



PPS-second half 2018

Goedkeuring penvoerder / consortium	
De jaarrapportage dient te worden besproken met de penvoerder/het consortium. De TKI's nemen graag kennis van evt. opmerkingen over de jaarrapportage.	
De penvoerder heeft namens het consortium de jaarrapportage	<input checked="" type="checkbox"/> V goedgekeurd <input type="checkbox"/> niet goedgekeurd
Evt. opmerkingen over de jaarrapportage:	<p>Opmerkingen van de adviesgroep waren: Goed en duidelijk verslag. Gezien de resultaten van het ESBLAT project ziet de Adviesgroep het belang van dit project nu vooral in de inzichten die het project kan leveren in horizontale en verticale transmissie van ESBL resistentie en de extrapoleerbaarheid van de resultaten die verkregen worden op het gebied van darmgezondheid (competitieve flora). Voortgang is afhankelijk van nog te realiseren financiering.</p> <p>Reactie van de projectgroep: De focus van dit partijen betrokken bij dit project blijft gericht op het controleren van ESBLs en niet op darmgezondheid. Dat vergt een structureel andere aanpak dan hier is gekozen. Gastheer-responsen, analyses van microbiota en effecten van bv supplementen op de interactie daartussen vallen buiten de scope van dit project.</p> <p>ESBLAT heeft in kaart gebracht dat de bijdrage van ESBLs uit dierlijke bronnen aan dragerschap van de mens minder is dan die van de mens zelf. Dat wil niet zeggen dat een interventie niet nodig is zeker nu de overheid zich voorbereidt op een plan van aanpak voor de volgende generatie van AMR die mogelijk in de veehouderij geïntroduceerd wordt, de CPEs. Deze zullen zich op een vergelijkbare manier in dieren gedragen, zodat de gegevens uit het huidige project ook bruikbaar kunnen zijn voor CPE.</p>

Algemene gegevens	
PPS-nummer	AF-14210
Titel	1H4F- Reduction of ESBLs: evaluation of ESBL interventions
Topsector en innovatiethema	Theme 4.B. Sustainable livestock production, prevention of animal disease

Projectleider (onderzoek)	Daniela Ceccarelli, Jeanet van der Goot (huidig)
PPS-coördinator (namens private partij)	MW. Jeanette van de Ven, LTO Nederland. VZ stuurgroep 1H4F
Contactpersoon overheid	Dr. Mark de Bode
Status (lopend of afgerond)	Lopend
Type onderzoek (F, T of V)	F, T & V
Werkelijke startdatum	1-1-2015
Werkelijke einddatum	1-6-2019, er is verlenging aangevraagd omdat Anita Dame Korevaar begonnen is op 1-6-2015 en vanwege het zwangerschapsverlof van Anita.
Organisatie- / bestuursstructuur	Het 1H4F consortium kent een 3-lagige organisatie- en governancestructuur: 1. Stuurgroep, 2. Adviesgroep, en 3. Projectgroepen. Zie voor meer informatie de oplegnotitie van het 1H4F consortium.
Begeleidingsstructuur (klankbordcie., etc.)	//Zie boven
Korte omschrijving inhoud (max. 4 regels)	This project investigates scientifically based intervention strategies aimed at reducing colonization and spread of ESBL producing bacteria between animals and the different levels of the broiler production pyramid.

Planning en voortgang (indien er wijzigingen zijn t.o.v. het projectplan svp toelichten)	
Loopt de PPS volgens planning?	From the start of the project AVINED budget has not been available for years 2015 and 2016 (125K), limiting resources for both experiments and financing of staff involved. In 2017 Avined participated to the budget of UU with 70K (instead of planned 62.5K) and will contribute to the budget of 2018 as per original plan (12.5K) since the new AVV came into effect in April 2018. New discussion and renegotiation of additional budget from Avined (Erik de Jong, Alex Spieker) has started in June 2018 after AVV approval by the Dutch Government. The PhD student returned from maternity leave on April 10 th 2018.
Zijn er wijzigingen in het consortium/de projectpartners?	No
Is er sprake van vertraging en/of uitgestelde opleverdatum?	There is a slight delay compared to the original plan: <ol style="list-style-type: none"> 1. The PhD student (Mrs. Anita Dame-Korevaar) started in June instead of January 2015. 2. Due to maternity leave the contract of the PhD student will be extended until October 2019. 3. Because of the partial financing, experimental trials have been reduced with limited choice for inoculation doses, routes and transmission. Possible extension of the project after December 2018 is under discussion with Avined to accommodate another animal trial and finalize data analysis relevant for this project. 4. A small budget from 2018 is reserved (NAPRO) to organize a final meeting in May 2019.

<p>Highlights: geef een korte beschrijving van de belangrijkste resultaten (deze beschrijving wordt als publieke samenvatting op de websites van de TKI's/topsectoren geplaatst)</p> <p>Intervention strategies that can prevent or reduce colonization and spread of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing <i>E. coli</i> in the poultry production chain are here investigated. The target is specific on non-pathogenic ESBL producing <i>E. coli</i>. Other bacteria are not considered, although results might apply to these as well, considering the bacterial flora as a whole.</p>
--

1. **Systematic Literature Review (SLR).** All available literature on the spread of ESBL producing bacteria within and between flocks in the poultry production pyramid was examined to list transmission routes for ESBL spread and related interventions. A scientific paper was written and has been published in January 2019: Anita Dame-Korevaar, Egil A.J. Fischer, Jeanet van der Goot, Arjan Stegeman, Dik Mevius. Transmission routes of ESBL/pAmpC producing bacteria in the broiler production pyramid, a literature review. Preventive Veterinary Medicine 162 (2019) 136-150.
2. **Development of an animal model to test interventions.** A reproducible animal model to define dose effect of ESBL producing *E. coli* resulting in gut colonisation was developed. Several rounds of animal experiments, using different inoculation doses by different ESBL producing *E. coli* strains (carrying diverse ESBL genes and plasmids) and both SPF and conventional chicks, were carried out. Results showing positive dose-response relationship between inoculation dose and time until excretion, have been analysed and a scientific manuscript has been written, and will be submitted in Feb 2019 to the journal *Applied Environmental Microbiology*.
3. **Effect of prolonged administration of competitive flora.** Animal experiments (3 rounds, conventional chicks) were carried out between April-November 2017. Briefly, the effect of prolonged (14 days) supply of commercial competitive exclusion (Aviguard) or probiotic (Poultrystar) products through drinking water on transmission and excretion of ESBL producing *E. coli* was investigated. Inoculated chickens did not lose the ESBL producing *E. coli*, if competitive exclusion products were provided after inoculation. However, competitive exclusion products reduce time until colonization, excretion and transmission when provided before challenge with ESBL producing *E. coli*. This shows that competitive exclusion products should be given as soon as possible, and before the chicks come into contact with ESBLs. Data have been analysed and a first concept of a scientific manuscript is written and will be submitted to a peer-reviewed journal before the summer of 2019.
4. **Semi-field trial to test administration of competitive flora and effect of compartmentalization between flocks.** Interventions on housing management (subdividing poultry flocks) may affect transmission of ESBL producing *E. coli*. An animal trial to determine the effect of prolonged supply (7 days) of commercial exclusion products (Aviguard) together with the effect of compartmentalization of a poultry flock on transmission, colonization and excretion of ESBL producing *E. coli* in chickens kept under semi-field circumstances has been executed. Conventional birds are challenged with ESBL producing *E. coli* at day 5 after hatching, simulating exposure to ESBLs during the first week after arrival at the farm. Effect of the interventions will be estimated using an SI model including both within flock transmission and between flock transmission. The animal-trial has been performed successfully in Sept - Oct 2018, first results show that the supply of competitive exclusion product prevents colonization of ESBLs, and compartmentalization results in a delayed transmission of ESBLs within a broiler flock. Currently the data are analysed.

Maatschappelijke toepassing: geef een korte beschrijving van de maatschappelijke bruikbaarheid/opbrengst

The aim of the project is to find intervention strategies that can be applied in the poultry sector to reduce ESBL producing bacteria. The interventions can be aimed both at preventing poultry colonization as well as at reducing ESBL producing bacteria spread between animals or between different levels of the poultry production system (i.e. hatchery, fattening farms, etc.). The aim is to have better options to control ESBLs in poultry, which would lead to reduced exposure of farmers, residents and consumers.

Knelpunten: geef een korte beschrijving van de eventuele inhoudelijke knelpunten

The main bottleneck was the reduced funding which kept the progress of the project uncertain. Renegotiation of 2019 budget is ongoing and should partially compensate for the lack of budgets in 2015 and 2016.

Aantal opgeleverde producten in 2017 (geef in een bijlage de titels en/of omschrijving van de producten of een link naar de producten op openbare websites)

Wetenschappelijke artikelen (*)	Rapporten	Artikelen in vakbladen	Inleidingen/workshops/invited lectures	Aangevraagde octrooien /first filings	Spin-offs (**)

Voor meer informatie zie bijlage 1

(*) Ter herinnering: in geval van financiering met TKI-toeslag dienen de TKI's in publicaties genoemd te worden als financier. In het geval van publicaties in tijdschriften met een zeer hoge impactfactor worden de TKI's graag vooraf op de hoogte gesteld.

(**) Hiermee wordt bedoeld: contractonderzoek dat voortkomt uit dit project, aanvullende subsidies die zijn verkregen en spin-off bedrijvigheid.

Verwacht u het komende jaar een octrooiaanvraag?	NEE
--	-----

Bijlage: Titels van de producten of een link naar de producten op een openbare website

Geef evt. toelichting op:

- Afwijking opgeleverde producten
- Reden van nog niet plaatsen van product op openbare website.

Bijlage 1

Peer Reviewed Publications

1. Dose-response of ESBL/pAmpC-*E. coli* colonization and excretion in young broiler chicks. **A. Dame-Korevaar, E.A.J. Fischer, J. van der Goot, F. Velkers, J. van den Broek, K. Veldman, D. Ceccarelli, D. Mevius, A. Stegeman.** *In preparation*
2. Transmission routes of ESBL/AmpC producing bacteria in the broiler production pyramid, a literature review. **Dame-Korevaar, A., Fischer, E.A.J., van der Goot, J., Stegeman, A., Mevius, D.** Preventive Veterinary Medicine 162 (2019) 136-150
3. Dynamics of CMY-2 producing *E. coli* in a broiler parent flock. **Dame-Korevaar A, Fischer EAJ, Stegeman A, Mevius D, van Essen-Zandbergen A, Velkers F, van der Goot J.** *Vet Microbiol.* **2017;203:211-214.**
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037811351630284X>

Conference Proceedings

2017

1. **A. Dame-Korevaar, E.A.J. Fischer, J. van der Goot, F. Velkers, D. Ceccarelli, D.J. Mevius, A. Stegeman.** Dose-response of ESBL/AmpC-*E. coli* colonization and excretion in young broiler chicks. 2017, MedVetNet 2017: One Health: Zoonosis Emerging Threats, Guildford (UK). *Oral presentation*
2. **E.A.J. Fischer, D. Klinkenberg, A. Dame-Korevaar, D. Ceccarelli, J.A. Van der Goot, C. Dierikx, D. Mevius.** Predicting Dynamics of Extended-Spectrum Beta Lactamase producing *E.coli* in broilers. 2017, Modelling in Animal Health – ModAH, Nantes (France). *Oral presentation*
3. **A. Dame-Korevaar, E.A.J. Fischer, J. van der Goot, F. Velkers, D. Ceccarelli, A. Stegeman, D. Mevius.** Dose-response of ESBL/AmpC-*E. coli* colonization and excretion in young chicks. 2017, SVEPM Conference & Annual General Meeting of the Society, Inverness (UK). *Poster presentation*

2016

1. **Dame-Korevaar, M.A., Fischer, E.A.J., van Essen-Zandbergen, A., Veldman, K.T., Stegeman, J.A., Mevius, D.J., van der Goot, J.A.,** Sharp decrease of CMY-2 producing *E. coli* in a broiler parent stock flock. 2016, Annual meeting of Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine (SVEPM), Elsinore (Denmark). *Poster presentation*
2. **A. Dame-Korevaar, E. Fischer, A. van Essen-Zandbergen, K. Veldman, A. Stegeman, D. Mevius, J. van der Goot.** Dynamics of sharp decrease of CMY-2 producing *E. coli* in a broiler parent stock flock. 2016, The Scientific Spring Meeting KNVM & NVMM, Arnhem(the Netherlands). *Oral presentation*
3. **A. Dame-Korevaar, EAJ Fischer, A. Van Essen-Zandbergen, KT Veldman, JA Stegeman, DJ Mevius and JA Van Der Goot.** Sharp decrease of CMY-2 producing *E. coli* in a broiler parent stock flock. 2016. 16th International Conference on Production Diseases in Farm Animals, Wageningen (the Netherlands). *Oral presentation.*