

Antibiotic resistance in humans and pigs : is there a relation ?

Citation for published version (APA):

Kuske-Nijsten, G. H. M. (1995). *Antibiotic resistance in humans and pigs : is there a relation ?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19951026gk>

Document status and date:

Published: 01/01/1995

DOI:

[10.26481/dis.19951026gk](https://doi.org/10.26481/dis.19951026gk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

The aims of this thesis were to detect if, and to what extent, antibiotic resistance can be transferred from pigs to humans and whether contact with pigs, pig products or medicated pig feed constituted a possible public health risk. Therefore, the influence of direct contact with pigs or pig products as well as recent antibiotic use in human and pig medicine were investigated.

In the *introduction*, the literature is reviewed. The discovery of antibiotics had a major impact on the rate of survival from infections. However, the use of those agents resulted in antibiotic resistant bacterial populations in man and animals. Antibiotic resistance is common in bacteria, pathogenic as well as non-pathogenic, and is usually determined by plasmids. The prevalence of such plasmids and the range of antibiotics to which they confer resistance have increased greatly in the past 60 years. Resistance is common in the intestinal flora of healthy humans and animals. This flora acts as a reservoir of resistance genes which can be spread from one to the other population. The prevalence and dissemination of antibiotic resistance is a result of several factors which can be of direct or indirect influence. High risk groups are people living under poor hygienic conditions, living crowded together or using antibiotics regularly. People in close contact with food animals seem also to have a higher prevalence of resistance and therefore an attendant risk of spread of resistance from animals to man is expected. The occurrence of resistance in animals is directly related to the veterinary use of antibiotics, and this may indirectly influence resistance in humans. However, the literature is not clear about the extent of a possible public health risk of antibiotic use in veterinary medicine.

In *chapter II* the prevalence and high degree of antibiotic resistance of faecal *Enterobacteriaceae* and the susceptibility of *Escherichia coli* isolates from fattening pigs at one farm was studied in time. This study showed that healthy pigs represented a reservoir of resistant *Enterobacteriaceae* (*E. coli*). Antibiotic resistance was relatively constant in time for the pig population of this farm. Despite the absence of recent mass-medication during the stay at this farm, the prevalence of resistance to the most commonly used antibiotics in veterinary medicine was high. Susceptibility testing showed the highest resistance percentages for oxytetracycline, streptomycin and sulphamethoxazole, about half of the isolates showed patterns with resistance to sulphamethoxazole or a combinations of two or all of these antibiotics.

In *chapter III* the prevalence and high degree of antibiotic resistance of faecal *E. coli* isolated from pig farmers and abattoir workers were compared to a control group of

(sub)urban residents. The pig farmers showed the highest percentages and the (sub)urban residents the lowest. Except for neomycin, no significant differences in high degree of resistance were observed. Remarkably, 5% of the pig farmers and 8% of the abattoir workers mentioned recent antibiotic use, whereas none of the (sub)urban residents had taken antibiotics recently. This might indicate that people in contact with pigs or pig carcasses have a greater risk of bacterial infections. As abattoir workers with a different grade of pig contact showed no significantly different prevalence of resistance, contact with pigs or carcasses seemed to be of minor influence on antibiotic resistance in these persons. We thought originally that direct contact with antibiotics in medicated pig feed, i.e. mass-medication, influenced the prevalence of antibiotic resistance in pig farmers.

In *chapter IV* the prevalence and high degree of resistance of faecal *E. coli* isolated from pig farmers (as discussed also in chapter III) and their pigs as well as the susceptibility(patterns) are compared. For most antibiotics, pig *E. coli* isolates showed significantly higher prevalence of resistance percentages than the pig farmer strains. The pig isolates were mainly resistant to oxytetracycline-streptomycin/sulphamethoxazole, whereas the resistance patterns amoxicillin, sulphamethoxazole and streptomycin-sulphamethoxazole were observed most frequently for farmer strains. Only 4% of the faecal *E. coli* isolated from pig and pig farmer living at the same farm showed the same resistance pattern. The high use of antibiotics in pig medicine in general and the intensive faecal-oral contact between pigs might explain the higher resistance percentages observed in pigs in this study. The results suggest that the resistance of the faecal flora of pig farmers and their pigs is different.

Chapter V describes the results of *in vitro* transfer of antibiotic resistance plasmids from *E. coli* strains isolated from pigs and pig farmers living at the same farm, one group of isolates showed the same and the other group different resistance patterns. Besides similar transfer frequencies for pig farmer and pig strains, only minimal similarities could be observed with respect to biotypes, whole plasmid pattern and plasmid profile after restriction analysis. No conclusive evidence for the presence of a common pool of resistance plasmids among pig farmers and their pigs could be found.

Chapter VI describes the results of *in vivo* transfer of resistance plasmids present in porcine and human donor strains inoculated in germ-free rats associated with different *Enterobacteriaceae*-free intestinal floras. This study showed that *in vivo* transfer of resistance plasmids was possible in those rats and that the pig *E. coli* donor showed better transfer activity than the human donor. The origin of the intestinal flora seemed to influence the frequency of transfer. The human intestinal flora permitted better transfer of resistance: the highest number of transconjugants could be isolated from rats associated

with this flora. As expected, rat flora-associated rats seemed to inhibit transfer more efficiently, probably because of providing better colonization resistance.

In *chapter VII* the prevalence and high degree of resistance as well as the susceptibilities of *E. coli* isolates from pigs living at different farms are compared with the results of faecal floor droppings collected from trucks transporting fattening pigs. Both groups of isolates showed similar values, suggesting that floor droppings are useful for antibiotic surveillance in a pig population. A difference was observed in number of samples with overgrowth of *Bacillus* spp., probably due to floor-contamination with soil bacteria. To prevent this problem it might be advisable to collect faecal samples at the evisceration-line in the slaughterhouse instead of using floor droppings from trucks.

In *chapter VIII* the results, as presented in the chapters II to VII, are summarised and discussed and recommendations for the future are made.

This study showed that both pig farmers and pigs acted as reservoirs of resistance genes. They had to be seen as different entities and constituted separate pools of resistance genes, although *in vivo* exchange of resistance plasmids between porcine and human strains was possible. Antibiotic resistance is multifactorial of origin. This study showed that minimal influence on resistance could be expected by contact with pigs, pig products and waste and after intake of medicated pig feed. Usage of antibiotics for personal treatment could be a cause of the high resistance observed in pigfarmers.

SAMENVATTING

De vraagstellingen van dit proefschrift waren of, en in welke mate, antibiotica-resistentie kan worden overgedragen van varkens naar mensen en of contact met varkens, varkensproducten en gemedicineerd varkensvoer een mogelijk gevaar vormen voor de algemene gezondheid. Daarom werd zowel de invloed van direct contact tussen mensen en varkens of varkensproducten als het recente antibioticum gebruik in de humane- en diergeneeskunde onderzocht.

In de *introdactie* wordt een overzicht van de literatuur gegeven. Het gebruik van antibiotica was hoofdzakelijk bedoeld voor het overwinnen van infectie-ziekten. Eén van de consequenties van de toepassing van deze stoffen was echter de vorming van bacteriënpopulaties in mens en dier die resistent waren tegen deze antibiotica. Antibiotica-resistentie is algemeen voorkomend in zowel pathogene als niet pathogene bacteriën en wordt hoofdzakelijk bepaald door plasmiden. Gedurende de afgelopen 60 jaren was er een enorme toename in het voorkomen van resistentie-plasmiden en het aantal antibiotica waartegen resistentie bestaat. Resistentie is algemeen voorkomend in de darmflora van gezonde personen en dieren. Deze flora is een reservoir van resistentie-genen die van de ene naar de andere populatie kunnen worden overgedragen. Het voorkomen en de verspreiding van antibiotica-resistentie wordt bepaald door meerdere factoren die direct of indirect van invloed kunnen zijn.

Mensen die leven onder slechte hygiënische omstandigheden, in dichtbevolkte gebieden of die regelmatig antibiotica gebruiken vormen hoge risicogroepen. Personen die contact hebben met consumptiedieren lijken ook hogere resistentiewaarden te hebben, waardoor een bijkomend risico van resistentie verspreiding van dier naar mens wordt verondersteld. Het voorkomen van resistentie in dieren is direct gerelateerd aan het diergeneeskundig antibioticum gebruik en kan eventueel indirect van invloed zijn op het voorkomen van resistentie bij de mens. De literatuur geeft echter geen opheldering over de aanwezigheid van een mogelijk gezondheidsrisico ten gevolge van diergeneeskundig antibiotica gebruik.

In *hoofdstuk II* worden de prevalentie en de hoge mate van resistentie van faecale *Enterobacteriaceae* en de gevoeligheid van *Escherichia coli* geïsoleerd van mestvarkens op één bedrijf, beschreven in functie van de tijd. Deze studie toont aan dat gezonde varkens een reservoir van resistente *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) vormen. De antibiotica-resistentie was voor de varkenspopulatie op dit bedrijf relatief constant gedurende de tijd. Ondanks de afwezigheid van groepsmedicatie gedurende het verblijf op dit bedrijf was de prevalentie van resistentie voor de meest frequent gebruikte antibiotica in de diergeneeskunde

hoog. De hoogste resistentie percentages werden waargenomen voor oxytetracycline, streptomycine en sulfamethoxazole, de resistentie patronen van ongeveer de helft van de isolaten vertoonden een combinatie van twee of drie van deze antibiotica of alleen resistentie tegen sulfamethoxazole.

In *hoofdstuk III* worden de prevalentie en de hoge mate van resistentie van faecale *E. coli*, geïsoleerd van varkenshouders en slachthuispersoneel, vergeleken met een controle-groep bestaande uit isolaten van stedelingen. De varkenshouders vertoonden de hoogste percentages en de stedelingen de laagste. Met uitzondering van neomycine werden er geen significante verschillen in de hoge mate van resistentie waargenomen. Opvallend was dat 5% van de varkenshouders en 8% van het slachthuispersoneel recent antibiotica hadden gebruikt, terwijl geen van de stedelingen recent antibioticum gebruik vermelden. Dit kan erop duiden dat mensen in contact met varkens of varkensskarkassen een groter risico op bacteriële infecties hebben. Aangezien slachthuispersoneel met verschillende mate van varkenscontact geen significante verschillen in prevalenties vertoonden lijkt het dat contact met varkens of varkensskarkassen van beperkte invloed is op antibiotica-resistentie in deze groep. Aanvankelijk dachten we dat direct contact met antibiotica in gemedicineerd varkensvoer (groepsmedicatie) van invloed was op de prevalentie van antibiotica-resistentie in varkenshouders.

In *hoofdstuk IV* worden, naast de prevalentie en de hoge mate van resistentie, de gevoeligheidspatronen van faecale *E. coli* geïsoleerd van varkenshouders (zoals besproken in hoofdstuk III) en hun varkens vergeleken. Varkens *E. coli* isolaten vertoonden voor de meeste antibiotica significant hogere prevalentie percentages dan de stammen van de varkenshouders. De varkens isolaten waren hoofdzakelijk resistent voor oxytetracycline-streptomycine/sulfamethoxazole, terwijl voor de varkenshouders stammen hoofdzakelijk de resistentie patronen amoxicilline, sulfamethoxazole en streptomycine-sulfamethoxazole werden waargenomen. Bijkomend vertoonden enkel 4% van de faecale *E. coli* isolaten van varkens en varkenshouders afkomstig van hetzelfde bedrijf dezelfde resistentie patronen. De hogere resistentie percentages waargenomen voor de varkens, zouden verklaard kunnen worden door het veelvuldig gebruik van antibiotica in de varkensgeneeskunde en het intensief faecaal-oraal contact tussen varkens. De resultaten suggereren een verschil in resistentie van de faecale flora van varkenshouders en varkens.

Hoofdstuk V beschrijft de resultaten van *in vitro* overdracht van resistentie-plasmiden van *E. coli* stammen geïsoleerd van varkens en varkenshouders afkomstig van hetzelfde bedrijf, een groep isolaten vertoonde dezelfde en de andere groep verschillende resistentie patronen. Behalve vergelijkbare overdrachtsfrequenties voor de varkenshouders- en varkensstammen, konden enkel geringe overeenkomsten in biotypen, volledig plasmidpa-

troon en plasmidprofiel na restrictie-analyse worden waargenomen. Deze studie levert geen duidelijk bewijs voor de aanwezigheid van één gemeenschappelijke pool van resistentieplasmiden voor varkenshouders en varkens.

Hoofdstuk VI beschrijft de resultaten van de *in vivo* overdracht van resistentie-plasmiden van een varkens en een humane donorstam geïnoculeerd in kiemvrije ratten welke geassocieerd waren met verschillende *Enterobacteriaceae*-vrije darmflora's. De studie liet zien dat *in vivo* overdracht van resistentie-plasmiden mogelijk was in deze ratten. De varkens *E. coli* donor vertoonde een betere overdracht dan de humane donor. De soort darmflora leek van invloed te zijn op de overdrachtsfrequentie. De humane darmflora liet een betere resistentie-overdracht toe: het hoogste aantal transconjuganten kon worden geïsoleerd van ratten geassocieerd met deze flora. Zoals verwacht leek het dat in ratten geassocieerd met rattenflora de overdracht effectiever geremd werd, waarschijnlijk ten gevolge van de aanwezigheid van een betere kolonisatie-resistentie.

In *hoofdstuk VII* werden de prevalentie en de hoge mate van resistentie evenals de gevoeligheid van *E. coli* isolaten van varkens afkomstig van verschillende bedrijven vergeleken met mestmonsters verzameld van de bodem van vrachtwagens die de varkens naar het slachthuis transporteerden. De overeenkomstige waarden waargenomen voor beide groepen suggereren dat vrachtwagenmonsters bruikbaar zijn voor de observatie (surveillance) van antibiotica-resistentie in een varkenspopulatie. Wel was er een verschil in aantal monsters die *Bacillus* spp. overgroei vertoonden, waarschijnlijk toe te schrijven aan contaminatie met bodembacteriën. Om dit probleem te voorkomen lijkt het raadzaam om, in plaats van bodemmonsters, in het slachthuis faeces te verzamelen aan de evisceratielijn.

In *hoofdstuk VIII* worden de resultaten, beschreven in de hoofdstukken II tot en met VII, besproken en bediscussieerd en worden aanbevelingen voor de toekomst gedaan.

Deze studie toonde aan dat varkenshouders en varkens reservoirs van resistentie-genen vormen. Zij moeten beschouwd worden als verschillende entiteiten die afzonderlijke poelen van resistentie-genen vormen, alhoewel *in vivo* uitwisseling van resistentie-plasmiden mogelijk is. De oorsprong van antibiotica-resistentie is multifactorieel. Factoren zoals contact met varkens, varkensprodukten, faeces en opname van gemediceerd varkensvoer lijken van geringe invloed te zijn op het voorkomen van antibiotica-resistentie in de onderzochte personen. Het gebruik van antibiotica voor eigen therapie is een mogelijke oorzaak van de hogere resistentie waarden waargenomen voor de varkenshouders.