Het microbioom in de zoönotische transmissie van antibioticumresistentie

Anita Schürch, Lapo Mughini-Gras, Birgitta Duim, Rob Willems

Samenvatting

Antibioticumgebruik bij landbouwhuisdieren selecteert voor antibioticumresistentie. Door zoönotische transmissie kan antibioticumresistentie ook op de mens worden overgedragen. Maar in hoeverre vormt dit een volksgezondheidsrisico? Moleculair-epidemiologische studies van antibioticum-resistentiegenen en klonen van bijzonder resistente micro-organismen, zoals vancomycine-resistente *Enterococcus faecium* (VRE), 'extended spectrum bètalactamase' (ESBL)-producerende *Escherichia coli* en meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) hebben aangetoond dat, behalve mogelijk bij MRSA, er geen verband lijkt te zijn tussen de verschillende One Health-reservoirs en ziekenhuis-infecties.

Bijzonder resistente micro-organismen zijn onderdeel van en interacteren met gemeenschappen van micro-organismen, het microbioom, in de gastheer. Het microbioom kan een beschermende werking hebben, bijvoorbeeld door antagonistische interacties tussen microbiota en resistente micro-organismen, maar kan ook als reservoir voor antibioticumresistentiegenen dienen. Veel antibioticumresistentiegenen zijn te vinden op mobiele genetische elementen, zoals plasmiden, die een complex patroon van verspreiding tussen bacteriën kunnen vertonen. Het in kaart brengen van het microbioom van mensen, dieren en de omgeving is daarom een belangrijk onderdeel in het volgen en het voorkomen van de verspreiding van antibioticumresistentiegenen tussen verschillende reservoirs.

Summary

Antibiotic use in livestock selects for antibiotic resistance, but to which extent does zoonotic transmission to humans pose a public health risk? Molecular epidemiological studies on antibiotic resistance genes and clones of vancomycin-resistant E. faecium, MRSA and ESBL-producing E.coli showed varying degrees of association between different One Health reservoirs and hospital infections.

These bacteria are part of and interact with other microorganisms (the microbiome) in their host. The microbiome can have a protective effect through antagonistic interactions between the microbiota and antibiotic-resistant organisms but can also act as a reservoir for antibiotic resistance genes. Many antibiotic resistance genes are located on mobile genetic elements such as plasmids and can follow a complex pattern of dissemination between bacteria. Elucidating the microbiomes of humans, animals and the environment and the flow of antibiotic resistance genes is important to understand and limit the spread of antibiotic resistance.

Introductie

Antibioticumresistente bacteriën verspreiden zich tussen mensen, dieren en de omgeving. Het in kaart brengen en tegengaan van de verspreiding van antibioticumresistentie vraagt daarom om een One Health-benadering. Drie voorbeelden van bijzonder resistente micro-organismen die voorkomen bij mens en dier zijn vancomycine-resistente *Enterococcus faecium* (VRE), meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), en 'extended spectrum bètalactamase' (ESBL)-producerende *Escherichia coli*. De eerste twee behoren tot de groep van zogehe-

UMC Utrecht, Medische Microbiologie, dr. Schürch, universitair docent; prof. R. Willems, hoogleraar Population genetics of antibiotic resistance
Universiteit Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), dr. L. Mughini-Gras, universitair hoofddocent
Universiteit Utrecht, Diergeneeskunde, dr. Birgitta Duim, universitair docent
Correspondentieadres: a.c.schurch@umcutrecht.nl

ten ESKAPE-organismen (*E. faecium*, *S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* species), pathogenen die in belangrijke mate verantwoordelijk zijn voor ziekenhuisinfecties [1].

E. faecium, S. aureus en *E. coli* zijn alle drie opportunistische pathogenen. Bij zowel mensen als dieren kunnen *E. faecium* en *E. coli* ook als commensaal voorkomen in de darm [2], terwijl *S. aureus* een commensaal van de neus, huid en darm kan zijn [3,4]. Ze kunnen daarmee dus ook deel uitmaken van complexe consortia van micro-organismen, de microbiota, die voorkomen op en in gastheren en de omgeving. Daarnaast kunnen deze pathogenen ernstige infecties veroorzaken bij ziekenhuispatiënten (*E. faecium, S. aureus* en *E. coli*) en in de open populatie (*S. aureus* en *E. coli*). Een complicerende factor hierbij is dat antibioticum-resistentie frequent voorkomt bij deze pathogenen, zoals vancomycine-resistentie in *E. faecium*, methicilline-resistentie in *S. aureus* en resistentie tegen bètalactamantibiotica door de productie van ESBL in *E. coli*.

Veel antibioticumresistentiegenen zijn gelegen op mobiele genetische elementen zoals plasmiden en transposons [5]. Deze mobiele genetische elementen voorzien bacteriën van de mogelijkheid om verschillende eigenschappen, zoals antibioticum-resistentie of andere virulentiefactoren, horizontaal aan elkaar over te dragen. Alle mobiele genetische elementen in een microbioom worden 'het mobiloom' genoemd [6] (zie tabel 1 voor definities van de verschillende 'ooms'). Om te beginnen zullen we in dit artikel samenvatten in hoeverre dierlijke bronnen een bijdrage hebben geleverd aan de prevalentie van VRE, MRSA en ESBL-*E. coli* bij mensen.

Zoönotische transmissie van *E. faecium*

In Europa werden VRE in de jaren 90 van de vorige eeuw vooral gevonden bij landbouwhuisdieren, wat verband bleek te houden met het gebruik van avoparcine, net als vancomycine een glycopeptide antibioticum dat als antimicrobiële groeibevorderaar aan vleeskuikens, varkens, kalkoenen en mestkalveren werd toegediend [8-12].

In ziekenhuizen in Europa nam de prevalentie van VRE pas toe na de eeuwwisseling [13]. Sinds 2012 registreert het signaleringsoverleg ziekenhuis-infecties en antimicrobiële resistentie (SO-ZI/AMR) het aantal ziekenhuisuitbraken met VRE in Nederland. Volgens SO-ZI/AMR zijn er jaarlijks 10 tot 15 ziekenhuisuitbraken en in totaal rapporteerde SO-ZI/AMR 106 uitbraken met VRE sinds 2012. Deze VRE-uitbraken vormen 20 tot 32 procent van alle ziekenhuisuitbraken in Nederland [14].

Omdat VRE uit landbouwhuisdieren via de voedselketen zich ook naar mensen en daarmee naar ziekenhuizen zouden kunnen verspreiden, werd het reservoir van VRE in landbouwhuisdieren als een potentieel volksgezondheidsrisico gezien. Als gevolg daarvan werd het gebruik van avoparcine als groeibevorderaar in 1997 in de Europese Unie verboden [15]. Of zoönotische transmissie daadwerkelijk een belangrijke rol speelt bij de toename van VRE-infecties en -uitbraken in ziekenhuizen is onder-

'-oom'	Definitie
microbioom	Alle micro-organismen en het hele spectrum van moleculen geproduceerd door deze micro-organismen zoals DNA, eiwit, lipiden, polysachariden en metabolieten [7]
microbiota	Alle levende organismen van het microbioom
metagenoom	Alle genomen en genen van het microbioom
mobiloom	Alle mobiele genetische elementen van het microbioom
resistoom	Alle antimicrobiële/antibioticumresistentiegenen van het microbioom
plasmidoom	Alle plasmid sequenties van het microbioom of van een bacterie (populatie).

Tabel 1.
Definities

zocht in verschillende moleculair-epidemiologische studies. Uit al deze studies bleek dat op basis van 'whole genome sequencing' (WGS) het overgrote deel van ziekenhuisstammen tot een aparte genetische subpopulatie, genaamd clade A1, behoren [16,17], terwijl dit slechts geldt voor 0,5 procent van *E. faecium*-stammen uit landbouwhuisdieren. Dit betekent dat *E. faecium*-stammen uit landbouwhuisdieren niet identiek zijn aan de stammen die circuleren in ziekenhuizen.
Vancomycine-resistentie kan horizontaal worden verspreid doordat de meest voorkomende vancomycine-resistentiegenen, vanA en vanB, gelegen zijn op mobiele genetische elementen. Uit WGS-studies blijkt dat het plasmidoom van *E. faecium*, dat wil zeggen het totaal aantal plasmidesequenties, dezelfde ecotypestructuur volgt als *E. faecium*-stammen [16]. Dat betekent dat het plasmidoom van VRE afkomstig van ziekenhuispatiënten verschilt van het plasmidoom van VRE afkomstig van landbouwhuisdieren.
Samenvattend blijkt uit deze studies dat zoönotische transmissie van vancomycine-resistentie, via zowel stammen als plasmiden, van landbouwhuisdieren naar ziekenhuispatiënten zeer beperkt lijkt te zijn.

MRSA in varkens-neuzen

In 1986 werd in Nederland de eerste MRSA die een ziekenhuisuitbraak veroorzaakte, gerapporteerd, zo'n 30 jaar na de introductie van penicilline [18]. Meticilline-resistentie ontstaat door opname van een mobiel genetische element Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) genoemd, dat het mecA-gen bevat. Naast het verkrijgen van mecA, werden in de loop van de tijd ook andere antibioticum-resistentiegenen via horizontale genoverdracht verkregen, waardoor MRSA-stammen multiresistent werden. Er worden drie typen MRSA onderscheiden, op basis van resistentiepatroon, multi-locus sequence typing (MLST) en SCCmec-type: de 'community-associated MRSA' (CA-MRSA), 'hospital-associated MRSA' (HA-MRSA), en 'livestock-associated MRSA' (LA-MRSA), waarvan de epidemiologie in Nederland wordt gevolgd door het RIVM.
LA-MRSA (CC398) werd in Nederland voor het eerst beschreven in 2005 [19] en in 2015 was de prevalentie van LA-MRSA bij varkens in het slachthuis 99,5 procent [19,20]. Verschillende studies hebben aangetoond dat door direct contact met dieren of door blootstelling aan het stof in de stal, een varkensboer gekoloniseerd kan raken met LA-MRSA [21,22]. Hierdoor werd dit reservoir gezien als een potentieel volks-gezondheidsrisico, maar uit onderzoek bleek dat LA-MRSA slechts tijdelijk in de neus van mensen aanwezig bleef en transmissie van LA-MRSA tussen patiënten in ziekenhuizen laag was. Desondanks wordt er toch een toename gezien van patiënten die LA-MRSA bij zich dragen bij ziekenhuisopname en die geen voorgeschiedenis hebben van contact met landbouwhuisdieren [23], wat een druk legt op het nationale 'search and destroy'-beleid. Daarnaast werd er in 2016 een variant van LA-MRSA beschreven die efficiënter was in transmissie en beter aangepast voor kolonisatie bij mensen [24], wat benadrukt dat stammen in het LA-MRSA-reservoir kunnen muteren of genen kunnen opnemen, waardoor virulentere LA-MRSA-stammen kunnen ontstaan die wel een potentieel risico vormen voor de volksgezondheid.
Om de prevalentie van LA-MRSA in landbouwhuis-dieren te verlagen, zou er gekozen kunnen worden voor een 'competitive exclusion'-strategie. Bij 'competitive exclusion' vindt er prekolonisatie plaats waardoor uitgroei van ongewenste bacteriën wordt voorkomen. Dit wordt al toegepast voor onder andere het verminderen van ESBL-producerende Salmonella en *E. coli* in de kippendarm [19,25,26].

ESBL's bij de mens

Historisch zijn ESBL-infecties geassocieerd met zorginstellingen [27], maar sinds de eeuwwisseling komen ESBL-infecties bij de algemene bevolking voor. ESBL-producerende bacteriën komen ook voor bij dieren en als gevolg daarvan in voedsel en het milieu. De verspreiding van ESBL's is complex, ook omdat ESBL-genen meestal op plasmiden liggen. Verschillende studies hebben aangetoond dat in Nederland ongeveer 5 procent van de bevolking ESBL-producerende bacteriën bij zich draagt [28-30].
Naast antibioticumgebruik, buitenlandse reizen (met name Azië en Afrika) [28] en ziekenhuisopname is beroepsmatige blootstelling aan dieren een risicofactor voor ESBL-dragerschap [31]; wonen in een gebied met veel veehouderijen is dat niet [30,32]. Landbouw-huisdieren, en kippen in het bijzonder, hebben veel aandacht gekregen als mogelijke ESBL-bron voor de mens vanwege de hoge ESBL-prevalentie en consumptie van kippenvlees [27,33]. Hoewel het simultaan optreden van ESBL-genen, plasmiden of bacterieklonen bij kippen en mensen in eerste instantie

deed vermoeden dat pluimvee een belangrijke bron van infectie zijn [27], werden dezelfde genen en plasmiden ook in andere reservoirs aangetroffen [34]. Bovendien is gebleken dat de ESBL-genen die bij mensen worden gevonden anders zijn dan de ESBL-genen bij vee en pluimvee [34].

Om meer inzicht te krijgen in hoeverre ESBL's uit dieren, voedsel, milieu en mensen zelf bijdragen aan het totale dragerschap van ESBL's in de algemene bevolking, werd in een modelleringsstudie gebruikgemaakt van gegevens over verschillende soorten ESBL-genen bij *E. coli* geïsoleerd uit verschillende bronnen, de prevalentie en de frequentie van blootstelling daaraan [35]. Volgens het rekenmodel is de overdracht van mens op mens verantwoordelijk voor meer dan 60 procent van het dragerschap onder de algemene bevolking. De bijdrage van voedsel werd geschat op ongeveer 19 procent, contact met huisdieren op 8 procent, niet-beroepsmatig contact met vee op 4 procent, en zwemmen in oppervlaktewater en contact met wilde vogels op 3 procent. Dit betekent dat overdracht van ESBL's voornamelijk gebeurt tussen mensen onderling en dat mensen ESBL's in mindere mate verkrijgen via de dieren, dierlijk voedsel en het milieu. Deze bronattributie-analyse ondersteunt andere studies die concludeerden dat ESBL's bij de mens slechts in beperkte mate kunnen worden toegeschreven aan dierlijke bronnen en oppervlaktewater [34,36].

Inzicht in het microbioom

Naast studies naar zoönotische transmissie van antibioticumresistentiegenen in individuele micro-organismen kunnen microbioomanalyses ons meer inzicht geven in de dynamiek van het mobiloom en interacties tussen micro-organismen.

Tot op heden is er nog weinig bekend over de dynamiek van horizontale overdracht van antibioticum-resistentiegenen in natuurlijke microbiële ecosystemen [37]. Dit is voor een deel te wijten aan de technische complexiteit van het detecteren en karakteriseren van het mobiloom in complexe microbiële ecosystemen [37].

Voor het in kaart brengen van de taxonomische en functionele samenstelling van het microbioom wordt al het genetisch materiaal, het metagenoom (tabel 1), van een complex microbieel monster, bijvoorbeeld feces, gesequenst en geanalyseerd. Op deze manier kunnen bacteriën en bacteriële functies worden geïdentificeerd zonder dat deze bacteriën in het laboratorium gekweekt moeten worden [38].

Metagenoomsequencing is echter niet voldoende om alle antibioticumresistentiegenen (het resistoom, tabel 1) te kunnen identificeren, omdat deze soms voorkomen in bacteriële populaties met een lage dichtheid, die zich dus onder de detectielimiet bevinden [39]. Onder de radar kunnen deze minderheids-populaties een reservoir vormen voor het verspreiden van mobiele genetische elementen die antibioticum-resistentiegenen dragen [40]. Door antibioticum-resistentiegenen in een metagenoom preferentieel te sequencen, kan de detectielimiet omlaag gebracht worden [39]. Mobiele genetische elementen zijn lastig te identificeren in metagenoom-datasets omdat deze elementen vaak repetitieve DNA-elementen bevatten, wat het assembleren en daarmee het identificeren bemoeilijkt [6]. Het gebruik van gespecificeerde databanken voor mobiele genetische elementen (zoals bijvoorbeeld voor plasmiden) kan het identificeren van deze elementen bevorderen. Daarnaast kan de aanwezigheid van mobiele genetische elementen worden voorspeld op basis van specifieke karakteristieken, zoals circulariteit in het geval van plasmiden [41], al dan niet met behulp van kunstmatige intelligentie [42].

In 2020 is het DiSSeMINATE-project gestart (Drivers of Selection and Spread of Mobile Genetic Elements INvolved in Antimicrobial Resistance), gefinancierd door het Netherlands Centre for One Health (NCOH) en Top Sector Life Sciences & Health [43] (figuur 1). In dit project worden metagenoomtechnieken toegepast op monsters van dieren en milieu. Het doel is om in detail de uitwisseling van antibioticumresistentiegenen en mobiele genetische elementen tussen bacteriën uit deze ecosystemen te bestuderen, en om te onderzoeken of deze ecosystemen belangrijke reservoirs vormen waarvandaan mobiele resistentie zou kunnen worden overgedragen op de mens. Zo kan men de overdracht van antibioticumresistentiegenen tussen bacteriën bestuderen.

Epidemiologische en experimentele gegevens worden ten slotte gemodelleerd om de bijdrage van de veehouderij aan humaan dragerschap van anti-bioticumresistentie te beschrijven. Deze modellen vormen de basis van risicoanalyses en scenariostudies om risico's voor de mens en dier te kunnen beschrijven Binnen het sinds 2018 lopende MRSA-PREVENT project [44] worden metagenoomtechnieken gebruikt

Figuur 1. *Het logo van het in 2020 gestarte NCOH/ Health Holland 'DiSSeMINATE' (Drivers of Selection and Spread of Mobile Genetic Elements INvolved in Antimicrobial Resistance) project toont een netwerk met een selectie van gastheren die in het project onderzocht worden (varkens, geiten, kippen, mens en de omgeving) en toegepaste technieken (sequencing, bioinformatica, modellering).*

om de competitie tussen LA-MRSA en andere bacteriële species te bestuderen (Patel, et al., accepted). De eerste resultaten toonden aan dat er antagonisten tegen *S. aureus* aanwezig zijn in de neus van varkens, waarvan onderzocht wordt of deze de kolonisatie van LA-MRSA bij landbouwhuisdieren kunnen verminderen.

Conclusies

Uit studies naar verspreiding van specifieke bijzonder resistente micro-organismen tussen landbouwhuisdieren en de mens blijkt dat er weinig aanwijzingen zijn voor een volksgezondheidsrisico. leidt. Deze studies beschrijven echter maar een fractie van verspreidingsmogelijkheden van antibioticum-resistentiegenen in complexe ecosystemen tussen One Health-reservoirs. Daarnaast is er meer inzicht nodig naar de rol van antagonisten die door competitie de groei van bijzonder resistente micro-organismen kunnen beperken. Via het onderzoek in de projecten DiSSeMINATE en MRSA-PREVENT wil men proberen deze witte plekken in kaart te brengen, om zo de risico's van verspreiding van antibioticum-resistentie tussen One Health-reservoirs beter in te schatten en te beperken.

Dankwoord

Het DiSSeMINATE-samenwerkingsproject is medegefinancierd met PPS-toeslag die Health~Holland, Topsector Life Sciences & Health beschikbaar heeft gesteld ter stimulering van publiek-private samenwerkingen.

Referenties

1. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020;33.
2. Isendahl J, Giske CG, Hammar U, et al. Temporal Dynamics and Risk Factors for Bloodstream Infection With Extended-spectrum β-Lactamase-producing Bacteria in Previously-colonized Individuals: National Population-based Cohort Study. Clin Infect Dis. 2019;68:641-9.
3. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis. 2005;5:751-62.
4. Peton V, Le Loir Y. Staphylococcus aureus in veterinary medicine. Infect Genet Evol. 2014;21:602-15.
5. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev. 2018;31.
6. Carr VR, Shkoporov A, Hill C, Mullany P, Moyes DL. Probing the Mobilome: Discoveries in the Dynamic Microbiome. Trends Microbiol. 11 mei 2020;
7. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome. 30 juni 2020;8:1-22.
8. Wegener HC. Historical yearly usage of glycopeptides for animals and humans: the American-European paradox revisited. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:3049.
9. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant enterococci in the community and the relevance of farm animals to human infection. J Hosp Infect. 1997;37:89-101.
10. McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, Jarvis WR. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. Emerg Infect Dis. 1997;3:311-7.
11. Klare I, Heier H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W. vanA-mediated high-level glycopeptide resistance in Enterococcus faecium from animal husbandry. FEMS Microbiol Lett. 1995;125:165-71.
12. Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1993;342:490-1.
13. Zhou X, Willems RJL, Friedrich AW, Rossen JWA, Bathoorn E. Enterococcus faecium: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and

diagnostics. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9:130.
14. de Greeff SC, Schoffelen AF, Verduin CM. MARAN 2020: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2019 [Internet]. 2020.
15. Anonymous. Commission directive 97/6/EC. Official J Eur Commun. 1997;35:11-3.
16. Arredondo-Alonso S, Top J, McNally A, et al. Plasmids Shaped the Recent Emergence of the Major Nosocomial Pathogen Enterococcus faecium. MBio. 2020;11.
17. Lebreton F, van Schaik W, McGuire AM, et al. Emergence of epidemic multidrug-resistant Enterococcus faecium from animal and commensal strains. MBio. 2013;4:e00534-13.
18. van Keulen PH, Schipper HG, Mulder-van der Heide MJ, Zanen HC. An epidemic in a hospital caused by a methicillin-resistant strain of Staphylococcus aureus. Ned Tijdschr Geneeskd. 1986;130:449-51.
19. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pig farming. Emerg Infect Dis. 2005;11:1965-6.
20. 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 [Internet]. J Antimicrob Chemother. 2016;71:2414-8.
21. Bos MEH, Verstappen KM, van Cleef BAGL, et al. Transmission through air as a possible route of exposure for MRSA. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016;26:263-9.
22. van Cleef BAGL, van Benthem BHB, Verkade EJM, et al. Dynamics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus carriage in pig farmers: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O764-71.
23. Lekkerkerk WSN, van de Sande-Bruinsma N, van der Sande MAB, et al. Emergence of MRSA of unknown origin in the Netherlands. Clin Microbiol Infect. 2012;18:656-61.
24. Larsen J, Stegger M, Andersen PS, et al. Evidence for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Table 1 [Internet]. Clin Infect Dis. 2016;63:1349-52.
25. Ceccarelli D, van Essen-Zandbergen A, Smid B, et al. Competitive Exclusion Reduces Transmission and Excretion of Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Escherichia coli in Broilers. Appl Environ Microbiol. 2017;83.
26. Nakamura A, Ota Y, Mizukami A, et al. Evaluation of aviguard, a commercial competitive exclusion product for efficacy and after-effect on the antibody response of chicks to Salmonella. Poult Sci. 2002;81:1653-60.
27. 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;17:873-80.
28. van den Bunt G, van Pelt W, Hidalgo L, et al. Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Entero-bacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. Euro Surveill.2019;24.
29. van den Bunt G, Liakopoulos A, Mevius DJ, et al. ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae in households with children of preschool age: prevalence, risk factors and co-carriage. J Antimicrob Chemother. 2017;72:589-95.
30. Wielders CCH, van Hoek AHAM, Hengeveld PD, et al. Extended-spectrum β-lactamase- and pAmpC-producing Enterobacteriaceae among the general population in a livestock-dense area [Internet]. Clinical Microbiology and Infection. 2017;23;e1-120.e8.
31. Huijbers PMC, Graat EAM, Haenen APJ, et al. 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;69:2669-75.
32. Huijbers PMC, de Kraker M, Graat EAM, et al. Prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing Entero-bacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. Clin Microbiol Infect. 2013;19:E256-9.
33. Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, et al. Extended-spectrum-β-lactamase- and AmpC-β-lactamase-producing Escherichia coli in Dutch broilers and broiler farmers. J Antimicrob Chemother. 2013;68:60-7.
34. Dorado-García A, Smid JH, van Pelt W, et al. Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing Escherichia coli from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis. J Antimicrob Chemother. 2018;73:339-47.
35. Mughini-Gras L, et al. Attributable sources of community-acquired carriage of Escherichia coli containing β-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. Lancet Planet Health. 2019;3:e357-69.
36. Ludden C, Raven KE, Jamrozy D, et al. One Health Genomic Surveillance of Escherichia coli Demonstrates Distinct Lineages and Mobile Genetic Elements in Isolates from Humans versus Livestock. MBio. 2019;10.
37. Brito IL. Examining horizontal gene transfer in microbial communities. Nat Rev Microbiol. 2021
38. Saheb KS, Almeida A, Segre JA, Finn RD. Recovering prokaryotic genomes from host-associated, short-read shotgun metagenomic sequencing data. Nat Protoc. 2021;16.
39. Lanza VF, Baquero F, Martínez JL, et al. In-depth resistome analysis by targeted metagenomics. Microbiome. 2018;6:11.
40. Bakkeren E, Huisman JS, Fattinger SA, et al. Salmonella persisters promote the spread of antibiotic resistance plasmids in the gut. Nature. 2019;573:276-80.
41. Rozov R, Kav Brown A, Bogumil D, et al. Recycler: an algorithm for detecting plasmids from de novo assembly graphs [Internet]. Bioinformatics,2017;33:475-82.
42. Hilpert C, Bricheux G, Debroas D. Reconstruction of plasmids by shotgun sequencing from environmental DNA: which bioinformatic workflow? Brief Bioinform. 2020.
43. Project description DiSSeMINATE [Internet]. 2020 [geciteerd 1 juni 2021]. https://www.health-holland.com/project/2019/spread-of-mobile-antimicrobial-resistance
44. Projectomschrijving MRSA-prevent [Internet]. [geciteerd 1 juni 2021]. https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/programmas/project-detail/antibiotica-resistentie-abr/mrsa-prevent-control-of-mrsa-in-the-pig-nasal-microbiome-to-prevent-transmission-to-humans/