betrekking tot AM-middelen en AM-resistentie vanuit een positiever perspectief worden benaderd.

Een bijzonder voorbeeld daarvan is het melkveebedrijf De Groote Voort en de bijbehorende kaasmakerij Remeker. Remeker claimt zelf al sinds 2004 in het geheel geen antibiotica te gebruiken,<sup>34</sup> onder andere vanwege een sterke focus op bodemgezondheid en het in stand houden van de specifieke lokale microflora. Antibiotica-resten in de mest (maar ook residuen van ontwormingsmiddelen) zouden daar tegenin werken. Dat strikte afzien van antibiotica kan onder andere als consequentie hebben dat deze bedrijven soms kalveren zouden moeten laten sterven, die met antibiotica gered hadden kunnen worden.

---

<sup>34</sup> <https://www.remeker.nl/jersey-koeien/> (geraadpleegd maart 2019).

---

Zoals eerder vermeld heeft De Keten Duurzaam Varkensvlees (KDV) waaronder meer dan 300 ondernem(st)ers zijn verenigd sinds 2017 een 'antibioticavrij leven garantie' keurmerk geïmplementeerd voor vleesvarkens. Boeren binnen de KDV stellen meestal strengere eisen aan stallen en management dan in de gangbare varkenshouderij. Een goed stalklimaat en management van dieren zijn breed geaccepteerd als maatregelen die de diergezondheid en daarmee ook de productiviteit van dieren bevorderen, en zijn dus ook essentieel zijn voor de transitie naar een (relatief) 'antibiotica-vrij' veehouderij.

Naast de beheersing-benadering zijn er andere sturingsparameters relevant om de transitie te helpen. Het gaat ook breder dan goede zorg voor dieren, het is ook gerelateerd aan omgaan met insecten (bestrijdingsmiddelen) en het bodemleven, en daarmee ook aan de oorsprong en kwaliteit van mest, stro, etc. die op de grasland of akkerbouw wordt gebruikt.

Daarbij is het denkbaar dat beleid ook kan sturen op bodemkwaliteit en bodemvruchtbaarheid in alle zijn facetten (organische stoffen, structuur, samenstelling, etc.), en niet alleen op het voorkomen dat toxische en vervuilende stoffen in de bodem. Hiervoor is meer kennis nodig over de korte en lange termijneffecten van (slechtere of betere) bodemkwaliteit op het productieve vermogen van bodems. Ook in relatie tot de productie van voer voor vee en uiteraard ook in relatie tot AM-middelen en AMR.

---

## 5 Kennis- en beleidsagenda

*'In order to protect antibiotics, which are a real treasure, we should list them as Unesco World Heritage!'* (Carlet & Upham, 2018).

Deze quote is interessant omdat het bij antimicrobiële middelen natuurlijk niet alleen over de risico's van het ontstaan van resistentie moet gaan maar ook over de waarde van deze en andere geneesmiddelen. Antimicrobiële middelen zijn, zeker in het recente verleden, op een 'automatische' wijze, en volgens de huidige inzichten voor 'verkeerde' doeleinden gebruikt, zoals preventief gebruik en zelfs als groeibevorderaar voor vee.

Momenteel wordt het gebruik van antimicrobiële middelen in de Nederlandse veehouderij gemonitord. Ook wordt veel onderzoek uitgevoerd rondom AM-resistentie. Hierover is er een duidelijk beleid dat samen met de concrete afspraken en praktijken van de veehouderijsectoren en andere betrokken actoren het mogelijk heeft gemaakt dat het gebruik van antibiotica die voor mensen belangrijk zijn aanzienlijk is gereduceerd binnen de veehouderij. Daarbij worden momenteel ook nieuwe vraagstukken geadresseerd, zoals de gevolgen van AM-middelen en resistentie in de keten veehouderij-mest-milieu. Deze activiteiten wijzen op een bewust omgaan, ook in de humane gezondheidszorg, met AMR. Dit wordt al zichtbaar in de informatie die recent is gepubliceerd rondom de infecties en doden van AMR in de EU. Ongeveer 33.000 mensen overleden in de EU in 2015 als gevolg van een infectie met een antibioticaresistente bacterie (Cassini et al., 2018) en een ferm internationaal beleid is vereist om dit niet te laten oplopen (O'Neill, 2016; MacFadden et al., 2018).

Nederland scoort daarin relatief goed, in het bijzonder als we kijken naar de relatief grote veestapel en kleine maar dichtbevolkte humane populatie. Daarbij is ook de relatief goede gezondheidszorg belangrijk. Het globale karakter en de nog steeds groeiende resistentie en infectiegevallen verbonden aan AM-middelen maken dit echter een belangrijk onderwerp om hoog op de onderzoeks- en beleidsagenda's te houden.

Op basis van deze studie naar AM-residuen en resistentie denken we dat de kennisagenda van de nabije toekomst de volgende vraagstukken zou kunnen adresseren.

- Ondersteun initiatieven die het gebruik van AM-middelen in de veehouderij omlaag kunnen brengen. Waaronder: handhaving van wet- en regelgeving met betrekking tot gebruik van AM-middelen. Ontwikkeling van condities voor een gezonde veehouderij om gezonde dieren te houden, waaronder stalsystemen, klimaat en management aangepast aan de behoeften van de dieren.
- Deze initiatieven kunnen gelinkt aan en versterkt worden door ze aan verdienmodellen te linken, zoals antibioticavrije dierlijke producten (vlees, kaas, mest, etc.). Het idee is daarbij dat de waardering van grondstoffen en reststromen (waaronder mest) in een circulaire economie andere economische principes vereist. Een van de complicaties hiervan is dat de tijdshorizon verschilt. Nu geldt de economische waarde op de korte termijn, en niet de lange termijn, terwijl zaken als het benutbaar houden van grondstoffen en reststromen, en het in stand houden van de bodemkwaliteit terugverdieneffecten hebben die veel langer duren om gerealiseerd te worden én meer gedistribueerd zijn over partijen.
- AMR-bacteriën zijn mobiel (zie paragraaf 4.1). Hoewel het aantal doden door AMR in Nederland beperkt is, blijft het aantal infecties stijgen (Cassini et al. 2018). Veehouders hebben meer kans dan andere bevolkingsgroepen in Nederland om besmet te worden (Mevius et al., 2018). De traditionele routes van besmetting moeten verder in kaart gebracht worden en gemonitord.

- Daarbij zijn er nieuwe routes die de aandacht van onderzoekers hebben gekregen. Namelijk via mest/urine uit de veehouderij bereiken residuen (Lahr et al., 2018) en resistentie het milieu en kunnen via die weg de voedselketen binnenkomen. Dat kan bijvoorbeeld via verse groenten en fruit (Van Overbeek et al., 2014). Ook is recent aangetoond dat residuen van antimicrobiële middelen zich ophopen in bodems en ook op tomaten die zijn geïrrigeerd met afvalwater (Christou et al., 2017; Umweltbundesamt, 2018). Kennis over deze routes staat in de kinderschoenen en zou uitgebreid bestudeerd en gemonitord (en uiteindelijk gereguleerd) moeten worden.
- Belangrijke aspecten ten aanzien van de mobiliteit zijn persistentie/afbreekbaarheid en oplosbaarheid van AM-middelen en resistentie. En dit niet alleen binnen het dier (residuen die uitgescheiden worden of resistentie doorgegeven), maar ook in de mest en in de bodem en het water. Berendsen et al. (2018) hebben de persistentie van antibioticaresiduen in mest al initieel in kaart gebracht en Lahr et al. (2018) de persistentie van diergeneesmiddelen in de bodem. Verder systematisch onderzoek rondom deze aspecten kan helpen om criteria te ontwikkelen en diergeneesmiddelen te selecteren die vollediger en sneller uit de keten veehouderij-mest-bodem/water-mens kunnen verwijderen.
- Het is niet alleen nodig om te begrijpen hoe mobiel residuen van AM-middelen en resistentie zijn, maar het is ook belangrijk om de rol die de bodem speelt te begrijpen. Er is nog weinig bekend over de microbiële samenstelling en samenhang (het microbioom) in de bodem. Daardoor is het moeilijk om in te gaan op de mogelijk interacties, of het reinigend vermogen van de (verschillende typen) bodem ten aanzien van AM-middelen en resistentie. Onderzoek naar het reinigend vermogen van verschillende typen bodems zou het omgaan met AMR en residuen van diergeneesmiddelen kunnen faciliteren.
- Het concept van rwzi's en gerelateerde technieken en principes die momenteel worden toegepast voor de zuivering van afvalwater bij mensen kunnen in de toekomst ook helpen om de dunne fractie en het afvalwater van de veehouderij te zuiveren. Dit vereist uiteraard praktische en kostbare aanpassingen in veehouderijbedrijven, die afgewogen moeten worden tegen het gewenste niveau van zuivering (Van Nieuwenhuijzen et al., 2017).
- Mestverwerkingstechnieken kunnen helpen om de mobiliteit van AM-residuen en resistentie te beperken (Hoeksma et al., 2016; Van Epps & Blaney, 2016). Hier is echter ook meer systematisch onderzoek wenselijk om te kijken wat de doeltreffendheid hiervan is.
- Mestverwerkingstechnieken worden momenteel gepromoot vanuit kringen van beleidsmakers, onderzoekers, adviseurs en belangenbehartigingsorganisaties van boeren voor andere doeleinden, waaronder het mestoverschot na een hygiëniseringsproces voor de export te verwerken. Ook worden technische maatregelen ontwikkeld en gepromoot om de emissies van broeikasgassen uit de veehouderij te reduceren. AMR en AM-residuen spelen in deze belangrijke processen geen rol. Momenteel is een kans om belangrijke functies zoals broeikasgassen emissiereductie, AMR afbreking gekoppeld kunnen worden. Dat wil zeggen dat er kennis moet worden opgedaan, niet alleen om de potentie van een mestverwerkingstechniek om methaan of ammoniak emissies te reduceren maar ook om AMR en AM-residuen te neutraliseren.
- Om maatregelen te kunnen implementeren die efficiënt zijn voor de verwijdering van residuen van AM-middelen en AMR moet het duidelijk zijn welke middelen worden gebruikt. Voorlichting vanuit de overheid, kennisinstellingen, farmaceutische industrie en ketenorganisaties ten aanzien van AM-middelen en transparantie vanuit de fabrikanten, dierartsen en veehouders ten aanzien van het werkelijk gebruik zijn twee belangrijke factoren om een goede kennisbasis te ontwikkelen.
- Er is bekend dat diergeneesmiddelen een effect in het milieu kunnen hebben. In Nederland ongeveer 2000 actieve ingrediënten worden gebruikt in humane geneesmiddelen en iets minder dan 900 in diergeneesmiddelen (Lahr et al. 2019). Het RIVM meldt dat maar ook: `er

---

is echter geen onderzoek gedaan naar de daadwerkelijke effecten van normoverschrijdende blootstelling aan geneesmiddelen op ecosystemen in het veld' (Moermond et al., 2016). De farmaceutische industrie en overheidsorganisaties hebben hier een belangrijk rol om kennis te delen en de specifieke effecten in kaart te brengen en de kaders voor het weten/normen en praktijken te ontwikkelen.

- Klimaatverandering beïnvloedt het leven op aarde en zo de gevolgen voor de toename van AM-resistentie. Zo is de temperatuurstijging in direct verband gebracht met de AMR-toename (MacFadden et al., 2018). Daarbovenop kunnen droge jaren met lage rivierafvoeren tot hogere concentraties van geneesmiddelen in het oppervlaktewater leiden (Moermond et al., 2016).  
Om te zorgen dat we het zogenoemde 'post-antibiotic era' nooit bereiken moet deze relatie verder onderzocht worden. Niet alleen fundamentele vragen over hoe deze relatie precies werkt moeten beantwoord worden, maar op basis van deze huidige kennis moeten we nu al zo snel mogelijk mitigatie maatregelen tegen klimaatverandering implementeren en maatregelen t.o.v. AM-residuen en resistentie zo snel mogelijk definiëren en implementeren.
- De Nederlandse bevolking is mobiel. Reizen naar het buitenland zijn een belangrijke bron van infectie. Deze en andere mogelijke besmettingsroutes zouden gemonitord moeten worden. Drastische strategieën zoals een besmettingscheck op Schiphol na een bezoek aan het buitenland en vooral aan bepaalde gebieden of tijdens uitbraken van een infectieziekte zijn in de toekomst denkbaar.  
Daarbovenop zijn aspecten zoals transparantie en vertrouwen in de internationale relaties essentieel om grip op AMR te kunnen krijgen. Het minimaliseren van het gebruik en het verbieden van het preventieve gebruik van antibiotica of het gebruik als groeibevorderaar werkt niet zonder internationale afspraken en praktijken. De Wereldgezondheidsorganisatie vindt dan ook dat er een belangrijke en globale kennisleemte bestaat rondom het surveilleren van, en delen van data over AMR (WHO, 2014).
- Het concept van circulariteit leert ons dat middelen die in de veehouderij gebruikt worden niet zomaar verdwijnen, maar opduiken op plekken waar ze niet per se gewenst zijn, maar wel werking hebben. Geneesmiddelen zijn een goede illustratie hiervan. Van de antibiotica die in de veehouderij worden gebruikt, wordt tussen de 30 tot 90% opgenomen door de darmen van het dier en uitgescheiden (Sarmah et al., 2006). Recent onderzoek waarschuwt voor de ophoping van antibiotica in bodems die met behandeld afvalwater zijn geïrrigeerd (Umweltbundesamt, 2018). Vervolgens kunnen bestrijdingsmiddelen (Kurenbach et al., 2018) en zware metalen (Umweltbundesamt, 2018) in de bodem het proces van resistentievorming versnellen. Bovendien kunnen resistente genen ook horizontaal worden uitgewisseld tussen verschillende micro-organismen. Actieve residuen van antibiotica kunnen weer in de voedselketen ingebracht worden (Christou et al., 2017). De gewenste versterking van de kringlooplandbouw kan betekenen dat ook deze vorm van circulariteit wordt versterkt. Het is daarom van belang om deze verder in kaart te brengen en aangrijpingspunten te identificeren om die kringloop nu juist te doorbreken.
- Mest is momenteel vooral een kostenpost voor veel veehoud(st)ers in plaats van een product met waarde. De verwachting is echter dat dit in de kringlooplandbouw verandert en er meer en verschillende typen mest en stoffen hieruit voor verschillende doeleinden gebruikt zullen gaan worden. Om dat mogelijk te maken is er nader onderzoek gewenst naar de relatie tussen de microbiële samenstelling van mest met factoren als type voer, ras en managementsysteem, en het verband met de aan of afwezigheid van residuen van AM-middelen en AMR. En zouden certificeringssystemen ontwikkeld moeten worden.
- Voordat menselijke mest wordt benut voor agrarische aanwending als meststof moet het duidelijk zijn dat het voldoende vrij is van AM-residuen en resistentie of kan worden gemaakt.
- Een circulaire veehouderij vereist nieuwe (internationale) governance arrangementen. AM-resistentie is niet zichtbaar zoals infectieziekten zichtbaar zijn. Daarom zijn verantwoorde

---

praktijken en verantwoordelijkheidsbesef voor de eventuele effecten buiten de directe systeemgrenzen van een bedrijf of praktijk essentieel. De farmaceutische industrie zou meer gegevens over de milieutechnische eigenschappen van diergeneesmiddelen moeten genereren en/of openbaar maken. Toelatings- en controlerende instanties zullen gezamenlijk met mensen die de middelen gebruiken alerter moeten worden op AM-residuen en resistentie in de veehouderijketen en de ecosystemen.

- Strategieën die het gebruik van antimicrobiële middelen (bij mensen en) in de veehouderij terug kunnen dringen moeten prioriteit hebben. Managementaspecten (fokkerij, stalsystemen, voer, etc.) die diergezondheid bevorderen moeten prioriteit krijgen. Naast deskundigheidsbevordering en verdere vergroting van het vakmanschap in de veehouderij, kan het ook helpen als er verdienmodellen ontwikkeld worden, waarin de afwezigheid van AMR en residuen van AM-middelen onderdeel is van de waarde creatie, bijvoorbeeld in de vorm van antibioticavrije keten, dieren en producten. De overheid kan hierin een belangrijke faciliterende rol spelen. Bouw voort op het Convenant Antibioticaresistentie Dierhouderij, en breid dit uit naar andere domeinen zoals AM-residuen en resistentie in mest en bodem. Verbreed het aanpak met maatregelen gericht op verbetering management (training) en huisvesting (via fiscale regelingen en subsidies), zelf-monitoring van AM-resistentie door boeren met eenvoudige kits (in combinatie met bewustwording) te voorzien, ketenafspraken over toegestane levels in producten...kortom versterkt de coproductie van kennis en praktijken evenals de rol van de overheid als toezichthouder en facilitator.

---

# Dankwoord

Graag willen we de volgende experts bedanken voor het delen van hun kennis. N. (Nico) Verdoes en F.E. (Fridtjof) de Buissonje, Wageningen Livestock Research. B.J.A. (Bjorn) Berendsen, Wageningen Food Safety Research. D.J. (Dik) Mevius en K.T. (Kees) Veldman, Wageningen Bioveterinary Research. J. (Joeke) Postma, L.S. (Leo) van Overbeek en E.H. (Els) Nijhuis, Wageningen Plant Research. J.G.M. (Anja) Derksen, AD eco advies. I. (Imke) Leenen, H2Oké Water & Gezondheid Advies. J.M.J. (Annemarie) Rebel, Wageningen Livestock Research.

---

# Literatuur

- Arnouts, R., Van der Zouwen, M., & Arts, B. (2012). Analysing governance modes and shifts — Governance arrangements in Dutch nature policy. *Forest Policy and Economics*, *16*, 43-50. doi: 10.1016/j.forpol.2011.04.001.
- Arts, B., Leroy, P., & Van Tatenhove, J. (2006). Political Modernisation and Policy Arrangements: A Framework for Understanding Environmental Policy Change. *Public Organiz Rev*, *6*, 93–106. doi: 10.1007/s11115-006-0001-4.
- Berendsen, B., Lahr, J., Nibbeling, C., Jansen, L. J. M., I.E.A., B., Wipfler, E. L., & van de Schans, M. G. M. (2018). The persistence of a broad range of antibiotics during calve, pig and broiler manure storage. *Chemosphere*, *204*, 267-276. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.04.042.
- Bijleveld, H. (2017). Kwart kippenvlees in supermarkt bevat resistente bacteriën. *Boerderij*, 31 aug 2017.
- Blaak, H., Schilperoort, R., & Schmitt, H. (2018). Rol van afvalwater bij verspreiding van antibioticaresistentie: ESBL-producerende *Escherichia coli* en ampicillineresistente *Enterococcus faecium* in oppervlaktewater: Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer, STOWA, Stichting RIONED. Rapportnummer 2018-11.
- Bongiorno, G., Postma, J., Bünemann, E. K., Brussaard, L., De Goede, R. G. M., Mäder, P., Tamm, L., Thuerig, B. (2019). Soil suppressiveness to *Pythium ultimum* in ten European long-term field experiments and its relation with soil parameters. *Soil Biology and Biochemistry*, *133*(June 2019), 174-187. doi: 10.1016/j.soilbio.2019.03.012.
- Carlet, J., & Upham, G. (2018). In order to protect antibiotics, which are a real treasure, we should list them as Unesco World Heritage!. *AMR Control 2018: Overcoming global antimicrobial resistance*, 24-25.
- Cassini, A., Diaz Högberg, L., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Skov Simonsen, G., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Cravo Oliveira, T., Struelens, M.J., & Monnet, D. L. (2018). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- Christou, A., Karaolia, P., Hapeshi, E., & Fatta-Kassinos, D. (2017). Longterm wastewater irrigation of vegetables in real agricultural systems: concentration of pharmaceuticals in soil, uptake and bioaccumulation in tomato fruits and human health risk assessment. *Water Research*, *109*, 24-34. doi: 10.1016/j.watres.2016.11.033.
- Commissie Deskundigen Meststoffenwet (2015). Nut en risico's van covergisting *Syntheserapport. Wettelijke Onderzoekstaken Natuur & Milieu*. Wageningen, WOt-technical report 32.
- Corbin, J., & Strauss, A. (1990). Grounded Theory Research: Procedures, Canons, and Evaluative Criteria. *Qualitative Sociology*, *13*(1), 3-21. doi: 10.1007/BF00988593.
- Dal Pozzo, f., Callens, B., & Dewulf, J. (2018). Het risico op overdracht van antibioticaresistentie op basis van dieren en voeding van dierlijke oorsprong. *nos info*, *XXII*.
- Derksen, J. G. M., Moermond, C. T. A., & Bodar, C. W. M. (2015). Recycling of waste streams containing human and veterinary pharmaceuticals: An overview of technological developments and possible consequences for pharmaceutical releases into the environment: National Institute for Public Health and the Environment, RIVM Letter report 2015-0174.
- Dufour, A., Bartram, J., Bos, R., & Gannon, V. (Eds.). (2012). *Animal waste, water quality and human health*. London, UK: IWA Publishing.
- Floate, K. D., Düring, R.-A., Hanafi, J., Jud, P., Lahr, J., Lumaret, J.-P., Scheffczyk, A., Tixier, T., Wohde, M., Römbke, J., Sautot, L. & Blanckenhorn, W. U. (2016). Validation of a standard field test method in four countries to assess the toxicity of residues in dung of cattle treated with veterinary medical products. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *35*(8), 1934–1946. doi: 10.1002/etc.3154.
- Hagenaars, T., Hoeksma, P., De Roda Husman, A.M., Swart, A. & Wouters, I. (2017). Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (aanvullende studies): Analyse van gezondheidseffecten, risicofactoren



- en uitstoot van bio-aerosolen. Bilthoven, Nederland: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. RIVM Rapport 2017-0062.
- Hajer, M. (2003). Policy without polity? Policy analysis and the institutional void. *Policy Sciences*, 36, 175-195.
- Hermans, T., Jeurissen, L., Hackert, V., & Hoebe, C. (2014). Land-Applied Goat Manure as a Source of Human Q-Fever in the Netherlands, 2006–2010. *PLoS ONE*, 9, e96607. doi: 10.1371/journal.pone.0096607.
- Hoeksma, P., Rutjes, S., Aarnink, A., Blaak, H., & De Buissonjé, F. (2016). Overleving van pathogenen bij mestverwerking: H2O online.
- Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., S., R., Karkey, A., Guerin, P., & Viddock, L. J. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 387(10014), 176-187. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00473-0.
- Hopman, J., Meijer, C., Kenters, N., Coolen, J. P. M., Ghamati, M. R., Mehtar, S., van Crevel, R., Morshuis, W.J., Verhagen, T. M., van den Heuvel, M.M., Voss, A., & Wertheim, H. F. L. (2019). Risk Assessment After a Severe Hospital-Acquired Infection Associated With Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *JAMA Netw Open*, 2(2), e187665. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7665.
- Huijbers, P. M., Blaak, H., de Jong, M. C., Graat, E. A., Vandenbroucke-Grauls, C. M., & de Roda Husman, A. M. (2015). Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. *Environmental Science & Technology*, 49(20), 11993-12004. doi: 10.1021/acs.est.5b02566.
- Kolar, B., Holzhauser-Alberti, M., Rubio Montejano, C., & Schefferlie, J. (2014). CVMP assessment report under Article 30(3) of Regulation (EC) No 726/2004. On the risk to vultures and other necrophagous bird populations in the European Union in connection with the use of veterinary medicinal products containing the substance diclofenac. London: European Medicines Agency. EMA/CVMP/721170/2014.
- Kooiman, J. (2003). *Governing as Governance*. London: Sage Publications.
- Kurenbach, B., Hill, A. M., Godsoe, W., Van Hamelsveld, S., & Heinemann, J. A. (2018). Agrichemicals and antibiotics in combination increase antibiotic resistance evolution. *PeerJ*, 6:e5801. doi: 10.7717/peerj.5801.
- Lahr, J., Derksen, A., Wipfler, L., van de Schans, M., Berendsen, B., Blokland, M., Dimmers, W., Bolhuis, P., Smidt, R. (2018). Diergeneesmiddelen & hormonen in het milieu door de toediening van drijfmest: Een verkennende studie in de Provincie Gelderland naar antibiotica, antiparasitaire middelen, coccidiostatica en natuurlijke hormonen in mest, (water)bodem, grondwater en oppervlaktewater. Wageningen: Wageningen Environmental Research. Wageningen, Wageningen Environmental Research, Rapport 2898.
- Lahr, J., Moermond, C., Montforts, M., Derksen, A., Bondt, N., Puister-Jansen, L., De Koeijer, T., & Hoekstra, P. (2019). Diergeneesmiddelen in het milieu: Een synthese van de huidige kennis: Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer. STOWA 2019-26
- Lahr, J., Ter Laak, T., & Derksen, A. (2014). Screening van hot spots van nieuwe verontreinigingen: Een pilot studie in de bodem, het grondwater en het oppervlaktewater. Wageningen: Alterra Wageningen UR (University & Research Centre). Alterra-rapport 2538.
- Lahr, J., Van Kats, R., & Crum, S. (2007). Ontwormingsmiddelen in de natuur. *Vakblad Natuur Bos Landschap*, Februari 2007, 23-24.
- Lahr, J., Van Kats, R., Van der Hout, A., Lammerstma, D., Van der Werf, B., Zweers, H., & Siepel, A. (2011). Ecologische effecten van het ontwormingsmiddel ivermectine. *Vakblad Natuur Bos Landschap*, December 2011, 28-31.
- Lahr, J., Wipfler, E. L., Bondt, N., De Koeijer, T., Berendsen, B., Hoeksma, P., van Overbeek, L., & Mevius, D. J. (2017). Aanzet tot milieuprioritering van diergeneesmiddelen uit dierlijke mest. *Water Matters*, december 2017, 8 - 11.
- LNV. (2018). Landbouw, natuur en voedsel: waardevol en verbonden. Nederland als koploper in kringlooplandbouw. Den Haag: Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.
- MacFadden, D. R., McGough, S. F., Fisman, D., Santillana, M., & Brownstein, J. S. (2018). Antibiotic resistance increases with local temperature. *Nature Climate Change*, 8(June 2018), 510–514. doi: 10.1038/s41558-018-0161-6.

- 
- MARAN. (2018). Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2017. Lelystad, The Netherlands: Wageningen Bioveterinary Research, NVWA, RIVM, SDA.
- Maron, D. F., Smith, T. J. S., & Nachman, K. E. (2013). Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Globalization and Health*, 9(48). doi: 10.1186/1744-8603-9-48.
- Marquardt, R., & Suzhen, L. (2018). Antimicrobial resistance in livestock: advances and alternatives to antibiotics. *Animal Frontiers*, 8(2), 30–37. doi: 10.1093/af/vfy001.
- Mevius, D. J., Heederik, D., & Van Duijkeren, E. (2018). ESBL-Attributieanalyse: Op zoek naar de bronnen van antibioticaresistentie bij de mens: 1HEALTH 4FOOD.
- Moermond, C., Smit, E., Van Leerdam, R., Aa, V. d., & Montforts, M. (2016). Geneesmiddelen en waterkwaliteit: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM Briefrapport 2016-0111.
- Mommer, L., Cotton, A. T. E., Raaijmakers, J. M., Termorshuizen, A. J., Van Ruijven, J., Hendriks, M., van Rijssel, S.Q., van de Mortel, J.E., van der Paauw, J.W., Schijlen, E.G.W.M., Smit-Tiekstra, A.E., Bendse, F., de Kroon, H., & Dumbrell, A. J. (2018). Lost in diversity: the interactions between soil-borne fungi, biodiversity and plant productivity. *New Phytologist*, 218(2), 542–553. doi: 10.1111/nph.15036.
- Nathan, C., & Cars, O. (2014). Antibiotic resistance—problems, progress, and prospects. *The New England Journal of Medicine*, 371(19), 1761–1763. doi: 10.1056/NEJMp1408040.
- O’Neill, J. (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations: HM Government and Wellcome Trust.
- Oomen, A. J. M. M., Roest, H. I. J., & van Steenberghe, J. E. (2010). Q-koorts in Nederland van 2007 tot heden. *Infectieziekten Bulletin*, 9, 311–313.
- Paltansing, S., Vlot, J. A., Kraakman, M. E. M., Mesman, R., Bruijning, M. L., Bernards, A. T., Visser, L.G., Veldkamp, K. E. (2013). Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1206–1213. doi: 10.3201/eid1908.130257.
- Puente-Rodríguez, D., & Groenestein, C. M. (2019). Duurzaamheids-ethische toetsing van methaan reducerende technische maatregelen: Evaluatie van technische maatregelen ten aanzien van de integrale verduurzaming van de veehouderij. Wageningen: Wageningen Livestock Research. Rapport 1178.
- Qiao, M., Ying, G.-G., Singer, A. C., & Zhu, Y.-G. (2018). Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environment International*, 110, 160–172. doi: 10.1016/j.envint.2017.10.016
- Ritz, C. W., & Worley, J. W. (2015). Poultry Mortality Composting Management Guide. *UGA Cooperative Extension Bulletin*, 1266.
- Rottier, W. C. (2019). *Quantifying the burden of antibiotic resistance in the Netherlands*. (PhD), Utrecht University, Utrecht.
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T., & Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, 65(5), 725–759. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.03.026.
- Scheffczyk, A., Floate, K. D., Blanckenhorn, W. U., Düring, R.-A., Klockner, A., Lahr, J., Lumaret, J.-P., Slamon, R.-A., Tixier, T., Wohde, M. & Römbke, J. (2015). Nontarget effects of ivermectin residues on earthworms and springtails dwelling beneath dung of treated cattle in four countries. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(8), 1959–1969. doi: 10.1002/etc.3306.
- Schefferlie, G. J., & Hekman, P. (2018). Prediction of the residue levels of drugs in eggs, using physicochemical properties and their influence on passive diffusion processes. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(4), 381–387. doi: 10.1111/jvp.12290.
- Schmitt, H., Mennen, M.G. & De Roda Husman, A.M. (2018). Antibioticaresistente bacteriën in afvalwater en mest – workshops over mogelijke beheersmaatregelen: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. RIVM Briefrapport 2018-0115.
- SDa. (2018). Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2017: Trends, benchmarken bedrijven en dierenartsen. Utrecht, Nederland: SDA, Autoriteit Diergeneesmiddelen.
- SDa. (2019). Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2018: Trends, benchmarken bedrijven en dierenartsen. Utrecht: SDA, Autoriteit Diergeneesmiddelen.
- Suijker, P. A. C. (2013). Evaluatierapport covergisting. Evaluatierapport controle gebruik organische reststoffen van Bijlage Aa, onderdelen A t/ F en, in het bijzonder, onderdeel G, van de

- 
- uitvoeringsregeling Meststoffenwet bij covergisting. Utrecht: Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit.
- Swann, M.M., Baxter, K.L., Field H.I. et al. (1969). Report of the joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. London: Her Majesty's Stationary Office.
- TCB. (2014). Advies Evaluatie Covergisting. Den Haag: Technische commissie bodem. TCB A101(2014).
- Tixier, T., Blanckenhorn, W. U., Lahr, J., Floate, K. D., Scheffczyk, A., Düring, R.-A., Wohde, M. Römke, J. & Lumarett, J.-P. (2016). A four-country ring test of nontarget effects of ivermectin residues on the function of coprophilous communities of arthropods in breaking down livestock dung. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(8), 953–1958. doi: 10.1002/etc.3243.
- Umweltbundesamt. (2018). Antibiotics and Antibiotic Resistances in the Environment: Background, Challenges and Options for Action. Dessau-Roßlau, Germany: Umweltbundesamt (German Environment Agency/UBA).
- Van den Brink, R. (2019). Nederland heeft antibioticaresistentie onder controle. NOS: Nederlands Omroep Stichting.
- Van Epps, A., & Blaney, L. (2016). Antibiotic Residues in Animal Waste: Occurrence and Degradation in Conventional Agricultural Waste Management Practices. *Current Pollution Reports*, 2(3), 135–155. doi: 10.1007/s40726-016-0037-1.
- Van Leuken, J.P.G., Hoeksma, P., Nijsten, D.R.E., Schijven, J.F., Schmitt, H., & De Roda Husman, A.M. (2017). Verkenning van de microbiologische risico's van mest voor de gezondheid: Op basis van een systematisch literatuuronderzoek: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. RIVM Rapport 2017-0100.
- Van Nieuwenhuijzen, A., Bloks, B., Essed, A., & De Jong, C. (2017). Verkenning technologische mogelijkheden voor verwijdering van geneesmiddelen uit afvalwater: Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer. STOWA 2017-36.
- Van Os, J., Hoeksma, P., Mevius, D. J., Van Overbeek, L., Van Engelen, E., & Lahr, J. (2018). Pathogenen in dierlijke mest: riskant? *Tijdschrift Milieu*, 2018, 47-52.
- Van Overbeek, L., van Doorn, J., Wichers, J., van Amerongen, A., van Roermund, H., & Willemsen, P. (2014). The arable ecosystem as battleground for emergence of new human pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 5(104). doi: 10.3389/fmicb.2014.00104
- Verhagen, F., & Pieter Ottow, B. (2017). Rapportage meetronde grondwaterkwaliteit provincie Gelderland 2015: Meetronde grondwaterkwaliteit: Royal HaskoningDHV in opdracht van Provincie Gelderland. WATBE6478101100R001F01.
- Vethaak, A. D., Lahr, J., Schrap, S. M., Belfroid, A. C., Rijs, G. B. J., Gerritsen, A., de Boer, J, Bulder, A.S., Grinwis, G.C., Kuiper, R.V., Legler, J., Murk, T.A., Peijnenburg, W. Verhaar, H.J., & De Voogt, P. (2005). An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands. *Chemosphere*, 59, 511–524. doi: 10.1016/j.chemosphere.2004.12.053.
- Vissers, M., Vergouwen, L., & Witteveen, S. (2017). Landelijke hotspotanalyse geneesmiddelen rwzi's. Amersfoort: Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer STOWA 2017-42.
- Wenger, E., McDermott, R., & Snyder, W. M. (2012). *Cultivating Communities of Practice: A Guide to Managing Knowledge*. Boston: Harvard Business School Press.
- WHO. (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance.: World Health Organization.
- Wohde, M., Blanckenhorn, W.U., Floate, K. D., Lahr, J., Lumaret, J.-P., Römbeck, J., Scheffczyk, A, Tixier, T. & Düring, R.-A. (2016). Analysis and dissipation of the antiparasitic agent ivermectin in cattle dung under different field conditions. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(8), 1924–1933. doi: 10.1002/etc.3462.
- Zhang, Q. Q., Ying, G. G., Pan, C. G., Liu, Y. S., & Zhao, J. L. (2015). Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance. *Environ. Sci. Technol*, 49, 6772-6782. doi: 10.1021/acs.est.5b00729.
- Zomer, T., van Duijkeren, E., Wiolders, C., Veenman, C., Hengeveld, P., Van der Hoek, W., de Greeff, S.C., Smit, L.A.M., Heederik, D.J., Yzermans, C.J., Kuijper, E.J., Maassen, C.B.M. (2017). Prevalence and risk factors for colonization of *Clostridium difficile* among adults living near livestock farms in the Netherlands. *Epidemiology and Infection*, 145(13), 2745-2749. doi: 10.1017/S0950268817001753.



To explore  
the potential  
of nature to  
improve the  
quality of life



---

Wageningen Livestock Research Postbus 338  
6700 AH Wageningen  
T 0317 48 39 53  
E [info.livestockresearch@wur.nl](mailto:info.livestockresearch@wur.nl) [www.wur.nl/  
livestock-research](http://www.wur.nl/livestock-research)

Wageningen Livestock Research ontwikkelt kennis voor een zorgvuldige en renderende veehouderij, vertaalt deze naar praktijkgerichte oplossingen en innovaties, en zorgt voor doorstroming van deze kennis. Onze wetenschappelijke kennis op het gebied van veehouderijsystemen en van voeding, genetica, welzijn en milieu-impact van landbouwhuisdieren integreren we, samen met onze klanten, tot veehouderijconcepten voor de 21e eeuw.

De missie van Wageningen University & Research is 'To explore the potential of nature to improve the quality of life'. Binnen Wageningen University & Research bundelen 9 gespecialiseerde onderzoeksinstituten van Stichting Wageningen Research en Wageningen University hun krachten om bij te dragen aan de oplossing van belangrijke vragen in het domein van gezonde voeding en leefomgeving. Met ongeveer 30 vestigingen, 6.500 medewerkers en 10.000 studenten behoort Wageningen University & Research wereldwijd tot de aansprekende kennisinstellingen binnen haar domein. De integrale benadering van de vraagstukken en de samenwerking tussen verschillende disciplines vormen het hart van de unieke Wageningen aanpak.

