

Artikelen

Leidt afname van antibioticagebruik bij dieren tot minder resistentieproblemen bij mensen?

H.M.G. van Beers-Schreurs, M.F.M. Langelaar

In een artikel over quinolonen en resistentie uit 2012 staat het volgende over veterinair antibioticagebruik: “Veelgebruik leidt tot veel resistentie. Deze resistente bacteriën zouden van dier op mens kunnen overgaan. Dan lijkt het voor de hand te liggen vooral het veterinair gebruik aan te pakken”. (1) Die uitspraak leidt tot vragen: Is dat echt zo? Leidt veterinair antibioticagebruik regelrecht tot de nu ontstane problemen met resistentie bij mensen? Als het veterinair antibioticagebruik sterk aan banden is gelegd, zal het resistentieprobleem bij mensen dan opgelost zijn? Wat is er sinds 2012 gebeurd? Dit artikel geeft een overzicht over veterinair antibioticagebruik, de gevolgen voor resistentie en de link naar de mens.

Antibiotica veterinair: gebruik en resistentie

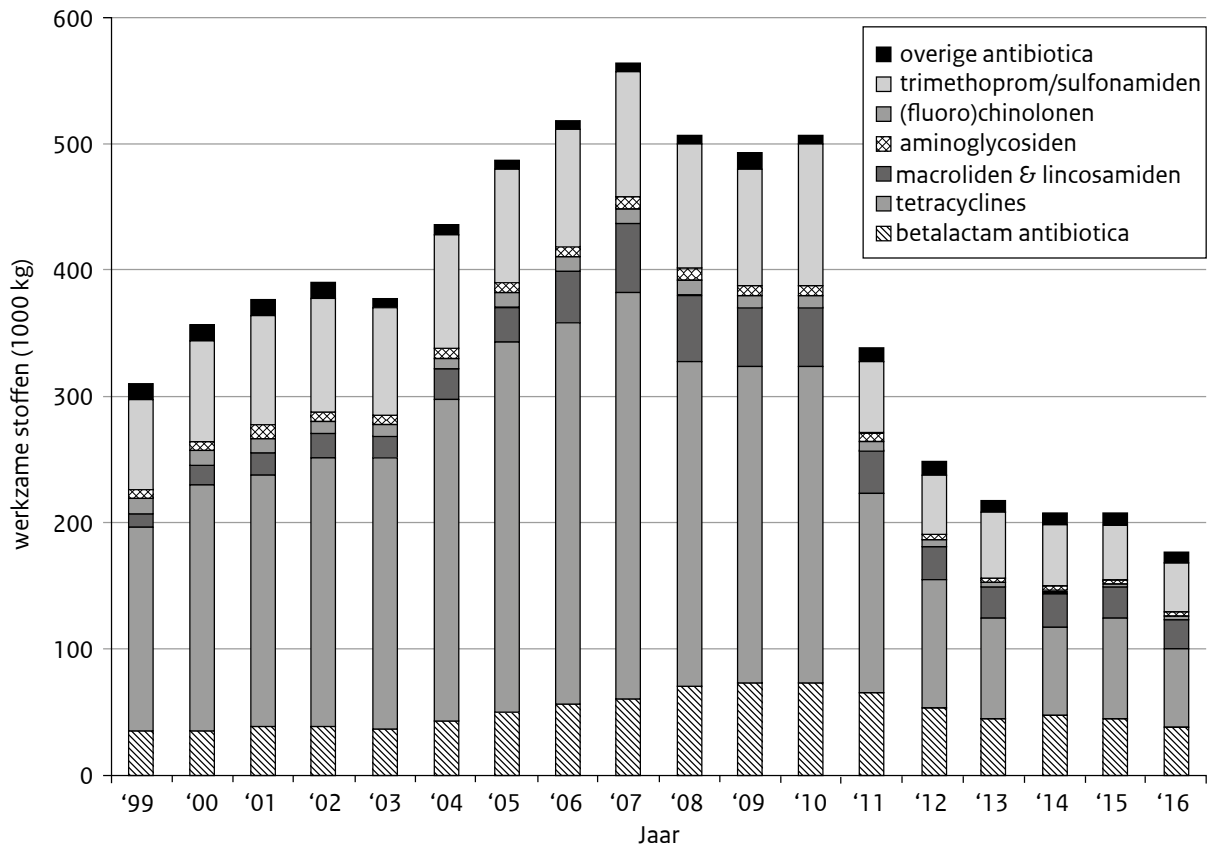
Het gebruik van antibiotica brengt resistentie met zich mee. Dat is voor de behandeling van bacteriële infecties bij dieren niet anders dan bij mensen. Voor de Nederlandse dierenarts-practicus zijn daarom al decennia goed onderbouwde leidraden beschikbaar – *formularia* – ter ondersteuning van het juiste gebruik van antibiotica. Vanaf de jaren 1990 heeft de Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) dit classificatiesysteem voor veterinair antimicrobiële middelen ontwikkeld. Per diersoort en per indicatie geven de formularia aan welke middelen eerste, tweede of derde keus zijn. Gerichte behandeling, alleen indien noodzakelijk, zal de minste bijwerkingen (ontstaan van resistentie) geven.

Ondanks de aanwezige kennis en de beschikbaarheid van keuzehulp, zoals de formularia, is het therapeutisch antibioticagebruik bij dieren vanaf 1990 een tijd lang gestaag gestegen, zelfs bij afname van de veestapel. (2) Het therapeutisch gebruik wordt, gezien de grote dieraantallen voornamelijk bepaald door het antibioticagebruik in de veehouderij. Vanaf 2006 is in Europa het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar afgeschaft. Dit leidde in

Nederland in eerste instantie tot een verdere stijging van het therapeutisch gebruik van antibiotica. Na 2007 is echter een daling te zien in de verkoopcijfers van antibiotica voor veterinair gebruik (Bron: FIDIN, branchevereniging veterinair farmacie) en vanaf 2009 is het gebruik drastisch gedaald. Het totale gebruik van antibiotica is in 2016 gedaald met 64,4% ten opzichte van 2009. (3)

Kosten en baten van veterinair antibioticagebruik

Resistente bacteriën bij dieren geven in de eerste plaats problemen bij de behandeling van die dieren. Net als bij mensen zorgt ziekte door resistente bacteriën bij dieren voor suboptimale behandeling, therapiefalen, verhoogde morbiditeit en eventueel mortaliteit en daarmee gepaard gaand verhoogde kosten. De behandelaar moet uitwijken naar andere antibiotica, waardoor ook daartegen resistentie kan ontstaan. Anders dan bij mensen komen de verhoogde kosten direct voor rekening van de diereigenaar. Slechts een zeer klein deel van de eigenaren van gezelschapsdieren of paarden is verzekerd voor de extra kosten voor diagnostiek, behandeling en de dierenarts. Veehouders kunnen zich hiervoor niet verzekeren. Decennialang leverde antibioticagebruik meer op dan



Figuur 1. Verloop van de verkoopcijfers van antimicrobiële middelen voor veterinair gebruik, uitgedrukt in aantal kilogrammen actieve stoffen (x1.000) van 1999 tot en met 2016 (Bron: FIDIN) naar hoofdcategorie

alleen een bijdrage aan het genezen van zieke dieren. Tot 2006 zaten er nog lage doseringen antibiotica gemengd door het voer, als groeibevorderaar. Hierdoor neemt de voederconversie toe: bij dezelfde hoeveelheid voer groeien de dieren beter. Daarnaast werd op momenten dat de dieren blootgesteld werden aan grote risico's, bijvoorbeeld op het moment dat de biggen bij de zeug worden weggehaald en zij van voornamelijk zeugenmelk overgaan op vast voer, preventief antibiotica gebruikt. Voorkomen was immers beter dan genezen. Vanaf juli 2012 is dat in Nederland bij wet verboden.

Een andere afweging tussen kosten en baten die veehouders maakten werd geleid door de lage kosten van antibioticagebruik en de kortetermijneffecten (opbrengsten), tegenover de hoge kosten voor investeringen met effecten op de langere termijn. Dieren gezond houden zonder infectieziekten vereist goed voer en goede stallen met goede ventilatie. Dit vroeg soms om forse investeringen. Hoestende dieren bijvoorbeeld, in stallen van mindere kwaliteit, konden ook behandeld worden met antibiotica waardoor ze weer opknapten. De afgelopen jaren is er in de gehele veehouderij steeds meer geïnvesteerd in beter

diergezondheidsmanagement, waarmee antibioticagebruik kon worden terug gedrongen. Dit is tegelijkertijd ook het dierwelzijn ten goede gekomen. Worden de dieren toch ziek, dan moeten zij wel behandeld kunnen worden als dat noodzakelijk is. Zieke dieren onbehandeld laten is geen optie, dit is een grove schending van het welzijn van het dier. (4)

Maatschappelijke kosten van veterinair antibioticagebruik

Resistente bacteriën bij dieren leiden echter ook tot maatschappelijke kosten: de ontstane resistentie vormt een potentiële dreiging voor de volksgezondheid. Immers, sommige bacteriën van dieren geven (ook) ziekte bij de mens. Bijvoorbeeld infecties met *Campylobacter* of *Salmonella* spp. of met *Escherichia coli* O157. Besmetting met deze bacteriën, die op zichzelf al pathogeen kunnen zijn voor de mens, kan extra problemen geven bij de behandeling van zieke mensen wanneer het om resistente pathogenen gaat.

Behalve de resistente primaire pathogenen, waar logischerwijs veel aandacht voor is in het kader van de voedselveiligheid, kunnen ook resistente commensale bacteriën van dier naar mens overgaan; zelfs genetisch materiaal dat codeert voor resistentie in commensale bacteriën van dieren, kan overgaan naar commensale bacteriën van mensen. Een voorbeeld hiervan zijn de ESBL-producerende *E.coli*.

Transmissieroutes, attributie en kwantificering van het probleem

Resistente bacteriën en genetisch materiaal dat codeert voor resistentie, kunnen via verschillende manieren van het dier bij de mens terecht komen: bijvoorbeeld door direct contact met het dier, via de lucht, oppervlaktewater, plantaardig voedsel dat met gecontamineerd oppervlaktewater besproeid is en via de consumptie van gecontamineerd vlees of eieren.

De Gezondheidsraad adviseerde antibiotica als groei-bevorderaar af te schaffen vanwege de risico's voor de volksgezondheid: het ontstaan van resistentie en de mogelijke daaruit voortvloeiende problemen bij de mens. (5) De vraag is: via welke transmissieroutes komt het probleem bij de mens terecht? Welke resistentie precies? Wat is het aandeel van het gebruik van antibiotica bij het dier en het ontstaan van resistentie bij dierlijke bacteriën, aan de resistentieproblematiek die speelt bij de mens? Waar in de keten kunnen we ingrijpen om ervoor te zorgen dat het probleem voor de mens kleiner wordt? Op die vragen is nog maar heel gedeeltelijk antwoord te geven.

Een aantal dingen is duidelijk: de resistente voedselpathogenen komen (voornamelijk) via het voedsel bij de mens. Onvoldoende verhitting van een stukje vlees dat tijdens het verwerken met *Campylobacter* besmet is kan leiden tot gastro-intestinale klachten bij de mens. Als deze *Campylobacter* dan resistent is tegen specifieke antibiotica moet men daar bij antibiotische behandeling rekening mee houden. Het is sinds 2015 duidelijk dat het ontstaan van livestock associated-MRSA (LA-MRSA), toen nog een niet-typeerbare MRSA, in de veestapel heeft geleid tot besmettingen bij de mens, met name via direct contact met de dieren. (6) Niet zonder reden behoren mensen met intensief contact met varkens, kalveren of pluimvee tot de risicogroepen voor dragerschap van MRSA. (7) Overigens is het strikte MRSA search-and-destroybeleid in een aantal ziekenhuizen in het zuiden van het land versoepeld, nu inmiddels is gebleken dat deze bacterie zich toch anders lijkt te gedragen dan de non-LA-MRSA. (8)

ESBL-producerende *Enterobacteriaceae* komen wereldwijd voor en zowel vee als gezelschapsdieren worden beschouwd als potentiële dierlijke bronnen van besmetting, alhoewel overdracht van mens-op-mens en zeker import vanuit het buitenland, waarschijnlijk een grotere bijdrage leveren aan het probleem in de westerse wereld. (9)

In 2011 publiceerden Leverstein-van Hall et al. een spraakmakend artikel waarin zij op basis van genetisch onderzoek van ESBL-producerende *E. coli*-isolaten afkomstig van kippenvlees en van humane klinische isolaten concludeerden dat "de bevindingen suggestief zijn voor overdracht van ESBL-producerende *E. coli* van pluimvee naar de mens via de voedselketen". (10) Nu de onderzoeksmethoden verder ontwikkeld zijn, stelt een deel van de co-auteurs van het artikel echter dat er beduidend minder bewijs is voor de belangrijke rol van voedselproducerende dieren als bron van antibioticaresistentie bij mensen. Whole genome sequencing van dezelfde isolaten als in de eerdere studie, toonde aan dat er geen bewijs is van de overdracht van cefalosporineresistente *E.coli* via kippenvlees op de mens. Met dezelfde data kon wel aannemelijk gemaakt worden dat er overdracht van resistente bacteriën plaats kan vinden van dieren naar mensen die in nauw contact met de dieren verblijven, net zoals geldt voor de overdracht van LA-MRSA. Mogelijkerwijs zou er ook overdracht van mobiele genetische elementen plaats vinden tussen dier en mens. De epidemiologie daarvan is echter zeker zo complex. (11)

In januari 2017 heeft het RIVM een rapport uitgebracht over een schatting van de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan ESBL-producerende *E. coli* als gevolg van de consumptie van vlees. (12) Het RIVM concludeert dat de voornaamste bron van blootstelling aan ESBL *E. coli* de consumptie van rundvleesproducten is die geen verhitingsstap hebben ondergaan, zoals filet americain. Op basis van deze studie heeft de NVWA/BuRo advies uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, waarin geconcludeerd wordt dat het "niet waarschijnlijk is dat onverhit vlees en onverhitte vleesproducten de belangrijkste blootstellingsroute vormen van ESBL-producerende *E. coli*." (13) Desalniettemin, om de risico's van ESBL-*E. coli* in vlees te beheersen, adviseert men wederom om data te genereren die nodig zijn om "een valide vergelijking te kunnen maken tussen de bijdrage van de verschillende blootstellingroutes aan de humane ESBL-problematiek."

In 2011 publiceerde de Gezondheidsraad een advies voor de veehouderij en dierenartsen op basis van een redenering vanaf de andere kant: als we de huidige patiënten in

ziekenhuizen met infecties met resistente bacteriën als uitgangspunt nemen, welke zijn dan mogelijk gerelateerd aan de veehouderij? (14) Op basis van deze redenering werd er een advies geformuleerd met maatregelen. Deze maatregelen waren gebaseerd op de aanname dat het onbekend was hoe groot het aandeel vanuit de dierpopulatie was. Het stond wel vast dat er een aandeel was, en dat je dit aandeel (verder) kunt verkleinen door in de dierhouderij het antibioticagebruik terug te dringen. Het advies van de Gezondheidsraad was een kwalitatief advies over specifieke groepen antibiotica, met name om de ontwikkeling van ESBL-producerende *Enterobacteriaceae* terug te dringen, omdat die als het grootste probleem werden gezien. In 2015 scherpte de Gezondheidsraad de advisering nog verder aan. (15)

Oplossingen en acties

Tussen het begin van het derde millennium, de afschaffing van de groeibevorderaars in 2006 en de dag van vandaag, is er veel veranderd in de veehouderij en de diergeneeskunde. Overheid, private partijen, diersectoren en dierenartsen hebben allen maatregelen genomen om het antibioticagebruik in de veehouderij terug te dringen. Kwaliteitssystemen, toezicht, nieuwe en aangescherpte richtlijnen, overheidsregelingen die het voorschrijven en toedienen van antibiotica uitsluitend bij de dierenarts beleggen, een intensievere vaste relatie tussen veehouder en dierenarts, al deze maatregelen hebben bijgedragen aan de aanzienlijke afname van antibioticagebruik.

Van eminent belang is het inzicht in antibioticagebruik door dierenartsen en op de veehouderijen. De Stichting Diergeneesmiddelen autoriteit (SDa) werd daartoe in 2010 opgericht. De convenantpartners in de destijds bestaande Stuurgroep Antibioticaresistentie Dierhouderij committeerden zich aan een afname van het gebruik van antibiotica ten opzichte van het jaar 2009. Deze afname zou worden bereikt door kwantitatieve vermindering van het totale antibioticumgebruik, kwalitatieve verbetering van het antibioticumgebruik (door het gebruik van voor de volksgezondheid kritische middelen aan strenge voorwaarden te laten voldoen) en centrale registratie van het antibioticumgebruik. Sinds de oprichting rapporteert de SDa jaarlijks over het antibioticagebruik in de verschillende diersectoren en vergelijkt dit gebruik met vastgestelde waarden. Iedere dierenarts en iedere veehouder kan zien hoe zijn antibioticagebruik zich verhoudt tot het antibioticagebruik van collega's in dezelfde diersector. Er wordt een stoplichtsignalering gebruikt voor gebruik dat buiten de streefwaarden valt. Dierenartsen of veehouders in het rode gebied kunnen

via de private kwaliteitssystemen of via de toezichthouder (NVWA) maatregelen opgelegd krijgen.

De SDa heeft onderzocht of het mogelijk is waarden vast te stellen die gebaseerd zijn op basis van het voorkomen van resistentie van specifieke bacteriën tegen bepaalde antibiotica bij een diersoort. Dat is nog niet gelukt. Er zijn andere factoren naast het absolute antibioticagebruik op het bedrijf die de resistentiecijfers beïnvloeden.

Naast de stringente focus op het terugdringen van het gebruik van antibiotica is het ook van belang om verder in te zetten op het terugdringen van de verspreiding van resistente bacteriën tussen en binnen veehouderijen. Meer kennis is ook nodig over de transmissie van mens naar dier. Introductie van een (zeer) resistente bacterie in een dierpopulatie, waarna de bacterie zich ongemerkt door de dierpopulatie kan verspreiden en daarna weer mensen kan besmetten, is een onderbelicht maar niet ondenkbaar scenario. (16)

Wat helpt dierenarts en veehouder om antibiotica correct voor te schrijven, alleen daar waar nodig is? Ook hierop is nog weinig zicht. Speksnijder onderzocht of met gerichtere adviezen van dierenarts aan de veehouder het antibioticagebruik te beïnvloeden is. Dit bleek het geval te zijn. (17) Verder onderzoek naar *kritische succesfactoren* (KSF) voor voorschrijfgedrag wordt uitgevoerd in de verschillende diersectoren.

Grote onbekende: overdracht van resistentie vanuit gezelschapsdieren, paarden

De totale hoeveelheid antibiotica die gebruikt wordt voor gezelschapsdieren is vorig jaar door de SDa in kaart gebracht. (18) In vergelijking met het gebruik voor de veehouderijsectoren is het gebruik per dier door de bank genomen lager, maar het contact van diereigenaren met hun gezelschapsdier is echter innig en bij honden en katten is in diverse studies het dragerschap van resistente bacteriën aangetoond. (19) Onbekend is waar de dieren de resistente bacteriën vandaan hebben. Er is casuïstiek bekend van uitwisseling van resistente bacteriën tussen mens en dier. Onbekend is wat het betekent voor de mens op populatieniveau. Er zijn situaties denkbaar, bijvoorbeeld in de ouderenzorg, waar gezelschapsdierbezit en dragerschap van resistente bacteriën wel degelijk een risico zou kunnen vormen voor de omgeving.

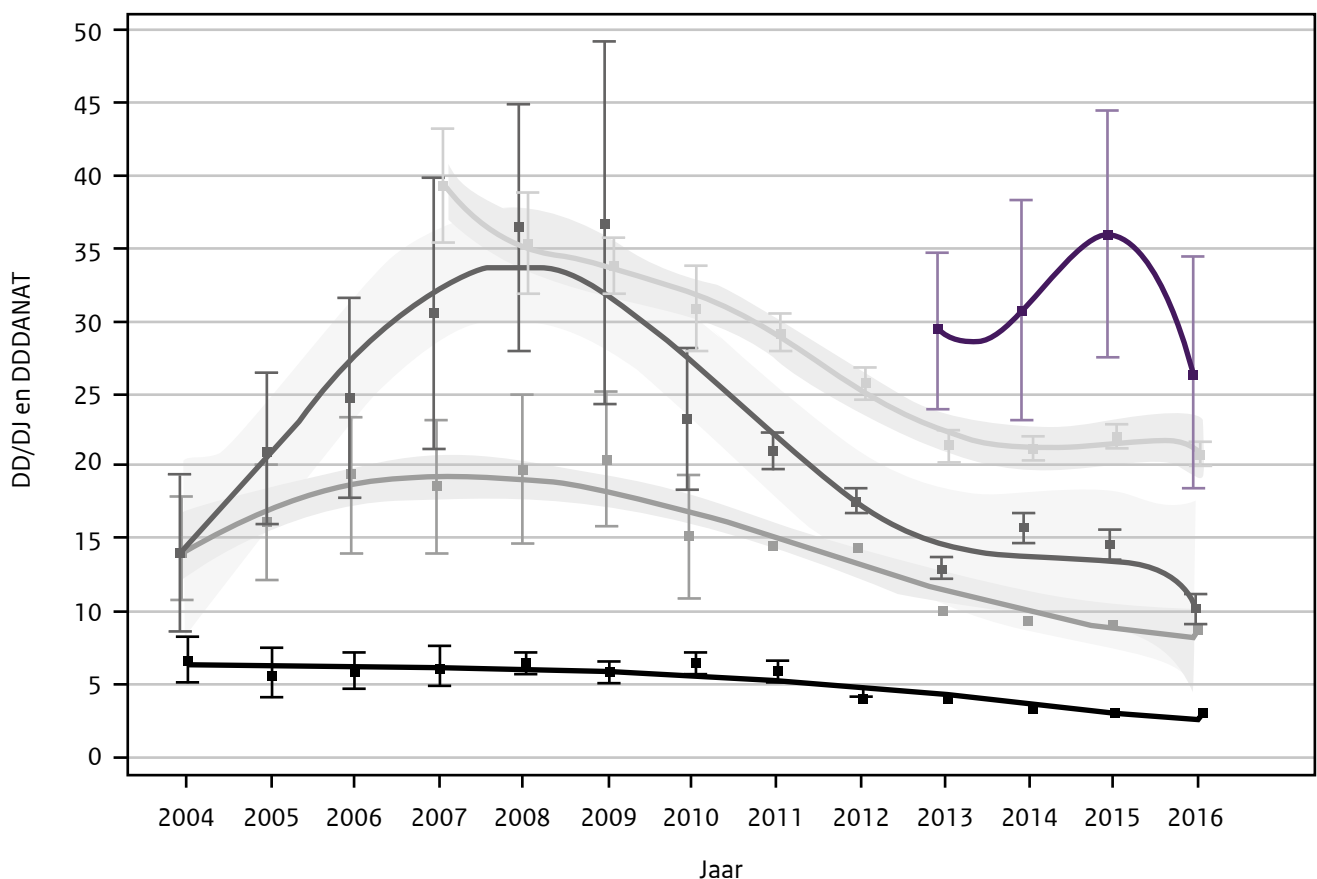
Resultaten: niet alleen succes, nog vele vragen onbeantwoord

Het gebruik van antibiotica in de dierhouderij is drastisch gedaald, in 2016 ruim 64% ten opzichte van het peiljaar 2009. Het gebruik van kritische middelen voor de mens (de derdekeuzemiddelen waartoe de fluorochinolonen en de derde- en vierdegeneratie cephalosporinen behoren) is tot nul of bijna nul gedaald. (2)

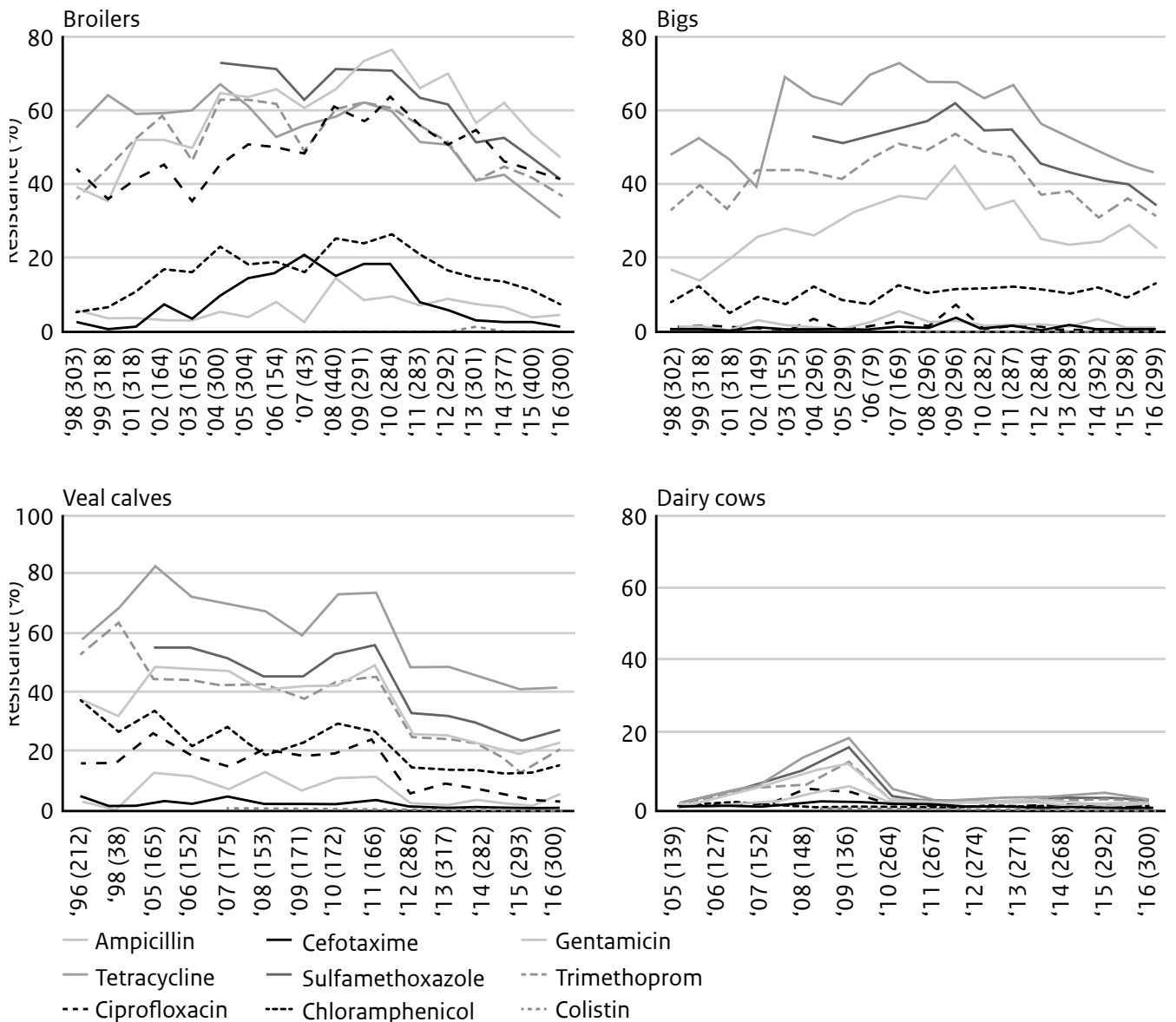
In figuur 2 wordt de trend in het gebruik van antibiotica per diersector aangegeven. Sinds een aantal jaren laten de MARAN-rapportages, die inmiddels back-to-back worden gepubliceerd met NethMap, een daling zien van de gemeten resistenties van commensale *E.coli* in de verschillende diersectoren. Figuur 3 MARAN 2017 (20) De daling in gebruik van antibiotica in de veehouderij wordt dus gevolgd door een daling in de mate van resistentie in de veehouderij

Er zijn helaas ook studies met minder positieve resultaten. In de varkenshouderij is weliswaar het gebruik van verschillende soorten antibiotica sterk gedaald maar dit heeft niet of nauwelijks effect gehad op het dragerschap van MRSA. In een studie bij varkens op het slachthuis werd bij vrijwel alle varkens dragerschap in de neus gevonden. (21)

In de jaren 2011-2013 werd Nederland achtervolgd door een rapport van de het European Medicines Agency (EMA) waarin de hoeveelheid verkochte antibiotica, gecorrigeerd voor dierpopulatie, van 9 Europese landen werd vergeleken. (22) Terwijl het humane antibioticagebruik in ons land klassiek laag was ten opzichte van andere Europese landen, bleken wij plots koploper in antibioticagebruik voor dieren. Inmiddels zijn het gebruik en de resistentie dermate gedaald dat ook The British Medical Journal het beleid in ons land als voorbeeld stelt van een geslaagde *One Health approach*. (23)



Figuur 2. Langetermijnontwikkeling in antibioticumgebruik op basis van WUR-LEI-gegevens (zoals gepubliceerd in MARAN-rapportages) (DD/DJ) en SDa cijfers (DDDANAT) op basis van een spline (getrokken lijn) met puntschattingen voor ieder jaar met 95% betrouwbaarheidsinterval. Reken-technische details zijn in de bijlage te vinden. Kalkoenen (bovenste lijn), kalveren (tweede lijn van boven), vleeskuikens (middelste lijn), varkens (tweede lijn van onderen), en melkvee (onderste lijn). Voor kalkoenen is geen betrouwbaarheidsinterval voor de gefitte lijn weergegeven in verband met de breedte (Bron: SDa (2))



Figuur 3. Trends in de resistentie (%) van *E. coli*-isolaten van vleeskuikens, vleesvarkens, vleeskalveren en melkvee in Nederland van 1998-2016

Conclusie

Antibioticagebruik bij dieren leidt tot resistentie. Deze resistentie is via bacteriën of via mobiele genetische elementen overdraagbaar van dier op mens. Dit kan leiden tot problemen met resistente bacteriën bij mensen. De routes waarlangs de resistentie tussen dier en mens zich verspreiden zijn onvoldoende bekend. Het aandeel van de problemen bij de mens dat zijn oorsprong vindt in de dierpopulatie is niet te kwantificeren. Ondanks de vele onbekenden noopt de ernst van de wereldwijde resistentieproblematiek tot maatregelen in alle sectoren waar antibiotica worden voorgeschreven.

In de dierhouderij zijn forse maatregelen genomen die hebben geleid tot een drastische daling van antibioticagebruik. Dit heeft in ieder geval in de commensale bacteriën van dierpopulaties een daling van resistentie tot gevolg gehad. Voor specifieke resistente bacteriën geldt dat niet altijd. De maatregelen in de dierhouderij moeten onverminderd voortgezet worden om terugval te voorkomen en om de dalende trend van resistentie te bestendigen. Voor de resistente bacteriën waar daling van het antibioticagebruik alleen klaarblijkelijk onvoldoende is, zal men meer moeten inzetten op biosecuritymaatregelen om transmissie tegen te gaan.

Heeft de afname in het veterinair antibioticagebruik geleid tot een oplossing van het resistentieprobleem bij mensen? Die vraag kan nog niet beantwoord worden. Een echt positief resultaat zou zijn als de surveillanc cijfers uit de zorgsector aantonen dat de behaalde resultaten in de dierhouderij daadwerkelijk leiden tot vermindering van resistentie in de zorgsector. Gezien de vele onzekerheden lijkt dit echter hoog gegrepen.

Auteurs

H.M.G. van Beers-Schreurs¹, M.F.M. Langelaar²

1. Autoriteit Diergeneesmiddelen, Utrecht
2. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, Utrecht

Correspondentie

vanbeers@autoriteitdiergeneesmiddelen.nl

Literatuur

1. Waar K. Chinolonen in de praktijk: gebruik en resistentie. tijdschrift voor praktijkgerichte farmacotherapie MFM 2012;04:23
2. MARAN 2002 – Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2002
3. Heederik DJJ., van Geijlswijk IM., Mouton JW en Wageaar JA. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2016 Trends, benchmarken bedrijven en dierenartsen. SDA rapport. Utrecht: Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit 2017
4. Raad voor Dieraangelegenheden. Antibioticabeleid in de Dierhouderij Effecten en Perspectieven RDA maart 2016 RDA.2016.036
5. Gezondheidsraad. Commissie Antimicrobiële groeibevorderaars. Antimicrobiële groeibevorderaars. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/15. ISBN 90-5549-238-8
6. Bens CC¹, Voss A, Klaassen CH. Presence of a novel DNA methylation enzyme in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with pig farming leads to uninterpretable results in standard pulsed-field gel electrophoresis analysis. J Clin Microbiol. 2006 May;44(5):1875-6.
7. WIP-richtlijn MRSA revisie december 2017
8. van de Sande-Bruinsma N, Leverstein van Hall MA, Janssen M et al. Impact of livestock-associated MRSA in a hospital setting. Antimicrob Resist Infect Control. 2015 Apr 17;4:11. doi: 10.1186/s13756-015-0053-8. eCollection 2015.
9. Doi Y, Iovleva A and Bonomo RA. Review The ecology of extended-spectrum b-lactamases (ESBLs) in the developed world. Journal of Travel Medicine, 2017, Vol 24, Suppl 1, S44–S51
10. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J et al. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. Clin Microbiol Infect. 2011 Jun;17(6):873-80
11. Bonten MJM and Mevius DJ Less Evidence for an Important Role of Food-Producing Animals as Source of Antibiotic Resistance in Humans. Letter to the editor Clinical Infectious Diseases. 2015;60(12):1867
12. Evers, EG, Pielaat, A, Smid, JH, Van Duijkeren, E Vennemann, FBC, Wijnands, LM, Chardon, JE Comparative exposure assessment of ESBL-producing *Escherichia coli* through meat consumption Z&O RAPPORTAGE Briefnummer 105/2016 Z&O ED/ed 2017
13. Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering aan minister Schippers, min VWS. Advies over blootstelling aan ESBL-producerende *E. coli* via de consumptie van vlees. NVWA/ BuRO/2017/257
14. Gezondheidsraad. Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/16. ISBN 978-90-5549-851-2
15. Gezondheidsraad. Briefadvies Aanscherping antibioticagebruik bij dieren. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/31.
16. van Bunnik BAD, Woolhouse MEJ. Modelling the impact of curtailing antibiotic usage in food animals on antibiotic resistance in humans The Royal Society Open Science . Published online April 5, 2017. <https://doi.org/10.1098/rsos.161067>
17. Speksnijder D. Antibiotic use in farm animals: supporting behavioural change of veterinarians and farmers. PhD thesis. 25 april 2017
18. Van Geijlswijk IM, Heederik DJJ, Mouton JW en Wageaar JA. Antibioticumgebruik bij gezelschapsdieren Uitkomsten van een survey onder dierenartsenpraktijken over de jaren 2012 t/m 2014. SDA rapport Utrecht: Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit 2017
19. Dierikx CM, van Duijkeren E, Schoormans AH et al. Occurrence and characteristics of extended-spectrum-β-lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. J Antimicrob Chemother. 2012 Jun;67(6):1368-74.
20. MARAN 2017 – Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2017

21. Dierikx CM, Hengeveld PD, Veldman KT et al. Ten years later: still a high prevalence of MRSA in slaughter pigs despite a significant reduction in antimicrobial usage in pigs the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2414-8.
22. Grave K, Torren-Edo J and Mackay D. Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries Reporting period: 2005-2009. European Medicines Agency London 2011
23. Sheldon T. Saving antibiotics for when they are really needed: the Dutch example.. *BMJ* 2016;354:i4192