



> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de Inspecteur-Generaal van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & Onderzoek

De mogelijke risico's voor de volksgezondheid door het verkort toedienen van antibiotica aan slachtkuikens

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie

TRCNVWA/2019/2461

Datum

11 april 2019

Aanleiding

Bij de wettelijk voorgeschreven controle van voedselketen informatie (VKI) op Nederlandse pluimveeslachthuizen wordt regelmatig vastgesteld dat aan koppels slachtkuikens antibiotica korter werden toegediend dan het gebruiksvoorschrift van het desbetreffende diergeneesmiddel voorschrijft. Voor een groot deel betreft dit koppels afkomstig uit België en Duitsland en is het afwijkend voorschrijfgedrag voor rekening van een beperkt aantal dierenartspraktijken. In Nederland is afwijken van de dosering en de behandelduur zoals vermeld in de registratiebeschikking van het betreffende diergeneesmiddel ingevolge de Wet Dieren verboden.

Van het afwijkend voorschrijfgedrag is door de NVWA melding gemaakt bij de bevoegde autoriteiten van België en Duitsland. Daarbij is aangegeven dat een dergelijk voorschrijfgedrag c.q. diergeneesmiddelengebruik het ontstaan van resistente ziektekiemen kan bevorderen. De Belgische autoriteiten bezochten de betreffende praktijken en brachten het in Nederland geconstateerde feit onder de aandacht. Vanuit Duitsland is gereageerd dat de dierenartsen daar een veel grotere handelingsvrijheid hebben. Binnen Nederland wordt een dergelijke constatering gemeld aan de directie Handhaven. Een inspecteur van deze directie kan vervolgens het primaire bedrijf bezoeken en de juistheid van administratie en diergeneesmiddelenvoorschrift en -gebruik nagaan. Bij een bewezen overtreding kan de betreffende dierenarts bestuurs- en tuchtrechtelijk worden vervolgd.

De directeur van de directie Keuren van de NVWA heeft vanwege de regelmatige constatering van niet volledig afgemaakte antibioticumkuren bij buitenlandse koppels slachtkuikens aan de directeur van Bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) gevraagd

1. In hoeverre het niet afmaken van een voorgeschreven kuur diergeneesmiddel (bij pluimvee) het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie vergroot en

2. Indien dat het geval is, hoe groot dan het risico voor de volksgezondheid is?

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

11 april 2019

Onze referentie

TRCNVWA/2019/2416

Afbakening en Aanpak

In Nederland is afwijken van de dosering en de behandelduur van antibiotica zoals vermeld op de registratiebeschikking verboden (artikel 2.19 van de Wet Dieren). Hiervan mag volgens de richtlijn 'Toepassen van antimicrobiële middelen' van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) uit 2015 in specifieke gevallen, ter verbetering van het verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen met het oog op volksgezondheid en dierenwelzijn, worden afgeweken. De voorwaarde voor het verkorten van de geregistreerde therapieduur is volledig klinisch herstel van de dieren en, op basis van de verwekker en/of het verloop van het herstel, dat niet te verwachten is dat een recidief waarschijnlijk is.

Het advies richt zich op de vraag welk effect de duur van een antibioticumkuur heeft op het ontstaan van antimicrobiële resistentie. Dit betreft één van de aspecten die bij het ontstaan van antimicrobiële resistentie van belang zijn.

Er is door BuRO een literatuuronderzoek op Pubmed, Scopus, Google Scholar en Google verricht met verschillende combinaties van de zoektermen 'high-dose', 'short-course' of 'short term', 'veterinary', 'antibiotic therapy'.

BuRO heeft zelf twee lijnen van onderzoek aan antibiotica resistentie, één naar het ontstaan van resistentie als gevolg van blootstelling en één naar de drijvende factoren van verspreiding van resistentiegenen door overdracht tussen bacteriën. Daarnaast financiert BuRO onderzoek van het RIVM naar attributie van resistentie in de humane gezondheidszorg als gevolg van veterinair gebruik van antibiotica en naar de manieren waarop resistentie van de landbouwsector naar de humane wordt overgedragen.

Bevindingen

Uit de medische literatuur blijkt dat de sinds decennia heersende zienswijze dat een te korte antibioticumkuur leidt tot antimicrobiële resistentie niet wordt ondersteund door wetenschappelijk bewijs. Integendeel, de meest recente inzichten suggereren dat voortzetten van de behandeling nadat de infectie is geklaard tot resistentie bij andere bacteriën kan leiden. Die resistentie kan op een later moment worden overgedragen aan pathogene microorganismen. Wel bestaat het risico dat wanneer een therapie wordt beëindigd voordat de infectie is geklaard, de overgebleven populatie van de pathogene in verhoogde mate resistent is geworden. Het is voor ieder specifiek geval aan de behandelend (dieren)arts te beoordelen of een infectie daadwerkelijk is geklaard.

Hoewel het corpus aan diergeneeskundige literatuur beperkter is, wordt ook daar ingezien dat het voltooien van een minimale behandelduur om het ontstaan van resistentie tegen te gaan niet bijdraagt aan het voorkomen van antimicrobiële resistentie. Er lijkt een consensus te ontstaan dat de beste behandeling bestaat uit de hoogste dosis die het dier kan tolereren voor de kortste tijd die het therapeutische doel bereikt. In de richtlijn 'Toepassen van antimicrobiële middelen' van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) uit 2015 wordt met betrekking tot het eerder stoppen van een therapie met antimicrobiële middelen onderkend dat het de taak is van de behandelend dierenarts om te constateren of een infectie is geklaard. Hij of zij is immers

degene die kan bepalen of er klinisch herstel is en de kans op een recidief niet waarschijnlijk is.

Er zijn geen kwantitatieve gegevens over de bijdrage van antimicrobiële resistentie in de veterinaire sector aan die in de humane gezondheidszorg. Dat er overdracht van resistentiegenen van de landbouw naar de humane sector plaatsvindt wordt niet betwijfeld. Daarom is alle vermijdbare ontwikkeling van en selectie voor resistentie door veterinair gebruik van antibiotica ongewenst. Het gebruik van antibiotica gemeten in tonnen van de verscheidene middelen voor landbouwhuisdieren is aanmerkelijk groter dan het humaan gebruik van antibiotica. Daarom heeft onjuist veterinair gebruik mogelijk grote gevolgen en is naleving van de principes van best mogelijke toepassing noodzakelijk.

Beantwoording van de vragen

- 1. In hoeverre vergroot het niet afmaken van een voorgeschreven kuur diergeneesmiddel (bij pluimvee) het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie?*

In algemene zin vergroot het toedienen van een antibioticumkuur aan pluimvee voor een kortere duur dan in de registratiebeschikking van het betreffende middel is voorzien het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie niet. Integendeel, het beëindigen van een behandeling zodra de infectie is geklaard lijkt het ontstaan en verspreiden van resistentie juist te verminderen. Stoppen voordat het immuunsysteem van het/de dier(en) zelf de infectie kunnen beheersen vormt echter wel een risico omdat er dan kans is dat opnieuw uitgroeiende pathogenen in verhoogde mate resistent zijn.

- 2. Indien dat het geval is, hoe groot dan het risico voor de volksgezondheid is?*

Als het niet afmaken van een antibioticumkuur voor pluimvee in algemene zin het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie niet verhoogt, kan er ook geen risico voor de volksgezondheid aan worden geattribueerd. Er is wel een, niet te kwantificeren, verband tussen selectie van resistentie in de veehouderij en het vóórkomen van resistentie in humane pathogenen.

Advies NVWA-BuRO

Aan de IG NVWA

- Ik adviseer u de principes van best mogelijke toepassing van het veterinair antibioticumgebruik, zoals die in de KNMVD richtlijn 'Toepassen van antimicrobiële middelen' zijn vastgesteld, toe te staan.

Hoogachtend,

Prof. dr. Antoon Opperhuizen

Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

ONDERBOUWING

Kaders

In Nederland is afwijken van de dosering en de behandelduur van antibiotica zoals vermeld op de registratiebeschikking verboden (artikel 2.19 van de Wet Dieren). Hiervan mag volgens de richtlijn 'Toepassen van antimicrobiële middelen' van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) uit 2015 in specifieke gevallen, ter verbetering van het verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen met het oog op volksgezondheid en dierenwelzijn, worden afgeweken. De voorwaarde voor het verkorten van de geregistreerde therapieduur is volledig klinisch herstel van de dieren en, op basis van de verwekker en/of het verloop van het herstel, dat niet te verwachten is dat een recidief waarschijnlijk is. De dierenarts in kwestie moet de afwijkende behandelduur wetenschappelijk kunnen onderbouwen. Daarbij zijn de farmacodynamiek, -kinetiek en (in vivo) de effectiviteit van de betreffende antimicrobiële middelen leidend (KNMvD, 2015).

Duur van een antibioticumkuur en resistentieontwikkeling

Geneeskunde

Het idee dat een te korte antibioticumkuur leidt tot resistentie gaat terug tot het begin van het antibiotisch tijdperk. De gedachte daarachter was dat microben die een te vroeg gestopte kuur overleefden, een grotere kans hadden resistent te zijn. Deze zienswijze wordt echter niet ondersteund door wetenschappelijk bewijs (Llewelyn et al., 2017, Lambert 1999). Het schijnt eerder zo dat een te lange kuur het risico op resistentieontwikkeling verhoogt (Llewelyn et al., 2017; Spellberg 2016). Dit hangt samen met twee principiële fenomenen die bij selectie van antimicrobiële resistente een rol spelen. Allereerst is er zogenaamde gerichte selectie (targeted selection). Dit betreft resistentieontwikkeling bij obligate pathogenen die het gevolg is van onder- of monotherapie en die resulteert uit spontaan optredende mutaties gedurende de behandeling. Infectieziektes waarbij dit een rol speelt zijn bij voorbeeld longontsteking door *Pseudomonas aeruginosa*, tuberculose en gonorrhoe (Llewelyn et al., 2017). Voor patiënten is resistentieontwikkeling bij agentia tegen wie de antibioticumkuur gericht is echter van beperkte betekenis (Llewelyn et al., 2017, Lambert 1999).

De grootste problemen door resistentie worden juist door bacteriesoorten veroorzaakt tegen wie de kuur níet is gericht. Hierbij is sprake van collaterale selectie (collateral selection). Dit betreft veelal commensale en facultatief pathogene bacteriën, zoals *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* en *Klebsiella pneumoniae*. Tijdens een antibioticumkuur worden gevoelige commensale stammen of species op de huid en in de darmen van de patiënt vervangen door resistente varianten die in de toekomst voor problemen kunnen zorgen. Hoe langer deze opportunistische kiemen aan het antibioticum worden blootgesteld, des te groter de selectiedruk op het ontstaan van resistentie (Llewelyn et al., 2017). De meeste resistentie in pathogenen heeft zijn oorsprong in eerder transfer van resistentiegenen in of vanuit de commensale flora (Lambert, 1999).

Martinez et al. (2012) voeren aan dat de duur van een antibioticumkuur zo kort als klinisch mogelijk gehouden zou moeten worden om het risico op selectie van resistente stammen te reduceren. Gelet op het grote aantal bacteriële infecties die elk jaar optreden, is overbehandeling van patiënten zeer waarschijnlijk een van de majeure *drivers* van antimicrobiële resistentie in de samenleving (Spellberg 2016). Behalve voor tuberculose is voor elke bacteriële infectie waarbij korte en

langere behandelregimes werden vergeleken, gebleken dat korte kuren net zo effectief zijn als langere (Spellberg 2016).

Verschillende auteurs wijzen erop dat voor de meeste infecties anders dan tuberculose of gonorrhoe de optimale behandelduur onbekend is (Dinh et al., 2015; Lambert 1999).

Diergeneeskunde

Ook aan veterinaire zijde wordt onderstreept dat de vermeende noodzaak een minimale behandelduur te voltooien om het ontstaan van resistentie tegen te gaan een wijd verspreide misvatting is (Weese et al., 2015). Weese et al. (2015) benadrukken dat een kuur nooit gecontinueerd zou moeten worden als er klinische of microbiologische aanwijzingen zijn dat de infectie geklaard is of als er een alternatieve diagnose gesteld is. Wetenschappelijk bewijs voor de optimale duur van antibiotica kuren bij dieren is beperkt (Weese et al., 2015). In feite veroorzaakt een te lage dosering een veel groter risico voor de ontwikkeling en verspreiding van resistentie dan een te korte duur (Ter Kuile et al., 2016). Bij een te lage dosering worden de microben blootgesteld aan niet-dodelijk concentraties van antibiotica. Juist dan treedt snelle ontwikkeling van resistentie op.

Weese et al. (2015) voeren ook aan dat wettelijke bepalingen, die van de registratiebeschikking afwijkend gebruik van antibiotica verbieden, tot de misvatting leiden dat gebruik volgens de beschikking altijd synoniem is met prudent gebruik. Voor oudere middelen komen, althans in de Amerikaanse situatie, dosering, doseringsinterval en indicaties niet altijd meer overeen met de huidige inzichten van antibioticagebruik. Sommige beschikkingen bevatten informatie die meer dan 30 jaar oud is en niet op degelijk wetenschappelijk bewijs gebaseerd is. Als voorbeeld wordt het in veel landen in een dosering van 6.700 IU/kg per dag verkrijgbare procaine-penicilline voor intramusculaire injectie genoemd. Deze dosering is veel lager dan de huidige aanbeveling van de 22.000 IU/kg twee keer per dag (Weese et al., 2015).

Eén experimentele studie bij vleeskuikens laat zien dat een korte behandelduur qua uitkomst niet inferieur is. In een onderzoek met experimenteel *Salmonella* Typhimurium DT104 geïnfecteerde vleeskuikens gaf een behandeling van 2 dagen met enrofloxacin vergelijkbare resultaten als een behandeling van 5 dagen. De dosering was in het kortere behandelregime 2,5 keer de aanbevolen dosering. Er was enig bewijs dat een kortere behandelduur resulteerde in een lager percentage *Salmonella* isolaten met een gereduceerde enrofloxacin gevoeligheid (Randall et al., 2006).

Op basis van klinische gegevens en in vitro experimenten wordt het optimale toedieningsprotocol omschreven als "de hoogste dosis die de patiënt / het dier tolereert voor de kortste tijd die het therapeutische doel bereikt". Op die manier wordt de infectie bestreden zonder vermijdbare ontwikkeling van resistentie. Een onnodig lange kuur verhoogt het risico op resistentieontwikkeling. Resistentie ontstaat en verspreidt zich door twee processen: 1) gevoelige bacteriën die de therapie overleven doordat ze aan een te lage dosis worden blootgesteld worden in een paar dagen resistent en 2) bacteriën met zogeheten resistentie plasmiden waarop zich genen die voor resistentie coderen bevinden, overleven de therapie en verspreiden deze plasmiden die opgenomen worden door gevoelige microben die vervolgens resistent worden (Ter Kuile et al., 2016).

Er zijn geen kwantitatieve gegevens over de bijdrage van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie in de veterinaire sector aan de problemen met antibioticaresistentie in de humane gezondheidszorg. Dat er overdracht van resistentiegenen plaatsvindt wordt niet betwijfeld (Ter Kuile et al., 2016). Daarom is alle vermijdbare ontwikkeling van en selectie voor resistentie door veterinair gebruik van antibiotica ongewenst. Het gebruik van antibiotica gemeten in tonnen van de verscheidene middelen voor landbouwhuisdieren is aanmerkelijk groter dan het humaan gebruik (Ter Kuile et al., 2016). Daarom heeft onjuist veterinair gebruik mogelijk grote gevolgen en is naleving van de principes van best mogelijke toepassing noodzakelijk. In de context van een verkorte toediening van antibiotica betekent dit, de behandeling moet zijn doel bereiken. Het uitleescriterium hiervoor is volledig klinisch herstel van de behandelde dieren.

Conclusies

Het merendeel van de gevonden literatuur betreft geneeskundig klinisch onderzoek naar de behandeling van een verscheidenheid van infecties bij de mens. Met behulp van de uitkomsten van dergelijk onderzoek kunnen algemene principes worden geformuleerd, waarvan verondersteld kan worden dat ze ook in de diergeneeskunde van toepassing zijn.

Voor de meeste infecties is de optimale duur van behandeling niet bekend en resistentie gedurende een antibioticumkuur treedt vooral in kommensale microbiota op. Hoe langer de kuur des te groter de selectiedruk op het ontstaan van resistentie in deze microbiota. Tenslotte is voor alle bacteriële infecties bij de mens waar onderzoek naar is gedaan een vergelijkbare effectiviteit van korte en langere behandelduren aangetoond. Beperkt veterinair onderzoek wijst hetzelfde uit.

In algemene zin vergroot het toedienen van een antibioticumkuur aan pluimvee voor een kortere duur dan in de registratiebeschikking van het betreffende middel is voorzien het risico op het ontstaan van antimicrobiële resistentie niet.

Literatuur

Dinh A, Bouchand F, Salomon J, Bernard L. Short-course antibiotic regimens: Up-to-date. *Rev Med Interne*. 2016 Jul;37(7):466-72.

Lambert H. Don't keep taking the tablets? *Lancet*. 1999 Sep 11;354(9182):943-5.

Llewelyn M, Darwin E, Tonkin-Crine S, Gorton C, Paul J, Peto T, Yardley L, Hopkins S. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017;358:j3418

Martinez M, Papich M, Drusano G. Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):2795-805.

Randall L, Cooles S, Coldham N, Stapleton K, Piddock L, Woodward M. Modification of enrofloxacin treatment regimens for poultry experimentally infected with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 to minimize selection of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Dec;50(12):4030-7.

Richtlijn Toepassen van antimicrobiële middelen. Versie 1.1. Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. Houten, 24 maart 2015.
<https://www.knmvd.nl/media/default.aspx/emma/org/10859709/richtlijn%20tam%20definitief.pdf>

Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". JAMA Intern Med. 2016 Sep 1;176(9):1254-5.

Ter Kuile B, Kraupner N, Brul S. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. FEMS Microbiol Lett. 2016 Oct;363(19).

Weese J, Giguère S, Guardabassi L, Morley P, Papich M, Ricciuto D, Sykes J. ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. J Vet Intern Med. 2015 Mar-Apr;29(2):487-98.

Wet dieren. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0030250/2015-02-01>

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

11 april 2019

Onze referentie

TRCNVWA/2019/2416