

Algemene gegevens	
PPS-nummer	AF-12067
Titel	One Health for Food (1H4F)
Topsector en innovatiethema	Agri&Food, thema 4
Projectleider (onderzoek)	T.G. Kimman
PPS-coördinator (namens private partij)	P. Paree
Contactpersoon overheid	M. de Bode
Status (lopend of afgerond)	lopend
Type onderzoek (F, T of V)	F,T,V
Werkelijke startdatum	2013
Werkelijke einddatum	2018
Korte omschrijving inhoud	1Health4Food (1H4F) is een publiek-private samenwerking (PPS) op het gebied van dier- en volksgezondheid binnen de Topsector Agri&Food. Het 1H4F consortium ontwikkelt kennis die veehouders in staat stelt rendabel te produceren op een wijze die aantoonbaar veilig en gezond is voor mens en dier.

Highlights
<p>In 2013 is de PPS 1 Health4Food gestart met twee onderzoeksprojecten die inspelen op urgente en actuele vraagstukken: ESBL-attributie (op zoek naar de bronnen van antibioticumresistentie bij de mens) en Diagnostiekontwikkeling en -toepassingen. Conform planning is, op aansturing door het bedrijfsleven, het programma in 2014 uitgebreid met twee nieuwe projecten: 1H4F-DOT uiergezondheid (ontwikkeling en toepassing van nieuwe diagnostica om medicijngebruik bij mastitis te verfijnen) en 1H4F-Toxoplasmose bestrijding in de keten (bestrijding van toxoplasmose aan de hand van bloedonderzoek).</p> <p>Per project wordt kort de stand van zaken beschreven. (N.B. Een uitgebreidere rapportage van de projecten ten behoeve van de Advies- en Stuurgroep van het 1H4F consortium zijn beschikbaar).</p> <p><u>Project 1H4F-ESBL attributie</u></p> <p>Extended-spectrum bèta-lactamases (ESBL's) zijn enzymen die door bacteriën gemaakt worden en die in staat zijn antibiotica zoals cefalosporine en penicilline af te breken. ESBL-producerende bacteriën worden sinds 2000 in toenemende mate bij mens en dier gevonden. Bij de mens gebeurt dit zowel in de algemene bevolking als bij mensen die opgenomen zijn in ziekenhuizen of verpleeghuizen. De bijdrage vanuit de dierhouderij aan dit volksgezondheidsprobleem is nog onbekend. Op basis van genetische verwantschap tussen ESBL's die bij de mens infecties geven en die bij dieren worden gevonden wordt geschat dat zo'n 10-30% van de ESBL's in E. coli bacteriën die infecties geven bij de mens uit de veehouderij afkomstig kan zijn. Niet duidelijk in welke mate andere bronnen (import uit het buitenland, plantaardige producten, het milieu, direct contact, circulatie van ESBL's in ziekenhuizen) bijdragen aan blootstelling van de mens. Ook is niet bekend wat de belangrijkste overdrachtsroutes zijn van dieren naar de mens en waar we het beste kunnen ingrijpen, bijvoorbeeld in de boerderijfase of tijdens het slachten. De verspreiding van ESBL's is uiterst complex. Dit komt omdat de genen die ervoor zorgen dat bacteriën ESBL's produceren, overdraagbaar zijn tussen bacteriën.</p> <p>In 2013 is het project gestart met het opzetten van een dataverzamelingsinfrastructuur. Dataverzameling houdt in het verkrijgen van kwantitatieve informatie over het</p>

voorkomen van overdraagbare ESBLs en AmpC beta-lactamasen, in dierlijke productieketens, schakels binnen de ketens, dierlijke producten en het milieu. Er is een protocol gemaakt waarin de randvoorwaarden voor gegevensverzameling zijn opgenomen. Om in kaart te brengen waar in de verschillende domeinen: milieu, dierlijke ketens en de mens de meest cruciale plekken zijn om gegevens te verzamelen zijn eind november en begin december 2013 een drietal "heidesessies" georganiseerd. Dit betreft een sessie over het milieu, één over dierlijke productieketens en één over de mens.

Methodes zijn beschreven die nodig zijn voor moleculaire identificatie en karakterisering van ESBLs, plasmiden en stammen. Moleculaire typering vindt plaats op 3 niveau's: het gen, het plasmide en de stam. Dit is nodig om de complexe moleculaire epidemiologie van genen, plasmiden en stammen te kunnen begrijpen. De methodes zijn beschreven in het protocol. Gegevensverzameling vindt momenteel plaats uit alle bestaande humane, dierlijke en milieubronnen. Dit is een ingewikkelde en grote taak die veel en langdurige inspanning vraagt. In het kader van dit project zijn in 2013 meer dan 100 ESBLs gekarakteriseerd. Plasmidtyperingen zijn gaande. Ten slotte zijn voor de aanpak voor attributieschattingen twee benaderingen opgezet. Voor de eerste aanpak wordt genotypering gebruikt om de verwantschap van isolaten uit reservoirs en mensen te onderzoeken. Dit is nodig om transmissieroutes te kunnen schatten. De tweede aanpak is een model aanpak door zowel het construeren van een Bayesiaans netwerk als een mechanistische dynamische model aanpak.

In 2014 zijn binnen ESBLAT bijeenkomsten georganiseerd met vertegenwoordigers van stakeholder betrokken bij ESBLAT en daarnaast twee wetenschappelijke bijeenkomsten waarin inhoudelijke gegevens over de resultaten zijn uitgewisseld. In 2014 is daarnaast veel tijd besteed aan het vullen van de database met bestaande gegevens uit lopende of uitgevoerde studies. Daartoe zijn vanuit het IRAS zowel UU-I&I, de GD als het CVI bezocht. Het resultaat is een grote database met gegevens van 20888 monster uit 19 studies (3 over specifieke groepen gezonde mensen, 4 zieke mensen, 4 vleeskuikens, 4 vleeskalveren, 3 honden, 2 katten, 2 paarden en 1 in "andere" bronnen (varkens, melkkoeien, wilde vogels, kruiden, vlees, vleeskuikenmilieu). Deze gegevens zijn de basis voor de attributie analyse. De gegevens over gen-karakterisering in de database suggereren dat ESBL genen gevonden bij mensen meer overeenkomen met ESBL genen gevonden bij honden en kalveren dan met ESBL genen uit andere reservoirs. Deze conclusie is voorbarig en moet beter onderbouwd worden. Daarom zullen in 2015 de leemtes in de database worden ingevuld zodat de attributie vanuit dierlijke bronnen nauwkeuriger kan worden geschat.

Direct contact met varkens en de mate van dit contact is een risico voor dragerschap van varkenshouders. Dit is in het recente verleden in verschillende studies ook aangetoond voor vleeskuikens en vleeskuikenhouders. In 2014 is een groot bevolkingsonderzoek naar dragerschap gestart. Deze studie zal het referentiekader vormen voor de bijdrage vanuit dierlijke bronnen.

Project 1H4F-Diagnostiekontwikkeling en -toepassingen (DOT)

Meerdere sectoren hebben behoefte aan de ontwikkeling van diagnostiek die leidt tot een gezondere veehouderij. Diagnostiek is belangrijk omdat het inzicht geeft in wat er speelt op een bedrijf en in een diersector. Het is de belangrijkste pijler onder bedrijfsgezondheidsplannen. Diagnostiek is van belang om goede keuzes voor preventie en behandeling te kunnen maken. Ook wordt in dit project gewerkt aan een tool om antibioticumongevoeligheid vast te stellen. Hiermee kan de therapeutische inzet van antibiotica beter worden onderbouwd. Snelheid is geboden omdat men na een waarschijnlijkheidsdiagnose, gebaseerd op anamnese, bedrijfshistorie en klinische blik, zo snel mogelijk wil starten met een gerichte therapie of preventie. Diagnostiek moet dus snel tot bruikbare inzichten leiden. Momenteel is er binnen dit project veel aandacht voor luchtwegproblemen (bovine respiratory disease of BRD) in de kalverhouderij. Vanwege de antibioticumresistentieproblematiek en de wens van de sector duurzamer te produceren, wil de sector zichtbaar maken wat de toegevoegde waarde van diagnostiek bij de aanpak van luchtwegproblemen kan zijn. Op dit moment bestaat er een grote behoefte aan brede diagnostiek die alle BRD verwekkers kan opsporen. Tevens wordt

een test ontwikkelt die snel en effectief in kaart brengt of een bacteriële verwekker gevoelig is voor de eerste en tweede keus antibiotica. Het DOT project is in 2013 gestart met het opzetten van een "one stop service loket" voor de diagnostiek van BRD bij kalveren. Klassieke diagnostische testen zijn geoptimaliseerd en beschikbaar gemaakt voor de praktijk. Ook zijn nieuwe prototype snelle "multiplex" PCR testen opgezet waarmee binnen 1 dag tegelijkertijd meerdere ziekteverwekkers worden vastgesteld. Deze testen worden verder geoptimaliseerd en getoetst voor gebruik in de praktijk en verder onderzoek binnen DOT. In samenwerking met de grote kalverintegraties (Van Drie Group en Denkavit) en MSD werd in 2013 en 2014 een grote praktijkproef uitgevoerd die erop gericht is om de dynamiek in het voorkomen van BRD ziekteverwekkers in longspoelsels vast te stellen en de mate waarin deze ziekteverwekkers verantwoordelijk zijn voor ziekteklachten en productieverliezen. De proef beoogt meer inzicht te verschaffen in de epidemiologie van BRD aandoeningen en de daarmee samenhangende risicofactoren. Uiteindelijk zal dit leiden tot gerichte adviezen ter bestrijding van luchtwegaandoeningen, onder meer om het gebruik van antibiotica te optimaliseren en beter te onderbouwen. Bovendien is de projectgroep bezig met het ontwikkelen van een snelle test om antimicrobiële resistentie vast te stellen. In 2014 werd een tweede proef gestart gaan om het effect van vaccinatie op luchtwegaandoeningen en daarmee samenhangende economische en duurzaamheidsparameters te evalueren.

Project 1H4F-Toxoplasma gondii infecties in varkens: een systeem voor risicogebaseerde beheersing en borging in de keten

Het project is in het voorjaar 2014 gestart. De activiteiten in dit eerste jaar betroffen de uitvoering van serodiagnostiek, de analyse van de dataset, de optimalisatie van het surveillance systeem, de bevestiging van infecties, de inventarisatie van risicofactoren en de verificatie van deze risicofactoren. Uit de resultaten blijkt ondermeer dat er een seizoenseffect is in het optreden van Toxoplasma infecties. Het is nog niet duidelijk wat de achterliggende reden hiervan is. Dat biologische bedrijven een verhoogd risico hebben op positieve monsters werd in de analyse bevestigd. Echter, omdat de meerderheid van de bedrijven conventioneel is, zijn de meeste risicobedrijven conventionele bedrijven. Op basis van de resultaten zijn de meest geschikte afkapwaarden van de serologische test bepaald. Dit is van belang voor interpretatie van de testgegevens.

Project 1H4F-Ontwikkeling en Toepassing voor het optimaliseren van uiergezondheid

Om de ontwikkeling van antibioticumresistentie zo veel mogelijk te beperken, is en blijft het verantwoord toepassen van antibiotica een punt van aandacht. Met behulp van snelle en bij voorkeur on-site diagnostiek, kan in de dierhouderij snel en verantwoord een keuze worden gemaakt of er wel of geen antibiotica moeten worden ingezet, en zo ja, welke.

Adequate snelle (on-site) testen voor uiergezondheid, die een indicatie geven over de bij een ontsteking betrokken pathogeen en de desbetreffende antibioticumgevoeligheid, ontbreken in de Nederlandse melkveehouderij in het spectrum van diagnostische testen. In het buitenland zijn methoden beschikbaar die momenteel in Nederland nauwelijks worden gebruikt, en zijn er specifieke vraagstellingen waarvoor snelle diagnostiek nog ontwikkeld moet worden. Dit project beoogt de bewerkstelling van een systematiek voor een optimale en rationele keuze van de behandeling van klinische en subklinische mastitis door de ontwikkeling en evaluatie van diagnostische tools onder veldomstandigheden.

De vele mogelijkheden rondom de beslissingen m.b.t. uiergezondheid zijn in systematische schema's (beslisbomen) samengevat. Er is een inventarisatie gemaakt van de behoeften aan adequate snelle (on-site) testen door 200 veehouders te enquêteren; analyse daarvan vindt op moment van schrijven plaats. Daarnaast is er geïnventariseerd wat wereldwijd aan mastitis-gerelateerde diagnostiek bestaat, en wat er aan relevante platformen/technieken beschikbaar is. Op grond van de behoefte-inventarisatie worden criteria geformuleerd die verderop in het project worden toegepast

voor de ontwikkeling van nieuwe tools. Er is een begin gemaakt met de ontwikkeling van nieuwe diagnostiek, waarbij detectie middels isotherme amplificatie veelbelovend is. De in ontwikkeling zijnde diagnostische tools kunnen uiteindelijk worden ingezet bij de behandeling van klinische mastitis, subklinische mastitis tijdens de lactatie en mogelijk bij het kiezen van een droogzet-strategie.

Opgeleverde producten in 2014

Wetenschappelijke artikelen

Abstracts

- Liakopoulos, Y. Geurts, G. van den Bunt, L. Mughini-Gras, A.C. Fluit, M.J.M. Bonten, W. van Pelt and D.J. Mevius. Molecular epidemiology of acquired ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae from preschool children and their parents. Abstract accepted for the 25th ECCMID 25 – 28 April 2015, Copenhagen, Denmark
- G. van den Bunt¹, L. Mughini-Gras, A. Liakopoulos, Y. Geurts, R. Pijnacker, A.C. Fluit, M.J.M. Bonten, D.J. Mevius and W. van Pelt. Prevalence and association of ESBL/AmpC producing bacteria in young children and their parents. Abstract accepted for the 25th ECCMID 25 – 28 April 2015, Copenhagen, Denmark
- L. Hidalgo, M.W.H. de Been, M.R.C. Rogers, J. Scharringa, A. van der Zee, M.J.M. Bonten, and A.C. Fluit. Molecular epidemiology of plasmids mediating OXA-48 carbapenemase dissemination. ABSTRACT submitted to FEMS, 6th Congress of European Microbiologists, 7 – 11 June Maastricht, The Netherlands.
- Wisselink, H.J., Cornelisse, J.B., Van der Wal, FJ, De Bree FM., Kooi B., Koene MG, Bossers A, Smid B., Antonis AF. A multiplex real-time PCR for detection in bronchoalveolar lavage fluid of four bacterial agents associated with bovine respiratory disease 3rd EALVD Congress, Pisa 2014.

Enkele recente publicaties van partners die relevant zijn voor het programma

- Hilde Smith, Alex Bossers, Frank Harders, Guanghui Wu, Neil Woodford, Stefan Schwarz, Beatriz Guerra, Irene Rodríguez, Alieda van Essen-Zandbergen, Michael Brouwer, Dik Mevius. Characterization of epidemic IncI-1 plasmids in Escherichia coli and Salmonella enterica from animals and humans. Submitted in December 2014 naar AAC
- de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, Hu J, Lei Y, Li N, Tooming-Klunderud A, Heederik DJ, Fluit AC, Bonten MJ, Willems RJ, de la Cruz F, van Schaik W. Dissemination of Cephalosporin Resistance Genes between Escherichia coli Strains from Farm Animals and Humans by Specific Plasmid Lineages. PLoS Genet. 2014 Dec 18;10(12): e1004776
- Huijbers PM, Graat EA, Haenen AP, van Santen MG, van Essen-Zandbergen A, Mevius DJ, van Duijkeren E, van Hoek AH. Extended-spectrum and AmpC β -lactamase-producing Escherichia coli in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics. J Antimicrob Chemother. 2014 Oct;69(10):2669-75.

Inleidingen/ workshops/ invited lectures

- D.J. Mevius. 25-06-2014. Human antibiotic resistance and poultry. 14th European Poultry Conference, Stavanger, Norway.
- D.J. Mevius. 02-07-2014. Preventing ESBLs in the food chain. SFAM/MVNA scientific meeting, Brighton UK.
- D.J. Mevius. 07-10-2014. Public Health Risks of Antibiotic Use in Animals. Annual International Westsus congress. October 6 – 7, 2014, Leeuwarden, The Netherlands.
- D.J. Mevius. 10-12-2014. Human antibiotic resistance and poultry. Invited speaker by Firma RothKotter Frischgeflugel, Meppen, Germany.
- D.J. Mevius. 07-10-2014. Public Health Risks of Antibiotic Use in Animals. Invited speaker at Conferenza "Fighting AntiMicrobial Resistance" Ministero della salute - 22-23

dicembre 2014, Rome, Italy.

- Antonis et al. symposium kalverhouders juni 2014.
- A. Antonis. Lezing GroepGeneeskunde Rund, najaar 2014.

N.B. Het programma heeft een openbare website: <http://www.1health4food.nl>
Vanwege het specialistische karakter zijn daar niet alle publicaties op gepubliceerd.