Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en aan de inspecteur-generaal van de NVWA

Met afschrift aan de minister voor Medische Zorg en Sport

bureau Risicobeoordeling & onderzoek

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

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@nvwa.nl

Onze referentie
TRCVWA/2021/2721

Datum
1 juni 2021

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek over

De implementatie van EU verordeningen EU 2019/4 en EU 2019/6 vanuit het perspectief van antibiotica resistentie

Aanleiding

De verordeningen EU 2019/4 over de vervaardiging, het in de handel brengen en het gebruik van gemedicineerde diervoeders en EU 2019/6 betreffende diergeneesmiddelen zullen vanaf 28 januari 2022 van toepassing zijn. In die verordeningen zijn bepalingen opgenomen specifiek over antimicrobiële middelen, zoals antibiotica. De verordeningen vallen onder het handhavingsmandaat van de NVWA en de juiste toepassing van antibiotica is al lang een punt van aandacht.

De situatie met betrekking tot antibiotica resistentie in de lidstaten verschilt sterk. Beide verordeningen geven ruimte voor nadere beleidsmatige invulling door nationale autoriteiten betreffende toepassing van antibiotica. Daarom kan op maat gesneden toepassing van de verordeningen nodig zijn om goede veterinaire zorg te garanderen met minimale ontwikkeling en verspreiding van resistentie. Blijkens overweging 4 van EU 2019/4 en overweging 8 van EU 2019/6 wordt gestreefd naar optimale bescherming van de humane gezondheidszorg tegen antibiotica resistentie die wordt veroorzaakt door veterinair gebruik, daarbij rekening houdend met de consequenties voor veehouderijen.

Zowel de Nederlandse overheid als de Nederlandse veterinaire sector hebben de risico's van toenemende resistentie tegen antibiotica onderkend en hebben maatregelen genomen om het gebruik van antibiotica in de landbouw zoveel mogelijk te beperken. Ten opzichte van het ijkjaar 2009 was het gebruik in Nederland in 2018 met 68 % gedaald bij de vleeskuikens, 58 % bij de varkens, 47 % bij het melkvee en 44 % bij vleeskalveren (Heederik et al., 2019). In 2019 heeft een verdere reductie plaatsgevonden ten opzichte van 2018 met 2,2 % bij de vleeskuikens, 4,9 % bij melkvee, 8,2 % bij varkens en 11,3 % voor vleeskalveren. Al met al is een reductie van bijna 70 % bereikt ten opzichte van 2009 (Heederik, 2020). De maatregelen waarmee dit is bereikt zijn gebaseerd op de principes van "prudent use", verstandig gebruik. Deze principes hadden niet de kracht van wet en moesten daarom via een indirecte constructie worden gehandhaafd. In die situatie is verandering gekomen doordat de EU verordeningen 2019/4 en 2019/6 begin 2019 in werking zijn getreden en van toepassing worden met ingang van 28 januari 2022. De verordeningen hebben alle diergeneesmiddelen tot onderwerp, maar antibiotica, in de verordeningen

"antimicrobiële middelen" genoemd, vormen een belangrijk onderdeel. De verordeningen zetten de bestaande consensus omtrent verstandig gebruik van antibiotica in de landbouw om in wet- en regelgeving, die bovendien is geharmoniseerd voor de gehele EU.

De EU verordeningen 2019/4 en 2019/6 maken met 2019/5 deel uit van een set van drie die in duidelijke onderlinge samenhang zijn opgesteld. Verordening 2019/4 gaat over de vervaardiging, het in de handel brengen en het gebruik van gemedicineerde diervoeders. Gemedicineerd diervoeder wordt op het moment van schrijven niet toegepast in Nederland, maar omdat het wettelijk wel mogelijk is, wordt deze verordening toch in het huidige advies behandeld. Uit het bepaalde in de verordening zouden enige handhavingstaken voor de NVWA kunnen volgen. De tweede, 2019/5, reguleert procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk gebruik en vormt de wettelijke basis van de beoordeling van geneesmiddelen door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Deze verordening heeft geen betrekking op het werk van de NVWA en wordt in dit advies verder niet behandeld. In de derde, 2019/6, zijn regels vastgesteld voor vervaardiging, toelating op de markt, invoer en uitvoer, distributie, controle en gebruik van diergeneesmiddelen. De verordening bevat veel gedetailleerde voorschriften over de toepassing en het gebruik van antibiotica bij vlees producerende dieren. Handhaving van al die voorschriften vormt een flink takenpakket voor de NVWA. Dit advies richt zich daarom op de toepassing van antibiotica bij landbouwhuisdieren overeenkomstig de verordeningen 2019/4 en, voornamelijk, 2019/6.

Doel
Het doel van dit advies, op initiatief van bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO), is een voorstel te doen voor praktische invulling door de NVWA van de taken die voortvloeien uit de verordeningen, waarbij de ontwikkeling en verspreiding van antibiotica resistentie zoveel mogelijk wordt voorkomen, zonder diergezondheid en dierenwelzijn te schaden.

Aanpak
De monitoring van resistentie van bacteriën in de veterinaire sector en aangetroffen op levensmiddelen wordt sinds 2002 gerapporteerd in de MARAN rapporten door Wageningen Bioveterinary Research en haar voorgangers. De NVWA financiert al vele jaren onderzoek naar antimicrobiële resistentie bij het RIVM en de Universiteit van Amsterdam. De inzichten over ontstaan, ontwikkeling en verspreiding van resistentie, verkregen uit de verscheidene lijnen van onderzoek gecombineerd met die uit de wetenschappelijke literatuur, vormen de achtergrond voor het onderstaande advies. In het bijzonder de potentiële maatregelen om resistentie tegen te gaan zijn geformuleerd vanuit deze achtergrond, maar ook bij de bespreking van de huidige praktijken in de landbouw speelt dit een rol. Om een indruk te krijgen van de praktische kanten van de problematiek is meegelopen met inspecties van een vleeskuikenbedrijf, een varkenshouderij en een kalverhouderij.

De onderbouwing gaat uitgebreid in op de behandelingsprotocollen en de manieren van toedienen omdat een algemene en ongerichte reductie van de toepassing van antibiotica voor landbouwhuisdieren tot aantasting de diergezondheid en dierenwelzijn kan leiden. Daarom is het waarschijnlijk dat aanpassingen van de wijze van behandelen de beste mogelijkheden bieden tot het

bereiken van de therapeutische doelen met een zo beperkt mogelijke ontwikkeling van resistentie. De implicaties van de bepalingen van de verordeningen EU 2019/4 en 2019/6 voor de handhaving van de NVWA op vanuit het oogpunt van antibiotica resistentie wenselijke verbeteringen in de bedrijfsvoering worden onder de loep genomen vanuit het perspectief van volksgezondheid, diergezondheid en dierenwelzijn in combinatie. De, beperkte, mogelijkheden om de overdracht van resistentie vanuit de agrarische sector naar de humane gezondheidszorg zoveel mogelijk tegen te gaan worden opgesomd. De verplichtingen voor monitoring van resistentie en gebruik van antibiotica en de etikettenvoorschriften en waarschuwingen die in de verordeningen staan worden vervolgens uiteengezet. De adviezen die beleidsafwegingen vergen zijn gericht aan het ministerie van LNV en de meer voor uitvoering en handhaving relevante adviezen aan de inspecteur-generaal van de NVWA. In de bijlage worden de voor antibiotica resistentie relevante overwegingen en bepalingen uit de verordeningen geciteerd en de bepalingen van een kort commentaar voorzien dat de relevantie en implicaties voor de beleidsministeries, de NVWA en veehouderijen samenvat.

Eerdere versies van het advies zijn voorgelegd aan inspecteurs die ervaring hebben met de dagelijkse praktijk van dit onderwerp en aan deskundigen binnen en buiten BuRO van de NVWA.

Bevindingen en conclusies

- Het voornaamste risico voor de ontwikkeling van resistentie wordt gevormd door blootstelling van bacteriën aan niet-dodelijke concentraties van antibiotica. De kans daarop is bij landbouwhuisdieren het grootst bij toediening via drinkwater of voer.
- De optimale behandeling vanuit het perspectief van voorkómen van ontwikkeling van resistentie bestaat uit de hoogste dosis die het dier kan verdragen voor de kortste tijd waarin de infectie kan worden geklaard.
- Met de invoering van de nieuwe verordeningen zijn lidstaten verplicht naast gegevens over het voorkomen van resistentie ook verkoop- en gebruiksgegevens van antibiotica in de veehouderij aan de Europese Commissie aan te leveren. In Nederland worden deze gegevens jaarlijks door de SDa verzameld met tussenkomst van de sectoren.
- De huidige gebruiksvoorschriften van de fabrikanten laten gewenste aanpassingen van het doseringsprotocol niet altijd toe.
- Het vermijden van het veterinair gebruik van antibiotica die gereserveerd zijn voor uitsluitende toepassing bij de mens is van groot belang voor de volksgezondheid.
- Met behulp van registratiesystemen voor de verkoop- en gebruiksgegevens en benchmarkwaarden kunnen veehouderijen, zoals in de kalversector, die meer antibiotica gebruiken dan vergelijkbare bedrijven en dierenartsen die vaker antibiotica voorschrijven dan collega’s worden gesignaleerd.
- Om resistentie-ontwikkeling zoveel mogelijk tegen te gaan dienen antibiotica voor veterinair gebruik of in exact de juiste hoeveelheden te worden afgeleverd, of dient er een sluitend systeem te worden ontworpen voor de afvoer en vernietiging van ongebruikte hoeveelheden.
- Bij koppelbehandelingen is individuele rechtstreekse toediening van antibiotica bijvoorbeeld met behulp van een repeteer doseerspuit te prefereren boven toediening via drinkwater of voer, tenzij kan worden gegarandeerd dat ieder dier de juiste dosis krijgt.

- Het weglekken van lage concentraties antibiotica in de vorm van ongebruikt gemedicineerd diervoeder of drinkwater met restanten of door versleping moet worden tegen gegaan. Verspreiden van mest met antibiotica en onjuiste afvoer van melk met antibiotica is eveneens ongewenst.
- Maatregelen om de hoeveelheid resistentie geselecteerd door veterinair gebruik van antibiotica die de humane gezondheidszorg bereikt, te verminderen zijn in principe denkbaar, maar onderzoek is nodig om te bepalen of deze kosteneffectief zijn.
- De verordeningen EU 2019/4 en 2019/6 verbieden antibiotica te gebruiken om de effecten van slechte hygiëne, ondermaatse veehouderijpraktijken, gebrekkige verzorging of wanbeheer tegen te gaan. Deze open normen vragen om een nadere definiëring om vast te kunnen stellen wanneer er sprake is van dergelijke praktijken.
- Microbiologische criteria voor de kwaliteit van diervoeder kunnen een nuttig instrument zijn voor de preventie van onnodige blootstelling van landbouwhuisdieren aan pathogene microorganismen.
- Bestrijdingsmaatregelen bij het optreden van vanuit het oogpunt van de humane gezondheidszorg ongewenste vormen van resistentie bij landbouwhuisdieren vormen geen onderdeel van de bepalingen van de verordeningen EU 2019/4 en 2019/6.

Adviezen

Aan het ministerie van LNV

- Stel in overleg met producenten en leveranciers van antibiotica en met de Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) richtlijnen op met als doel de voorschriften en formularia voor de toepassing van antibiotica in overeenstemming te brengen met de meest recente wetenschappelijke inzichten.
- Creëer voor de NVWA de mogelijkheid onderbouwde afwijkingen van de voorschriften van producenten en formularia te tolereren.
- Blijf dierenartsen identificeren die meer antibiotica voorschrijven dan voor hun praktijk gebruikelijk is door middel van de in de verordening vereiste monitoring en bezie per geval of maatregelen noodzakelijk zijn.
- Eis van leveranciers van antibiotica dat deze in de voorgeschreven hoeveelheden worden aangeleverd, of ontwerp en implementeer een sluitend systeem voor afvoer en vernietiging van ongebruikte hoeveelheden.
- Neem, indien nodig, en in aanvulling op de bepalingen van de verordeningen EU 2019/4 en 2019/6 actie om, vanuit het oogpunt van de humane gezondheidszorg ongewenste vormen van resistentie bij landbouwhuisdieren, te bestrijden.

Aan de inspecteur generaal van de NVWA

- Houd toezicht op de implementatie van bedrijfsbehandelplannen en bedrijfsgezondheidsplannen met bijzondere aandacht voor bedrijfshygiëne en een algemene bedrijfsvoering.
- Houd toezicht op veehouders die in de loop der jaren meer antibiotica gebruiken dan vergelijkbare bedrijven en op dierenartsen die meer antibiotica voorschrijven dan collega's met een vergelijkbare praktijk.

- Treed in overleg met beleid om van de sector te eisen dat bij diersoorten waar dat mogelijk is antibiotica rechtstreeks aan dieren worden toegediend met een injectie en niet via drinkwater of voer.
- Ontwerp handhaafbare normen voor de in de verordeningen gebruikte termen "slechte hygiëne", "ondermaatse veehouderijpraktijken", "gebrekkige verzorging" en "wanbeheer".
- Stimuleer dat de sector de werkwijze met bedrijfsbehandelplannen en bedrijfsgezondheidsplannen in overeenstemming brengt met de verordeningen EU 2019/4 en EU 2019/6.
- Ontwikkel in samenspraak met de ministeries van LNV en VWS een interventiebeleid voor incidenten waarbij zeldzame, maar voor de volksgezondheid risicovolle, vormen van resistentie worden aangetroffen.

In aanvulling op bovenstaande adviezen laat BuRO de mogelijkheden onderzoeken om het verspreiden van antibiotica via mest of melk vanaf veehouderijen te beperken. Bovendien onderzoekt BuRO, in aanvulling op de ketenrisicobeoordeling diervoeder, of het stellen van microbiologische criteria voor de kwaliteit van diervoeder kan bijdragen aan de beperking van de blootstelling van landbouwhuisdieren aan pathogene microorganismen waardoor de noodzaak voor behandeling met antibiotica kan worden beperkt.

Hoogachtend,

Prof. dr. A. Opperhuizen
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

ONDERBOUWING

Antimicrobiële resistentie

De gestaag toenemende resistentie van bacteriën tegen antimicrobiële middelen, doorgaans aangeduid als "antibiotica", is een algemeen erkend wereldwijd probleem voor de volksgezondheid, omdat infectieziekten niet langer optimaal kunnen worden bestreden (Andersson & Hughes, 2014; Chatterjee et al., 2018; Naylor et al., 2018). Toepassing van antibiotica veroorzaakt resistentie wanneer bacteriën de blootstelling daaraan overleven en zich aanpassen. Ze zijn dan in meer of mindere mate resistent geworden. Bacteriën die resistent zijn overleven de blootstelling aan antibiotica en kunnen daardoor uitgroeien terwijl gevoelige cellen dood gaan. Op die manier treedt selectie op voor resistentie. Gebruik van antibiotica voor de behandeling van landbouwhuisdieren selecteert, net als humaan gebruik, voor resistentie. Een deel van de resistentie die in de landbouw wordt geselecteerd vindt zijn weg naar humaan pathogenen (Ter Kuile et al., 2016; Mughini-Gras et al., 2019). In andere woorden, bacteriën die resistent zijn geworden door het gebruik van antibiotica in de landbouw, kunnen die resistentie uiteindelijk overdragen aan ziekteverwekkers voor de mens.

De behandeling van infectieziekten is duurder wanneer de pathogeen resistent is tegen het eerste keus middel. Bacteriën kunnen resistent zijn tegen meerdere of zelfs tegen bijna alle antibiotica, zodat naar de laatste redmiddelen gegrepen moet worden, die vaak ernstiger bijwerkingen hebben en andere nadelen, zoals hogere prijs (Huebner et al., 2019). Dit vertaalt zich enerzijds in zwaardere ziektelast voor de patiënt en hogere kosten voor de behandeling en anderzijds vormt het een risico voor diergezondheid en dierenwelzijn. Een schatting uit 2015 stelt dat antibiotica resistentie in de gehele EU verantwoordelijk is voor € 1,5 miljard extra kosten voor de humane gezondheidszorg, met bij benadering 33.000 vermijdbare doden (EU, 2017; Cassini et al., 2019; Freitas et al., 2020). Doemscenario's zijn beschreven, waarin er bijvoorbeeld in het jaar 2050 wereldwijd 10 miljoen mensen per jaar overlijden aan infecties met resistente pathogenen (IACG, 2019). Echter, analyse van de ontwikkeling van het niveau van resistentie in Nederland, zoals gerapporteerd over de afgelopen jaren in de NethMap en MARAN rapportages, ondersteunt dergelijke scenario's niet (Heederik, 2020; Veldman et al., 2020). In de veterinaire sector gaat het percentage resistente bacterie isolaten omlaag en in de humane sector is het min of meer stabiel. Bij de mens wordt vermijdbaar overlijden vanwege een infectie met een door resistentie onbehandelbare bacterie niet gerapporteerd, wel een lichte toename in het gebruik van laatste keus middelen die alleen in geval van uiterste noodzaak worden toegepast. De gunstige ontwikkelingen in de veterinaire sector zijn een gevolg van sterke verbeteringen van de toepassing van antibiotica voor landbouwhuisdieren sinds 2007. Daarom blijft het noodzakelijk antibiotica te gebruiken op een manier die infecties geneest met minimale ontwikkeling van resistentie.

Door alle factoren samen wordt de behandeling van een patiënt met een resistente pathogeen duurder in vergelijking met eenzelfde infectie met een gevoelige variant. Bij evenredige verdeling over de EU van de geschatte ziektelast van 33.000 doden en 1,5 miljard euro extra ziektekosten zou het voor Nederland neerkomen op bij benadering € 50 miljoen extra kosten en ongeveer 1200 sterfgevallen. Gegevens om een beter onderbouwde schatting te maken zijn niet

beschikbaar en de juiste wijze om dergelijke schattingen te maken is eveneens onderwerp van discussie (Dunachie et al., 2020). De enige onderbouwde schatting van de kosten voor de landbouwhuisdieren wanneer geen enkel antimicrobieel middel meer beschikbaar zou zijn vanwege resistentie of andere redenen, is $60,- per melkkoe per jaar in de VS (Lhermie et al., 2018b;2018a). Bij extrapolatie van dat bedrag zou dat neerkomen op enkele honderden miljoenen euro voor de gehele veeteelt sector in Nederland. De extra kosten voor de veterinaire sector veroorzaakt door resistentie problemen zijn onbekend, maar zijn vermoedelijk slechts een fractie van dat bedrag.

In het kader van risicobeoordeling is het risico voor de mens van veterinaire toepassing van antibiotica gedefinieerd als de extra ziektelast en verhoogde kosten in de humane gezondheidszorg als gevolg van de toepassing van antimicrobiële middelen bij landbouwhuisdieren. Deze definitie dwingt in feite een "One Health" benadering af, waarbij humane en veterinaire gezondheidszorg als onlosmakelijk worden beschouwd (Queenan et al., 2016). Dientengevolge wordt sinds 2015 het beleid betreffende antibiotica resistentie in Nederland geformuleerd vanuit dit "One Health" perspectief. Eenzelfde benadering wordt ook door de EU toegepast. Het Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report (ECDC et al., 2017) is vanuit de One Health invalshoek opgesteld, net zoals de Nederlandse NethMap/Maran rapportages over antibiotica gebruik en resistentie (Veldman et al., 2019).

Wereldwijd wordt tussen de 50 en de 80 % van alle antibiotica gebruikt voor veterinaire doeleinden (Cully, 2014). Dat resulteert in veel resistentie in agrarische microorganismen en indirect in een hogere mate van resistentie in humaan pathogenen. In een vergelijking van resistentie gemeten in de Verenigde Staten, Denemarken en Spanje bleek dat bacteriën in menselijke feces het meest resistent zijn tegen antibiotica die zijn toegestaan voor veterinair gebruik in het land waar de donor van het feces monster inwoner is (Forslund et al., 2013). Deze observatie is een van de vele aanwijzingen dat veterinair gebruik van antibiotica selecteert voor resistentie bij humaan pathogenen. Lange tijd is het niet goed mogelijk geweest de bijdrage van de selectie in de veterinaire sector aan de totale hoeveelheid resistentie in de humane gezondheidszorg te kwantificeren. Recentelijk is een onderbouwde schatting gemaakt van een bijdrage van ongeveer 20% tot 25% vanuit de landbouw aan Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) resistentie in ziekenhuis pathogenen (Mughini-Gras et al., 2019). Tegen dit soort bacteriën zijn de meeste antibiotica van de penicilline groep niet langer werkzaam.

Ontstaan, ontwikkeling en verspreiding van resistentie

Bacteriën kunnen op twee manieren resistent worden tegen antibiotica:

1) De novo door blootstelling aan niet-lethale concentraties, waarna eerst aanpassing op het niveau van genexpressie plaatsvindt en in een later stadium mutaties in het DNA optreden, hetgeen tot een hoog niveau van resistentie leiden.
2) Door de overdracht van zogeheten resistentiegenen tussen bacteriën. Deze resistentiegenen zijn vaak gelegen op plasmiden, circulaire stukken DNA die apart van het chromosoom worden vermenigvuldigd.

In beide gevallen vindt selectie voor resistentie plaats wanneer bacteriën aan niet-dodelijke hoeveelheden antibiotica worden blootgesteld. Bij hoge concentraties worden de gevoelige cellen gedood voordat ze op een van de twee manieren resistent kunnen worden (Handel et al., 2015).

Antibiotica worden verdeeld in zogeheten bactericide middelen, die bacteriën doden en bacteriostatische middelen, die de groei stilleggen. De novo resistentie ontstaat wanneer bacteriën worden blootgesteld aan concentraties van antibiotica die niet hoog genoeg zijn om ze te doden in het geval van bactericide antibiotica, of de groei volledig te stoppen wanneer het bacteriostatische middelen betreft. Het blijkt dat wanneer de bacteriën blootstelling aan antibiotica overleven, ze sneller resistentie opbouwen tegen bactericide middelen dan tegen bacteriostatische (van der Horst et al., 2011; Handel et al., 2014; Hoeksema et al., 2018). Om blootstelling te overleven, moeten de bacteriën per definitie in aanraking zijn geweest met lagere concentraties dan de minimale inhiberende concentratie (MIC). Binnen minder dan een uur treden dan de eerste veranderingen op in de expressie verschillende genen en na een paar uur is de regulatie van 100 tot 200 genen aangepast (Handel et al., 2013; Handel et al., 2014). Die genen vervullen vaak een rol in het metabolisme. De MIC gaat omhoog met een factor tussen de 4 en de 16, zodat al van resistentie gesproken kan worden. Na verloop van een paar dagen bij oplopende maar niet dodelijke concentraties treden mutaties op die tot resistentie op nog veel hoger niveaus leiden, 100 tot 10.000 keer de oorspronkelijke MIC (Handel et al., 2014; Hoeksema et al., 2019). Dit heeft meer praktische relevantie dan ogenschijnlijk, want ook tijdens een normale antibioticum kuur kan de MIC van een pathogeen zo hoog worden dat hij voor klinische doeleinden resistent is (Feng et al., 2016). Deze vorm van de novo verwerving van resistentie kan overal optreden waar om welke reden dan ook blootstelling aan non-lethale concentraties van antibiotica optreedt. Er is geen informatie over hoe groot de rol van dit proces in de vorming van resistentie bij landbouwhuisdieren is kwantitatief gezien, maar dat het gebeurt is zeer waarschijnlijk.

Beter gekwantificeerd is de rol van zogeheten resistentie-plasmiden bij de verspreiding van resistentie (Davies & Davies, 2010; Partridge et al., 2018). Plasmiden zijn circulaire stukken DNA die geen deel uitmaken van het chromosoom, zelfstandig kunnen vermenigvuldigen en tussen bacteriën worden uitgewisseld. Een groot aantal in de wetenschappelijke literatuur beschreven plasmiden bevat genen die voor resistentie tegen antibiotica coderen. Voor vrijwel ieder antibioticum is een aantal resistentie-genen bekend (Aminov, 2009). Deze kunnen zich via resistentie-plasmiden verspreiden. Dat gaat het makkelijkst tussen verwante bacteriën, maar dat is niet noodzakelijk (Partridge et al., 2018). De aanwezigheid van antibiotica in het milieu lijkt de overdracht eerder te vertragen dan te bevorderen (Schuurmans et al., 2014; Handel et al., 2015). De overdracht van plasmiden met resistentiegenen kan onder veel omstandigheden plaats vinden, maar de ontvangende cel moet wel levensvatbaar zijn. Twee stappen zijn noodzakelijk voor succesvolle overdracht: 1) De plasmide moet overgedragen worden van de donor cel naar de acceptor cel en zich daar handhaven. 2) De resistentiegenen op het plasmide moeten tot expressie worden gebracht en selectie voor die resistentie moet optreden zodat de nieuw resistente cel kan overleven en groeien, terwijl dezelfde bacteriën zonder plasmide dat niet

kunnen. Na overdracht moet het resistentiegen tot expressie gebracht kunnen worden om een selectief voordeel te bieden (Stepanenko & Heng, 2017). Wanneer dat gebeurt is, dan heeft de cel hogere overlevingskansen bij blootstelling aan antibiotica zodat selectie plaats vindt. Concentraties van antibiotica die de gevoelige ontvangende cel niet afdoden, maar al wel selecteren voor resistentie vormen het grootste risico op overdracht van resistentie-plasmiden. Dit zijn per definitie concentraties lager dan de MIC van de ontvangende cel.

Uit het bovenstaande volgt dat zowel voor de novo resistentie als voor de overdracht van resistentie-plasmiden concentraties lager dan de MIC een belangrijk risico vormen (Ter Kuile et al., 2016; Llewelyn et al., 2017). Blootstelling van bacteriën in veehouderijen aan dergelijke concentraties is een onvermijdelijk gevolg van alle andere wijzen van toediening anders dan injectie. Bij toediening via drinkwater krijgen niet alle dieren een gelijke dosis en antibiotica kunnen neerslaan in de leidingen en vervolgens weer oplossen. Bij toediening via gemedicineerd voer kan versleping optreden en top-dressing resulteert in ongelijkmatige verdeling. Resistentie vorming treedt al op bij heel lage concentraties, in het geval van (fluoro)quinolonen al bij minder dan 1 % van de MIC (Gullberg et al., 2011). Voor de meeste andere antibiotica ligt die grens hoger, maar bij rondom de 10% van de MIC wordt al voor resistentie geselecteerd (Andersson & Hughes, 2014; Hughes, 2014).

Het bovenstaande samenvattend is de conclusie dat concentraties van antibiotica lager dan de zogeheten minimale inhiberende concentratie (MIC), de laagste concentratie die de groei van de bacterie volledig stopt, een belangrijk risico vormen voor de ontwikkeling en verspreiding van antimicrobiële resistentie (Ter Kuile et al., 2016; Llewelyn et al., 2017). Blootstelling van bacteriën aan niet dodelijke concentraties antibiotica kan gebeuren door versleping, te lage dosering, morsen, ongelijke verdeling bij top-dressing, om maar een paar voorbeelden te noemen.

Doelstellingen en mogelijke maatregelen ter vermindering van de effecten van antibioticagebruik in de veeteelt

Bij het voorstellen van maatregelen om de effecten van het gebruik van antibiotica in de veeteelt te verminderen zal een beleidsmatige afweging gemaakt moeten worden tussen de baten voor de volksgezondheid aan de ene kant en diergezondheid, dierenwelzijn en de kosten voor de veehouders aan de andere kant. Het is weinig zinvol om in de veeteelt dure maatregelen te nemen die onvoldoende opleveren in de vorm van winst voor de humane gezondheidszorg. Aan de andere kant vormt antimicrobiële resistentie ook een kostenpost voor de veehouderijen (Lhermie et al., 2018a). Dieren blijven langer ziek, er kan meer uitval optreden en de behandeling is duurder. Daarom heeft de veeteelt sector ook zelf een belang om de ontwikkeling en verspreiding van resistentie tegen te gaan. Hoe groot dat belang financieel is, kan met de op dit moment beschikbare gegevens niet worden berekend. De kosten van volledige onbruikbaarheid van alle antibiotica door resistentie zouden voor de Nederlandse landbouw in de orde grootte van honderden miljoenen euro's per jaar kunnen uitkomen.

De humane infectiebestrijding in Nederland kent al vele jaren een zeer terughoudend voorschrijfbeleid voor antibiotica (Adriaenssens et al., 2011). Het doel van de behandelprotocollen is de infectie zo goed mogelijk te bestrijden zonder onnodige resistentie of andere ongewenste neveneffecten te veroorzaken

(Schuts et al., 2016). In het verleden hoorde de Nederlandse landbouw bij de hoogste verbruikers per dier in de EU. Hierdoor ontstond de merkwaardige situatie dat de inspanningen in de humane gezondheidszorg mogelijk teniet gedaan werden door de resistentie die werd overgedragen vanuit de agrarische sector. De drastische algemene vermindering van antibiotica gebruik door de gehele veterinaire sector na 2007 heeft de situatie aanmerkelijk verbeterd. Bij een verdere niet-gerichte vermindering kan de diergezondheid en het dierenwelzijn in het geding komen. Daarom zijn na deze algehele reductie, specifieke maatregelen, zoals uitgekiende doseringsmethoden die blootstelling van bacteriën aan lage concentraties antibiotica voorkomen, het meest doelmatig om therapeutische doelen te bereiken en tegelijkertijd resistentie zoveel mogelijk te beperken.

De reductie met bijna 70% van het verbruik van antibiotica door de Nederlandse veeteelt sector in de periode van 2009 tot 2019 (Heederik, 2020; Veldman et al., 2020) heeft goed meetbare gevolgen gehad voor de mate van resistentie in de microbiota van landbouwhuisdieren. Bij het indicatororganisme *E. coli* uit verschillende bronnen is een reductie van het percentage resistente cellen waargenomen van doorgaans meer dan 50% in 2018 vergeleken met de hoogste waarden in de jaren 2007-2011. Misschien nog wel belangrijker is de synchrone afname van resistentie van bij de mens geïsoleerde *Salmonella. Salmonella* infecties worden voornamelijk veroorzaakt door besmet voedsel (Pires et al., 2014) en de behandelingsprotocollen voor menselijke infecties zijn niet gewijzigd in die periode. Dat suggereert dat deze afname in resistentie op zijn minst gedeeltelijk is veroorzaakt door de vermindering van veterinair antibiotica gebruik.

Zoals eerder gesteld is de mate waarin blootstelling aan sublethale concentraties van antibiotica leidt tot het ontstaan en verspreiden van resistentie, afhankelijk van de duur en de frequentie van die blootstelling (Andersson & Hughes, 2014). Reductie van gebruik door verlagen van de dosis veroorzaakt eerder meer dan minder resistentie omdat de pathogeen aan niet dodelijke concentraties wordt blootgesteld. Dat betekent dat naast de reductie van het totaal aantal behandelingen, ook verbetering van de manier van toepassing het ontstaan van resistentie kan beperken. De optimale behandeling is volgens de nieuwste opvattingen de hoogste dosis die de patiënt, mens of dier, verdraagt voor de kortste periode die de infectie klaart (Ter Kuile et al., 2016; Llewelyn et al., 2017). In een eerder advies heeft BuRO al het advies gegeven dat onder de juiste omstandigheden afgeweken zou moeten kunnen worden van algemene gebruiksvoorschriften aangaande de behandelingsduur en dat een kuur eerder beëindigd kan worden als de infectie geklaard is. Wettelijk gezien is dat nu niet mogelijk omdat er in de bijsluiters anders is bepaald. Het zou wenselijk zijn de bijsluiters in deze zin aan te passen, of de mogelijkheid tot afwijken te creëren. Naast optimale behandelingsprotocollen is het vermijden van blootstellen van microorganismen aan lage concentraties van antibiotica door versleping, weglekken, uitrijden van mest met antibiotica, etc. van belang.

Niet uitgesloten kan worden dat op een gegeven moment een niveau van veterinair gebruik van antibiotica wordt bereikt waarbij verdere reductie strijdig is met dierenwelzijn en diergezondheid (Ferri et al., 2017). Wanneer teneinde het antibiotica gebruik laag te houden infecties niet tijdig worden behandeld, lijdt het dier onnodig en wordt zijn gezondheid aangetast. Reductie van de ontwikkeling en

selectie van resistentie en de overdracht naar de humane sector moet daarom op een zorgvuldig doordachte manier worden betracht. Niet behandelen of behandelen met een te lage dosis vormt een risico voor het verspreiden van infecties. De Raad van Dierenaangelegenheden stelt dat een verdere reductie van de totale hoeveelheid antibiotica toegepast op landbouwhuisdieren dan niet meer kan worden behaald door infecties minder met antibiotica te behandelen zonder daarbij diergezondheid en dierenwelzijn in gevaar te brengen (Stegeman & Schakenraad, 2016). Uit datzelfde rapport kunnen een drietal opties worden gedistilleerd om de ontwikkeling en selectie van resistentie tegen te gaan: 1) het voorkomen van infecties door bedrijfsmaatregelen zoals verbeterde hygiëne, 2) bescherming middels vaccinatie en 3) verbeterde behandelprotocollen die wel de infectie klaren, maar minder selecteren voor resistentie. Het doel van dergelijke maatregelen moet altijd zijn de vermindering van de kans op blootstelling van bacteriën aan sublethale concentraties van antibiotica.

Huidige toepassing van antibiotica voor pluimvee, varkens en vleeskalveren

Sinds 1 maart 2014 hebben antibiotica de UDD-status, toepassing Uitsluitend Door Dierenarts, en mag een veehouder deze alleen onder voorwaarden op voorraad hebben en zelf toedienen. Antibiotica moeten worden opgenomen in het bedrijfsgezondheids- en behandelplan, een afzonderlijk document van het veehouderijbedrijf en de dierenarts waarin vaak voorkomende ziekten en aandoeningen en de daartegen te gebruiken diergeneesmiddelen worden beschreven. De dierenarts moet los van het bedrijfsgezondheids- en behandelplan antibiotica en andere voorschriftplichtige diergeneesmiddelen separaat voorschrijven. Hiervoor moet een diagnose gesteld worden. De veehouder kan wel zelf beginnen de dieren bij de in het bedrijfsbehandelplan beschreven symptomen te behandelen.[1] Het plan is afgestemd op de situatie van het bedrijf en per aandoening die er speelt is een behandeling voorgeschreven. De veehouder is gerechtigd antibiotica op voorraad te hebben als dat volgt uit het behandelplan. Werken met bedrijfsbehandelplannen lijkt een goede manier om overweging 5 van 2019/6 in de praktijk te brengen en bescherming van de volksgezondheid te realiseren tegen minimale administratieve lasten.

De Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) heeft een Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB) die onder meer het opstellen van richtlijnen en zogeheten formularia tot taak heeft (KNMvD, 2015). Een formularium is een voorschrift gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten voor antibioticumgebruik bij landbouwhuisdieren, die is opgesteld met als doel een goede behandeling te combineren met preventie van resistentie. Door middel van de formularia geeft de beroepsgroep de eerste, tweede en derde keuze middelen tegen infecties aan. Eerste keus middelen zijn doelmatig en hebben een beperkt risico voor de vorming van resistentie en kunnen daarom in het bedrijfsbehandelplan worden opgenomen. Tweede keus middelen mogen alleen in geval van onderbouwde noodzaak worden toegepast en kunnen alleen bij uitzondering in het bedrijfsbehandelplan worden opgenomen. Derde keus middelen zijn van kritisch belang voor de humane gezondheidszorg en mogen alleen worden gebruikt voor individuele dieren en wanneer is aangetoond dat er geen alternatieven zijn door microbiologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling. Richtlijnen voor verstandig gebruik en formularia hebben

[1] https://www.rvo.nl/onderwerpen/agrarisch-ondernemen/dieren-houden/dierenwelzijn/antibiotica-gebruiken-de-veehouderij/voorwaarden-voor-zelf-toedienen

niet een zelfstandige wettelijke status, maar het naleven ervan is wel in de Nederlandse regelgeving opgenomen. De dierenarts blijft verantwoordelijk voor het opvolgen van wet- en regelgeving betreffende de toepassing van antibiotica. In de praktijk ontstaan er af en toe situaties waarin de dierenarts op grond van vakkennis een behandeling zou willen voorschrijven die in strijd is met de formularia of gebruiksvoorschriften. In de huidige wet- en regelgeving is dat niet toegestaan.

De WHO heeft een lijst opgesteld van "highest priority critically important antimicrobials" voor de humane geneeskunde (Collignon et al., 2016). Deze antibiotica mogen niet of alleen onder zeer uitzonderlijke voorwaarden voor landbouwhuisdieren worden gebruikt. Om de paar jaar wordt deze lijst aangepast aan de situatie betreffende humane-infectie bestrijding van dat moment, de laatste keer in 2016. Een vergelijkbare lijst in meer detail uitgewerkt is recent ook door de EMA gepubliceerd (EMA, 2019). De huidige lijst reserveert de quinolonen, derde generatie en hoger cefalosporinen, macroliden, ketoliden, glycopeptiden en polymyxines voor humaan gebruik en bant ze dus uit als diergeneesmiddel. Als spiegelbeeld op deze opsomming worden sommige middelen van deze klassen expliciet gereserveerd voor veterinair gebruik. De middelen die voor humaan gebruik zijn bestemd worden op dit moment bij dieren uitsluitend als derde keus middelen gebruikt, wanneer een resistentiebepaling aantoont dat het de enige middelen zijn die nog effect hebben. In Nederland is het totaal gebruik hiervan voor veterinaire doeleinden bijzonder laag, voor vrijwel alle diersoorten minder dan 0,5% van het totale gebruik, behalve bij kalkoenen (3% in 2018) (Heederik et al., 2019). De EU behoudt zich het recht voor van de WHO lijst af te wijken en baseert zich daarbij op een afweging tussen de lijsten van WHO, EMA en OIE. De afwijkingen van de WHO lijst zijn doorgaans op detail niveau. Gezien de mogelijke gevolgen voor de humane gezondheidszorg van niet navolgen van deze regels, is strikt handhaven geboden. Artikel 37 lid 3 van 2019/6 bepaalt dat toepassing van antibiotica die zijn voorbehouden voor behandeling van infecties bij de mens niet mogen worden toegepast bij dieren. De EMA formuleert op het moment van schrijven adviezen ter voorbereiding van uitvoerende besluiten.

De toelating en dus ook specificaties voor diergeneesmiddelen zullen geharmoniseerd worden voor de gehele EU in het kader van de nieuwe verordeningen. Daartoe zullen indicaties, doseringen en therapieduur opnieuw worden onderbouwd. In dat kader kunnen wellicht de behandelingsprotocollen worden bijgesteld volgens het principe van kort behandelen met een hoge dosis om ontwikkeling van resistentie verder te beperken (Llewelyn et al., 2017). De vraag is hoe de theoretisch gezien optimale behandeling van de hoogste dosis die het dier kan verdragen voor de kortste tijd die nodig is om de infectie te klaren, wettelijk mogelijk te maken in zoveel mogelijk situaties. Het verloop van infecties kan erg verschillen van geval tot geval en zeker bij grote koppels zal een infectie verspreid over de tijd verlopen (Stacey et al., 2007). De dierenarts moet de doelmatigste behandeling vast stellen en daarbij rekening houden met het voorkomen van resistentie (NVWA, 2019a). Dat laatste is eveneens in het belang van de sector, omdat infecties met resistente dierpathogenen lastiger te behandelen zijn dan de gevoelige varianten. Daarom lijkt het nodig ruimte te creëren voor dierenartsen om van bestaande protocollen te kunnen afwijken, mits duidelijk en goed gemotiveerd. De mogelijkheden om af te wijken moeten worden geformuleerd op een manier die niet toelaat dat er misbruik van wordt gemaakt, bijvoorbeeld omdat dat beter uitkomt in verband met de wachttijd.

Dierenartsen schrijven de antibiotica voor en leveren deze eveneens aan de veehouderij. Doordat de handel in diergeneesmiddelen zoals antibiotica een bron van inkomsten vormt voor de dierenarts heeft deze formeel gezien een belangenconflict. Overweging 47 van 2019/6 stelt dat dierenartsen er voor moeten zorgen dat zij geen belangenconflict krijgen wanneer zij geneesmiddelen voorschrijven en niet worden beïnvloed door economische stimulansen om geneesmiddelen voor te schrijven. Onafhankelijk van of een dierenarts daadwerkelijk het voorschrijfgedrag door oneigenlijke overwegingen laat beïnvloeden, is monitoring ervan een goed middel om ongewenst voorschrijfgedrag te constateren. De monitoring van antibiotica gebruik is verplicht volgens 2019/6 artikel 57 en kan worden benut om dierenartsen die meer antibiotica voorschrijven dan gebruikelijk te identificeren. Deze kunnen vervolgens naar de redenen voor het grootgebruik worden gevraagd en als dit niet te verantwoorden blijkt, kunnen maatregelen worden genomen of kan het tuchtrecht van de beroepsgroep worden toegepast.

Toediening
Vleeskuikens en leghennen krijgen eventueel benodigde antibiotica altijd toegediend als koppelbehandelingen, het groepsgewijs toedienen van medicijnen aan dieren die een epidemiologische eenheid vormen. Pluimvee krijgt wanneer nodig antibiotica toegediend via het drinkwater. Daartoe is een doseringsysteem aangesloten op de drinkwaterleiding. Zieke kippen drinken minder dan gezonde dieren en nemen dus lagere doses antibiotica op terwijl ze meer nodig hebben. Het gevolg is onderdosering van de zieke dieren, of overdosering van de gezonde dieren, of allebei enigszins. Het voornaamste probleem bij het verstrekken van antibiotica opgelost in het drinkwater is dat antibiotica neerslaan in de waterleiding tijdens de behandeling. Deze lossen naderhand weer op, zodat na afloop van een behandeling het drinkwater lage concentraties antibiotica bevat. Dat is vanuit het oogpunt van resistentieontwikkeling bijzonder ongewenst. De EMA bereidt een opinie voor betreffende toediening van antibiotica via drinkwater of door middel van top-dressing, het over het voer uitstrooien van de antibiotica. Een bijkomend probleem is dat wanneer inspecteurs monsters nemen van het drinkwater daarin antibiotica worden aangetroffen, waarvan niet kan worden vastgesteld of deze het gevolg zijn van een illegale behandeling of van een behandeling die langer geleden op de juiste gronden is uitgevoerd. Het probleem van initiële precipitatie in de drinkwaterleidingen en vervolgens opnieuw oplossen van deze neerslag zou in principe kunnen worden ondervangen door de leidingen goed door te spoelen na een behandeling. Dit proces vraagt tijd en aandacht van de veehouder. De NVWA dient toe te zien dat dit op de juiste wijze gebeurt.

Varkens krijgen antibiotica bij koppelbehandelingen met een repeteer-doseerspuit, of via het water, of via het voer toegediend. Toediening met de repeteer-doseerspuit is in veel opzichten de beste manier resistentieontwikkeling te beperken, omdat de dosis exact is, er geen resten buiten het dier terecht komen en de microbiota van de darm minder aan antibiotica worden blootgesteld dan wanneer de antibiotica via voer of drinkwater worden toegediend. Bij toediening via water is het probleem hetzelfde als bij de kippen. Mengvoederbedrijven produceren vanwege de technische moeilijkheden zoals versleping geen met antibiotica gemedicineerd voer meer. Toediening via het voer gebeurt daarom via top-dressing. Tenzij het medicijn heel goed door het voer wordt gemengd is de verdeling door het voer van de antibiotica inhomogeen (Alleweldt, 2010). Hierdoor

kan het ene dier veel meer antibiotica toegediend krijgen dan het andere. Overweging 14 van 2019/4 stelt dat de homogene menging van essentieel belang is voor veilige gemedicineerde diervoeders. Top-dressing kan dat niet garanderen. Een bijkomend probleem is dat zieke dieren minder eten en drinken dan gezonde dieren en derhalve de dieren die de antibiotica het meest nodig hebben er het minst van krijgen. Voor koppelbehandeling is deze wijze van toediening daarom minder geschikt en heeft individuele behandeling met een repeteer-doseerspuit veruit de voorkeur. Deze methode wordt al veel toegepast, waaruit blijkt dat het praktisch ook uitvoerbaar is.

De vleeskalveren sector staat bekend als grote gebruiker van antibiotica, in tegenstelling tot melkkoeien, waar de antibiotica problematiek tot de droogzetters beperkt is (Heederik et al., 2019). De melk van met antibiotica behandelde koeien mag niet op de markt gebracht worden, dus antibiotica worden alleen in geval van noodzaak toegepast. Ook in het geval van kalveren lijkt individuele toediening goed mogelijk en er is weinig reden dit niet te eisen. Vleeskalveren worden vanuit een verscheidenheid van landen naar Nederlandse kalverhouderijen gehaald en kunnen pathogenen uit de oude omgeving aan elkaar overdragen (Marcato et al., 2018). De immuunsystemen van jonge kalveren zijn bovendien nog niet voldoende ontwikkeld om infecties volledig zelfstandig het hoofd te bieden (Siddiqui et al., 2012).

Kalverhouderijen werken meestal volgens een all-in all-out systeem, waarbij de stallen nadat alle kalveren naar de slacht zijn afgevoerd een paar dagen leeg zijn voor schoonmaak en onderhoud en vervolgens een nieuwe lichting kalveren wordt aangevoerd. Dit heeft op zich het voordeel dat er geen kans is op besmetting van jonge kalveren door oudere dieren. De jonge kalveren arriveren echter niet allemaal precies tegelijk, maar doorgaans in een periode van een paar dagen tot twee weken. Bij aankomst is een behandeling met antibiotica vaak noodzakelijk. Daarom werden tot de invoering van de UDD regeling vaak zogeheten "starterpakketten" met antibiotica tegen de meest gebruikelijke aandoeningen van tevoren gereed gemaakt en al geleverd. Volgens de al van kracht zijnde UDD regeling moet de dierenarts eerst de kalveren hebben onderzocht voordat antibiotica kunnen worden geleverd. Desondanks is de toediening van antibiotica aan jonge vleeskalveren relatief hoog gebleven. Het hoge antibiotica gebruik bij jonge kalveren zou wel eens het onvermijdelijke resultaat kunnen zijn van de bestaande werkwijzen waarbij immunologisch onrijpe kalveren vanaf een grote verscheidenheid aan locaties bij elkaar worden geplaatst en ziekteverwekkers zich snel in de stal kunnen verspreiden (Marcato et al., 2018).

Verpakkingsgrootte en restanten antibiotica
Een praktisch probleem dat bij alle productiedieren speelt is dat verpakkingen waarin de antibiotica door de producent worden geleverd vaak niet in overeenstemming zijn met de hoeveelheden die voorgeschreven worden. Daardoor blijft er een hoeveelheid ongebruikt antibioticum op het bedrijf achter. In overweging 32 van 2019/4 staat dat moet worden voorzien in de inzameling of verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen om het risico te beheersen voor de gezondheid van mensen, dieren en het milieu. De lidstaten moeten ervoor zorgen dat de systemen voor verwijdering het beoogde doel bereiken. Bij de huidige stand van zaken is het praktisch gezien lastig de ongebruikte hoeveelheid op een verantwoorde en controleerbare manier af te voeren. Teruggeven voor gebruik elders kan niet vanwege het gevaar van kruisbesmetting en op

verantwoorde wijze laten vernietigen is technisch lastig en de controle daarop vrijwel onuitvoerbaar. De antibiotica op het bedrijf achterlaten voor later gebruik heeft de nadelen dat de dierenarts moet administreren hoeveel antibiotica zich op ieder bedrijf bevinden en vervolgens bij een volgende infectie min of meer gedwongen wordt hetzelfde middel nogmaals voor te schrijven.

De beste manier om dit probleem bij de wortel aan te pakken is om de aflevering in exact de voorgeschreven doses plaats te laten vinden of een waterdicht systeem voor de afvoer van niet-gebruikte antibiotica te ontwerpen. Hiervoor zouden afspraken met de producenten gemaakt moeten worden dat zij antibiotica ook in kleinere verpakkingen beschikbaar stellen of bij de uitlevering precieze doseringen afwegen. Artikel 105 lid 6 van EU 2019/6 stelt dat: *De voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddelen wordt beperkt tot de hoeveelheid die voor de betrokken behandeling of therapie noodzakelijk is.* Wellicht dat deze bepaling gebruikt kan worden om aflevering van exact de juiste doseringen van antibiotica af te dwingen door de farmaceutische industrie te vragen antibiotica ook in kleinere verpakkingen te leveren.

Naast algemene maatregelen om het gebruik te verminderen zijn specifieke maatregelen denkbaar om resistentie als gevolg van toepassing van antibiotica bij landbouwhuisdieren te voorkomen. Blootstelling aan lage concentraties antibiotica is, zoals hierboven besproken, een duidelijke risicofactor voor ontwikkeling van resistentie. Dat betekent dat het weglekken van antibiotica via gemorst gemedicineerd drinkwater, restanten gemedicineerd voer of mest met uitgescheiden antibiotica zoveel mogelijk voorkomen moet worden. Een veelheid aan maatregelen is denkbaar, maar er zijn geen kwantitatieve gegevens over de kosten en de opbrengsten. Omdat in deze gevallen sprake is van blootstelling aan lage concentraties, is het risico van resistentievorming groot. Onderzoek naar de kosten en de effectiviteit van de verschillende mogelijke maatregelen is daarom noodzakelijk.

Maatregelen om de noodzaak van antibiotica te verminderen
In de overwegingen van Verordening EU 2019/4 wordt gesteld "*Behandelingen met geneesmiddelen, in het bijzonder met antimicrobiële stoffen, mogen nooit de plaats innemen van goede praktijken op het gebied van veehouderij, bioveiligheid en beheer*". Artikel 107 lid 12 van EU 2019/6 stelt hetzelfde met net iets andere woorden: "*Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet routinematig toegepast, noch gebruikt om slechte hygiëne, ondermaatse veehouderijpraktijken, gebrekkige verzorging of wanbeheer van landbouwbedrijven te compenseren*". Dat artikel geeft de NVWA nieuwe wettelijke instrumenten te handhaven op bedrijfshygiëne en andere praktijken in het kader van de resistentie tegen antibiotica. Dit zijn in hoge mate open normen. Hoe is slechte hygiëne gedefinieerd? Wanneer zijn veehouderijpraktijken ondermaats? Het zal niet voldoende zijn om alleen de extreme gevallen die overduidelijk in deze categorie vallen aan te pakken. Voor een consequente en voorspelbare handhaving zullen de open normen moeten worden uitgewerkt zodat het voor veehouderijen, dierenartsen en toezichthouders duidelijk is waar een ieder zich aan te houden heeft.

Slechte hygiëne in het kader van antibiotica resistentie betekent blootstelling aan een grote hoeveelheid microorganismen, waaronder ook pathogenen (Collignon & McEwen, 2019). Aan de ene kant maken bedrijven die het wenselijke niveau van

hygiëne nastreven daarvoor kosten. Aan de andere kant bevordert goede hygiëne de gezondheid van de dieren, waardoor de opbrengst omhoog en de kosten voor de gezondheidszorg van de dieren omlaag gaan. De vraag is derhalve welke eisen gesteld kunnen worden aan de hygiëne en hoe die standaarden te handhaven. De inspecteurs van de NVWA hebben grote kennis en inzicht in de situatie van veehouderijen. Het lijkt daarom voor de hand te liggen deze inspecteurs te bevragen en op grond van hun aanbevelingen criteria te formuleren voor de verschillende diersectoren. Het ministerie van LNV kan vervolgens deze aanbevelingen gebruiken bij het invullen en specificeren van de open normen.

Vuile lucht en slechte ventilatie kunnen de oorzaak zijn van de blootstelling van de longen aan pathogene microben, waarbij een risico ontstaat voor luchtweginfecties (Roland et al., 2016). Luchtweginfecties zijn een veel voorkomende reden voor de toepassing van antimicrobiële middelen bij alle in stallen gehouden productiedieren. Er is sprake van schone lucht en goede ventilatie wanneer de dieren geen vermijdbare luchtweginfecties oplopen door slechte kwaliteit lucht. Frequente controle op het goed functioneren van de automatische ventileersystemen in stallen kan bijdragen aan de kwaliteit van de lucht en daarmee de gezondheid van de dieren (Schnyder et al., 2019). Het is conceptueel mogelijk criteria op te stellen voor de microbiologische kwaliteit van de lucht in stallen. Dergelijke criteria moeten worden afgeleid van een op waarnemingen gebaseerd verband met de gezondheid van de dieren.

Vuil in stallen veroorzaakt eveneens infecties en infecties verminderen de groei (Strauch, 1991) en het dierenwelzijn (Van der Meer, 2017). Slechte stalhygiëne is een oorzaak van mastitis bij melkkoeien (Visser et al., 2015). Goede hygiëne is daarom een staat waarbij geen, of in ieder geval zo min mogelijk, vermijdbare infecties worden veroorzaakt door mest en ander vuil en viezigheid in de omgeving van de dieren. Het regelmatig afvoeren van mest en ander organisch materiaal waarin ziekteverwekkende bacteriën zich kunnen vermenigvuldigen is arbeidsintensief. Een berekening zal moeten aantonen bij welke schoonmaak en ontsmettingsprocedures de winst voor diergezondheid, dierenwelzijn en volksgezondheid opweegt tegen de kosten. Bij de bouw van nieuwe stallen moet in het ontwerp worden gestreefd, naast de overwegingen van dierenwelzijn, naar een inrichting die het ophopen van mest, vuil en stof tegengaat: vermijden van richels, niet weggewerkte balken en dergelijke waar stof zich kan ophopen en verticale oppervlaktes die glad en afwasbaar zijn en daarom eenvoudig schoon gehouden kunnen worden. Voor vloeroppervlakten moet een compromis tussen preventie van uitglijden en gemakkelijk schoonmaken worden aangehouden.

"Ondermaatse veehouderijpraktijken" zijn een nog vager begrip omdat ze meerdere aspecten van de bedrijfsvoering omvatten. Slecht voer met daarin voor het dier pathogene microorganismen is een duidelijke risicofactor die hieronder valt (Davies et al., 2004). Bekend is dat *Salmonella* vaak met het voer het bedrijf in komt en vervolgens de dieren besmet en via de mest herbesmet (Wilhelm et al., 2012), terwijl de aanwezigheid van *Campylobacter* eerder door slechte hygiëne wordt veroorzaakt (Nather et al., 2009). Voor de aanwezigheid van *Salmonella* in diervoeders zijn geen microbiologische criteria of andere wet- en regelgeving van kracht. Wellicht is het wenselijk te onderzoeken of dergelijke normen het risico op blootstelling gevolgd door behandeling met antibiotica en verspreiding van resistentie kunnen verminderen. Eén van de aanbevelingen van het diervoederketen advies van BuRO van 2019 (NVWA, 2019b) is de

aanwezigheid van pathogene microorganismen in diervoeder gericht te monitoren. Dit kan een belangrijke eerste stap vormen voor een betere beheersing van ziekteverwekkers in diervoer.

Gebrekkige verzorging of wanbeheer zijn van een zwaardere categorie dan slechte hygiëne of ondermaatse veehouderijpraktijken. Gebrekkige verzorging tast het dierenwelzijn en de diergezondheid rechtstreeks aan en daarop wordt door de NVWA al gehandhaafd. Wanbeheer is een algemeen begrip dat duidelijk verder gaat dan ondermaatse bedrijfsvoering, maar dat laatste wel omvat. Wanneer wanbeheer wordt geconstateerd, is de NVWA genoodzaakt in te grijpen in de bedrijfsvoering om meerdere redenen. Potentieel gebruik van antibiotica in de toekomst is dan hooguit een van de overwegingen en zeker niet de belangrijkste.

Welke maatregelen op het terrein van de bedrijfsvoering en hygiëne in het bijzonder kunnen en moeten worden vereist? Het antwoord op deze vraag is niet rechtstreeks uit het betreffende artikel van de verordening af te leiden. De NVWA zal in overleg met het beleidsministerie van LNV en mogelijk met de sector en dierenartsen redelijke, duidelijke en handhaafbare richtlijnen moeten formuleren. De bestaande praktijk biedt hiervoor nu al handvatten. De dierenarts moet nu ook al maatregelen opnemen in het bedrijfsgezondheidsplan om het gebruik van antibiotica te verlagen. Welke maatregelen dit zijn hangt van de toestand van het bedrijf af, maar veel van de genoemde overwegingen spelen daarbij een rol. Het lijkt wenselijk deze verantwoordelijkheid van de dierenarts duidelijk te benoemen en eveneens te preciseren dat het opvolgen door de veehouder van de aanwijzingen niet optioneel is, maar een verplichting.

De vraag welke maatregelen en investeringen geëist kunnen worden is bij uitstek relevant voor de zogeheten veelgebruikers en vaakvoorschrijvers. Veelgebruikers zijn veehouders die over een periode van meerdere jaren een beduidend hoger gebruik van antibiotica hebben dan vergelijkbare bedrijven. De oorzaak kan liggen in mindere hygiëne, slechte ventilatie of mindere kwaliteit voer of een combinatie van deze en andere factoren. Aanpassing van het bedrijfsgezondheidsplan en nauwgezette uitvoering ervan kunnen tot verbetering leiden. Op hun beurt zullen verbeterde hygiëne, kwaliteit voer en andere parameters de noodzaak voor de toepassing van antibiotica reduceren.

Preventie van overdracht naar de humane sector

Nadat de resistente bacteriën in de landbouw zijn ontstaan en geselecteerd, kunnen ze de humane gezondheidszorg bereiken op een aantal manieren die nog niet volledig in kaart gebracht zijn (Mughini-Gras et al., 2019). Voorbeelden van mogelijke routes zijn rechtstreeks dier-mens contact, op voedsel van dierlijke oorsprong, via bodem, lucht of water, waaronder ook verspreiding via mest valt (Huijbers et al., 2015). Levensmiddelen lijken misschien de meest logische weg, maar dit is zeker niet de enige. Onderzoek naar de rol van oppervlaktewater suggereerde in eerste instantie een rol bij de transport van resistente pathogenen naar menselijke populaties, maar nader onderzoek spreekt dat tegen (Pallares-Vega et al., 2019). Bodembacteriën zijn zelden volledig gevoelig voor alle middelen uit het meest gebruikte testpanelen. In een onderzoek waren meer dan 80% van de 412 geteste stammen resistent tegen meer dan 16 antibiotica van de 23 voor het onderzoek gebruikte antibiotica (Walsh & Duffy, 2013). Het lijkt daarom waarschijnlijk dat het milieu eveneens een rol speelt bij de uitwisseling van resistentie tussen de humane en de landbouw sectoren. Het is echter zeer de

vraag of er doelmatige maatregelen mogelijk zijn om deze uitwisseling tegen te gaan of zelfs alleen maar enigszins te beperken. Een andere reden waarom het lastig zal zijn uitwisseling tegen te gaan is dat veel overdracht van resistentie plaats vindt via plasmiden en andere mechanismen zoals bacteriefagen en niet via intacte bacteriën (Davies & Davies, 2010).

De overdracht van ESBL *E. coli* van vleeskuikenbedrijven naar de directe omgeving is op verzoek van de NVWA door het RIVM in kaart gebracht (Blaak et al., 2015). Uit dit onderzoek bleek dat bacteriën zich via de lucht verplaatsen en ook door vliegen worden verspreid. Daarnaast werd in de dagen nadat een vleeskuikenbedrijf tussen twee rondes werd gereinigd in de oppervlaktewateren in de omgeving een duidelijk verhoging van het aantal levensvatbare ESBL *E. coli*'s gemeten. Het water dat bij de schoonmaak wordt gebruikt stroomt van het terrein af en bereikt de nabije oppervlaktewateren. Dit wijst op een rol van oppervlaktewater bij de verspreiding van microorganismen van de boerderij naar de bewoonde omgeving. Om dit effect te kwantificeren is een vervolgonderzoek opgezet dat van monsters uit zorgvuldig geselecteerde punten de hoeveelheden ESBL *E. coli* heeft gemeten. De meetpunten werden geselecteerd op een aantal uitsluitingscriteria, zodat de overgebleven punten weinig tot geen invloed hadden van humane activiteiten zoals rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI) en er een vergelijking gemaakt kon worden tussen meetpunten met een geringe of juist grote hoeveelheid agrarische activiteiten in de bovenloop (Pallares-Vega et al., 2019). Grondige analyse toonde alleen een nauwelijks significante correlatie aan tussen leghennenboerderijen en ESBL *E. coli* in het water. Voor het overige had de aanwezigheid van landbouwhuisdieren in de bovenloop geen blijvende effecten op de hoeveelheid resistente bacteriën in het water. Alleen net uitgereden mest gevolgd door een regenbui resulteerde in een piekbelasting, verder was er geen verband tussen het uitrijden van mest en de aanwezigheid van ESBL *E. coli* in het oppervlaktewater. De invloed van RWZI in monsters uit andere meetpunten die in het kader van een ander programma werden gemeten was veel groter.

De concentratie van antibiotica in melk van koeien die voor mastitis zijn behandeld is laag, maar waarschijnlijk niet verwaarloosbaar. Deze melk moet op een juiste wijze worden afgevoerd. De EFSA opinie "Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to feeding of calves with milk containing residues of antibiotics" geeft een aantal mogelijkheden voor de verwerking van deze melk (Ricci et al., 2017), zoals vergisting, tijdelijke verhoging van de pH tot 10,0 of elektrochemische oxidatie. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen welke maatregelen op doelmatige wijze kunnen worden geïmplementeerd.

In theorie zijn tegenmaatregelen denkbaar die overdracht van resistentie van de agrarische sector naar humane gezondheidszorg kunnen verminderen (Ter Kuile et al., 2016). Desondanks lijkt het op grond van bovenstaande waarnemingen onwaarschijnlijk dat er zonder verder onderzoek doelmatige maatregelen ontworpen kunnen worden die overdracht van resistente bacteriën tegen gaan nadat de selectie voor resistentie op de boerderij heeft plaats gevonden. Waarschijnlijk is een benadering waarbij wordt verhinderd dat de ontwikkeling en selectie van resistentie plaats vindt doelmatiger. Mogelijke uitzonderingen zouden kunnen zijn het opvangen en behandelen van spoelwater bij het schoonmaken van een vleeskuikenstal na het afvoeren van een koppel kuikens en het op de juiste wijze afvoeren van melk met antibiotica. Het voordelige effect daarvan is echter met de kennis van nu lastig te kwantificeren en zonder een duidelijke

aanpak en bewijs dat die aanpak werkt lijkt het niet gerechtvaardigd op dit punt eisen te stellen aan de bedrijfsvoering. Het is daarom gewenst onderzoek te laten uitvoeren naar mogelijke maatregelen op boerderijniveau om ontwikkeling en verspreiding van resistentie tegen te gaan.

Monitoring van resistentie en gebruik
De Europese lidstaten zijn al sinds 2014 verplicht tot deelname aan het EU programma voor monitoring van antimicrobiële resistentie in isolaten afkomstig van landbouwhuisdieren en levensmiddelen van dierlijke oorsprong volgens uitvoeringsbesluit 2013/652/EU. Dit besluit bepaalt in detail welke resistentie gegevens jaarlijks aan de Commissie moeten worden aangeleverd, maar gebruiksgegevens maken geen deel uit van dit programma. Die omissie wordt nu gedekt door artikel 57 lid 2 van 2019/6 waarin wordt vereist van de lidstaten dat die deze verkoop- en gebruiksgegevens verzamelen en de Commissie aanleveren. In Nederland worden deze gegevens verzameld door de Stichting Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa) die daarover jaarlijks rapporteert. Het FIDIN (Fabrikanten en Importeurs Diergeneesmiddelen Nederland) heeft over de jaren heen verkoopgegevens aangeleverd aan de SDa en stelt deze beschikbaar in het kader van de jaarlijkse MARAN rapportages, waar de NVWA resistentiegegevens aan bijdraagt. De SDa verzamelt gebruiksgegevens in de vorm van voorschriften voor antibiotica die door dierenartsen worden verstrekt aan veehouders en die door de verschillende sectoren worden aangeleverd. De volledige tekst van artikel 57 doet verwachten dat de Commissie ook voor de rapportage van gebruiksgegevens met een uitvoeringsbesluit zal komen.

Artikel 57 lid 1 stelt dat de lidstaten het gebruik op boerderijniveau evalueren met behulp van te verzamelen gegevens over verkoopvolumes en gebruik van antibiotica bij dieren. De lidstaten zijn voorts verplicht gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en het gebruik per antibioticum en diersoort combinatie te rapporteren aan de EMA. Deze gegevens worden door EMA in samenwerking met de lidstaten geanalyseerd en ieder jaar gerapporteerd. Lid 3 van artikel 57 geeft de Commissie de mogelijkheid kwaliteitseisen te stellen aan de aangeleverde gegevens. De SDa verzamelt deze gegevens al ten behoeve van de overheid. De gegevens die de SDa ontvangt zijn afkomstig van de verschillende sectoren die de afleverregels van antibiotica op dierhouderijen doorsturen. De SDa voert al informeel overleg met medewerkers van de EMA hierover. Daarom mag verwacht worden dat deze gegevens aan de EU kwaliteitseisen zullen voldoen.

In 2018 werd ongeveer 10 % meer antibiotica door het FIDIN verkocht dan werd afgedekt door de gerapporteerde voorschriften. In 2019 was het verschil slechts 2,3 %. Dit kan geïnterpreteerd worden als het niet rapporteren van een klein deel van de voorschriften, maar zou net zo goed een ongebruikt deel van de geleverde antibiotica kunnen zijn of een voorraad die nog niet is gebruikt. Wellicht dat net als voor het voorschrijfbeleid van de individuele dierenarts ook hier zou moeten gelden dat de schijn van belangenverstrengeling moet worden vermeden en het daarom beter is de voorschriften geautomatiseerd naar de SDa te sturen.

Veehouders kunnen de benchmarkwaarden gebruiken om de toepassing van antibiotica in hun eigen bedrijf te vergelijken met gelijksoortige bedrijven. De SDa heeft in 2019 de benchmarkwaarden voor dierenartsen herzien. Het doel is dat bedrijven en dierenartsen actie ondernemen wanneer een door experts vastgestelde actiewaarde wordt overschreden. Met behulp van die

benchmarkwaarden worden tevens dierenartsen geïdentificeerd wiens voorschrijfbeleid wellicht gecorrigeerd moet worden. Ook in Denemarken worden de hoeveelheden antibiotica die dierenartsen voorschrijven jaarlijks vergeleken en ook daar leert de ervaring dat dit toezicht de totale hoeveelheid voorgeschreven antibiotica vermindert (Dupont et al., 2017).

Niet afgedekt door de verordeningen
De verordeningen reguleren de productie toelating, handel en toepassing van diergeneesmiddelen. Eén aspect van de problematiek van antimicrobiële resistentie is niet door deze verordeningen afgedekt: de bestrijding van bepaalde als risicovol beoordeelde resistenties in de agrarische sector. Het gaat hier niet om de algemeen voorkomende resistentie tegen in de veehouderij veel gebruikte antibiotica, maar om sporadisch optredende resistentie tegen voor de humane gezondheidszorg essentiële middelen, bijvoorbeeld colistine resistentie of carbapenemase producerende microorganismen op één of een zeer beperkt aantal veehouderijen. Resistentie tegen middelen die niet voor landbouwhuisdieren zijn toegelaten kunnen toch worden geselecteerd als de genen daarvoor op een plasmide met meerdere resistenties liggen. Een voorbeeld uit het verleden is de opkomst van lifestock associated MRSA die werd geselecteerd door tetracycline resistentie. Alleen in dit soort gevallen heeft het zin om specifieke maatregelen te treffen. De verordeningen bevatten geen bepalingen over te nemen maatregelen bij dergelijke incidenten. De NVWA en de ministeries van VWS en LNV moeten vooraf overeenkomen hoe incidenten of crises met resistente microben in de agrarische sector af te handelen. De meest voor de hand liggende aanpak lijkt per geval een op maat gesneden pakket van maatregelen te nemen op grond van een met spoed uitgevoerde risicobeoordeling.

Conclusies
De kosten voor de humane gezondheidszorg veroorzaakt door resistentie van origine geselecteerd door gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren worden geschat op ongeveer € 12 miljoen per jaar. Daarnaast veroorzaakt resistentie ook hogere kosten voor veterinaire zorg, die in het geval van volledige onbruikbaarheid van antibiotica door algehele resistentie voor Nederland de € 200 miljoen zouden kunnen overschrijden. Betere manieren van toepassen kunnen de ontwikkeling van resistentie tegen gaan. Daarbij moet in het bijzonder blootstelling aan lage concentraties antibiotica worden vermeden. Zonder nieuwe vaccins en zonder veranderingen in de bedrijfsvoering veroorzaakt grote vermindering van gebruik door minder te behandelen een risico voor dierenwelzijn en diergezondheid. Verlaging van de dosering om zo minder antibiotica te gebruiken zal eerder een negatief dan een positief effect hebben op de ontwikkeling en verspreiding van resistentie.

De EU verordeningen 2019/4 en 2019/6 vormen een goede wettelijke basis om te handhaven op wenselijk veterinair gebruik van antibiotica. Een groot deel van het bepaalde in de verordeningen kan zonder verdere interpretatie worden gehandhaafd. Voor andere delen moet invulling worden gegeven aan open normen. In de bijlage worden de artikelen in de verordeningen 2019/4 en 2019/6 die betrekking hebben op de toepassing van antibiotica in landbouwhuisdieren becommentarieerd vanuit het perspectief van handhaving door de NVWA. Zowel de taken als de bevoegdheden worden besproken.

Referenties

Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, Vankerckhoven V, Aerts M, Hens N, Molenberghs G, Goossens H & Group EP, 2011. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). J Antimicrob Chemother, 66 Suppl 6, vi3-12. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1093/jac/dkr453

Alleweldt F, 2010. Evaluation of the EU Legislative Framework in the Field of Medicated Feed. Brussels, 188 pp.

Aminov RI, 2009. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Environ Microbiol, 11 (12), 2970-2988. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x

Andersson DI & Hughes D, 2014. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. Nat Rev Microbiol, 12 (7), 465-478. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1038/nrmicro3270

Blaak H, van Hoek AH, Hamidjaja RA, van der Plaats RQ, Kerkhof-de Heer L, de Roda Husman AM & Schets FM, 2015. Distribution, Numbers, and Diversity of ESBL-Producing E. coli in the Poultry Farm Environment. PLoS One, 10 (8), e0135402. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135402

Cassini A, Plachouras D & Monnet DL, 2019. Attributable deaths caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in France - Authors' reply. Lancet Infect Dis, 19 (2), 129-130. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30004-0

Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, Boyd SE, Atun R, Barlow J, Holmes AH, Johnson A & Robotham JV, 2018. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. Lancet Infect Dis, 18 (12), e368-e378. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2

Collignon PJ, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A, World Health Organization Advisory Group BMoISoAR, Agerso Y, Andremont A, Collignon P, Conly J, Dang Ninh T, Donado-Godoy P, Fedorka-Cray P, Fernandez H, Galas M, Irwin R, Karp B, Matar G, McDermott P, McEwen S, Mitema E, Reid-Smith R, Scott HM, Singh R, DeWaal CS, Stelling J, Toleman M, Watanabe H & Woo GJ, 2016. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance From Food Animal Production. Clin Infect Dis, 63 (8), 1087-1093. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1093/cid/ciw475

Collignon PJ & McEwen SA, 2019. One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. Trop Med Infect Dis, 4 (1). Beschikbaar online: https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022

Cully M, 2014. Public health: The politics of antibiotics. Nature, 509 (7498), S16-17. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1038/509S16a

Davies J & Davies D, 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev, 74 (3), 417-433.

Davies PR, Scott Hurd H, Funk JA, Fedorka-Cray PJ & Jones FT, 2004. The role of contaminated feed in the epidemiology and control of Salmonella enterica in pork production. Foodborne Pathog Dis, 1 (4), 202-215. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1089/fpd.2004.1.202

Dunachie SJ, Day NP & Dolecek C, 2020. The challenges of estimating the human global burden of disease of antimicrobial resistant bacteria. Curr Opin Microbiol, 57, 95-101. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.09.013

Dupont N, Diness LH, Fertner M, Kristensen CS & Stege H, 2017. Antimicrobial reduction measures applied in Danish pig herds following the introduction of the "Yellow Card" antimicrobial scheme. Prev Vet Med, 138, 9-16. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.12.019

ECDC, EFSA & EMA, 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal, 15 (7), 135. Beschikbaar online: https://doi.org/doi:10.2903/j.efsa.2017.4872

EMA, 2019. Categorisation of antibiotics in the European Union Amsterdam 73 pp. Beschikbaar online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf

EU, 2017. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) [Webpagina]. Beschikbaar online: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf

Feng Y, Hodiamont CJ, van Hest RM, Brul S, Schultsz C & Ter Kuile BH, 2016. Development of Antibiotic Resistance during Simulated Treatment of Pseudomonas aeruginosa in Chemostats. PLoS One, 11 (2), e0149310. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149310

Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P & Giaccone V, 2017. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. Crit Rev Food Sci Nutr, 57 (13), 2857-2876. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192

Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A & Bork P, 2013. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. Genome Res, 23 (7), 1163-1169. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1101/gr.155465.113

Freitas AR, Karpinski TM & Li B, 2020. Editorial: Antimicrobials and Anticancers of Bacterial Origins. Front Microbiol, 11, 842. Beschikbaar online: https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00842

Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, Hughes D & Andersson DI, 2011. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. PLoS Pathog, 7 (7), e1002158. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002158

Handel N, Otte S, Jonker M, Brul S & ter Kuile BH, 2015. Factors that affect transfer of the IncI1 beta-lactam resistance plasmid pESBL-283 between E. coli strains. PLoS One, 10 (4), e0123039. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123039

Handel N, Schuurmans JM, Brul S & Ter Kuile BH, 2013. Compensation of the Metabolic Costs of Antibiotic Resistance by Physiological Adaptation in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother, 57 (8), 3752-3762. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1128/AAC.02096-12

Handel N, Schuurmans JM, Feng Y, Brul S & Ter Kuile BH, 2014. Interaction between Mutations and Regulation of Gene Expression during Development of De Novo Antibiotic Resistance. Antimicrob Agents Chemother, 58 (8), 4371-4379. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1128/AAC.02892-14

Heederik DJJ, 2020. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2019. Autoriteit Diergeneesmiddelen Utrecht 36 pp. Beschikbaar online: https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeneesmiddelen/userfiles/sda%20jaarrapporten%20ab-gebruik/ab-rapport-2019/sda-rapport-het-gebruik-van-antibiotica-bij-lhd-in-2019-(1).pdf

Heederik DJJ, van Geijlswijk IM, Mouton JW & Wagenaar JA, 2019. Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2018. Stichting Autoriteit Diergeneesmidelen, Utrecht, 97 pp.

Hoeksema M, Jonker MJ, Bel K, Brul S & Ter Kuile BH, 2018. Genome rearrangements in Escherichia coli during de novo acquisition of resistance to a single antibiotic or two antibiotics successively. BMC Genomics, 19 (1), 973. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1186/s12864-018-5353-y

Hoeksema M, Jonker MJ, Brul S & Ter Kuile BH, 2019. Effects of a previously selected antibiotic resistance on mutations acquired during development of a second resistance in Escherichia coli. BMC Genomics, 20 (1), 284. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1186/s12864-019-5648-7

Huebner C, Flessa S & Huebner NO, 2019. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. J Hosp Infect, 102 (4), 369-376. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.002

Hughes D, 2014. Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs. IUBMB Life, 66 (8), 521-529. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1002/iub.1278

Huijbers PM, Blaak H, de Jong MC, Graat EA, Vandenbroucke-Grauls CM & de Roda Husman AM, 2015. Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. Environ Sci Technol, 49 (20), 11993-12004. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02566

IACG, 2019. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance, 25 pp.

KNMvD, 2015. Richtlijn Toepassen van antimicrobiële middelen 56 pp. Beschikbaar online: https://www.knmvd.nl/app/uploads/2018/07/RICHTLIJN-TAM-DEFINITIEF.pdf

Lhermie G, Tauer LW & Grohn YT, 2018a. The farm cost of decreasing antimicrobial use in dairy production. PLoS One, 13 (3), e0194832. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194832

Lhermie G, Tauer LW & Grohn YT, 2018b. An assessment of the economic costs to the U.S. dairy market of antimicrobial use restrictions. Prev Vet Med, 160, 63-67. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.09.028

Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin C, Gorton C, Paul J, Peto TEA, Yardley L, Hopkins S & Walker AS, 2017. The antibiotic course has had its day. BMJ, 358, j3418. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1136/bmj.j3418

Marcato F, van den Brand H, Kemp B & van Reenen K, 2018. Evaluating Potential Biomarkers of Health and Performance in Veal Calves. Front Vet Sci, 5, 133. Beschikbaar online: https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00133

Mughini-Gras L, Dorado-Garcia A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, Bootsma MCJ, Schmitt H, Hald T, Evers EG, de Koeijer A, van Pelt W, Franz E, Mevius DJ, Heederik DJJ & Consortium EA, 2019. Attributable sources of community-acquired carriage of Escherichia coli containing beta-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. Lancet Planet Health, 3 (8), e357-e369. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30130-5

Nather G, Alter T, Martin A & Ellerbroek L, 2009. Analysis of risk factors for Campylobacter species infection in broiler flocks. Poult Sci, 88 (6), 1299-1305. Beschikbaar online: https://doi.org/10.3382/ps.2008-00389

Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, Knight GM & Robotham JV, 2018. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. Antimicrob Resist Infect Control, 7, 58. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1186/s13756-018-0336-y

NVWA, 2019a. Advies van BuRO over de risico's van verkort toedienen antibiotica aan slachtkuikens Utrecht, 7 pp. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/pluimvee/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-de-risico%E2%80%99s-van-verkort-toedienen-antibiotica-aan-slachtkuikens

NVWA, 2019b. Advies van BuRO over de risico's van de voedergewassen- en diervoederketen Utrecht, 21 pp. Beschikbaar online: https://www.nvwa.nl/documenten/dier/diervoeder/diervoeder/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-de-risico%E2%80%99s-van-de-voedergewassen--en-diervoederketen

Pallares-Vega R, Blaak H, van der Plaats R, de Roda Husman AM, Hernandez Leal L, van Loosdrecht MCM, Weissbrodt DG & Schmitt H, 2019. Determinants of presence and removal of antibiotic resistance genes during WWTP treatment: A cross-sectional study. Water Res, 161, 319-328. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.05.100

Partridge SR, Kwong SM, Firth N & Jensen SO, 2018. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev, 31 (4). Beschikbaar online: https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17

Pires SM, Vieira AR, Hald T & Cole D, 2014. Source attribution of human salmonellosis: an overview of methods and estimates. Foodborne Pathog Dis, 11 (9), 667-676. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1744

Queenan K, Hasler B & Rushton J, 2016. A One Health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? Int J Antimicrob Agents, 48 (4), 422-427. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014

Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Salvador P, Escamez F, Girones R, Koutsoumanis K, Lindqvist R, Norrung B, Robertson L, Ru G, Sanaa M, Simmons M, Skandamis P, Snary E, Speybroeck N, Ter Kuile B, Threlfall J, Wahlstrom H, Bengtsson B, Bouchard D, Randall L, Tenhagen BA, Verdon E, Wallace J, Brozzi R, Guerra B, Liebana E, Stella P, Herman L & BIOHAZ EPBH, 2017. Risk for the development of Antimicrobial Resistance (AMR) due to ufeeding of calves with milk containing residues of antibiotics. EFSA Journal, 15 (1).

Roland L, Drillich M, Klein-Jobstl D & Iwersen M, 2016. Invited review: Influence of climatic conditions on the development, performance, and health of calves. J Dairy Sci, 99 (4), 2438-2452. Beschikbaar online: https://doi.org/10.3168/jds.2015-9901

Schnyder P, Schonecker L, Schupbach-Regula G & Meylan M, 2019. Effects of management practices, animal transport and barn climate on animal health and antimicrobial use in Swiss veal calf operations. Prev Vet Med, 167, 146-157. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.03.007

Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh C, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ & Prins JM, 2016. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 16 (7), 847-856. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7

Schuurmans JM, van Hijum SA, Piet JR, Handel N, Smelt J, Brul S & ter Kuile BH, 2014. Effect of growth rate and selection pressure on rates of transfer of an antibiotic resistance plasmid between E. coli strains. Plasmid, 72, 1-8. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2014.01.002

Siddiqui N, Price S & Hope J, 2012. BCG vaccination of neonatal calves: potential roles for innate immune cells in the induction of protective immunity.

Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 35 (3), 219-226. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.11.003

Stacey KF, Parsons DJ, Christiansen KH & Burton CH, 2007. Assessing the effect of interventions on the risk of cattle and sheep carrying Escherichia coli O157:H7 to the abattoir using a stochastic model. Prev Vet Med, 79 (1), 32-45. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.11.007

Stegeman JA & Schakenraad MHW, 2016. Antibioticabeleid in de Dierhouderij 59 pp. Beschikbaar online: https://edepot.wur.nl/375805

Stepanenko AA & Heng HH, 2017. Transient and stable vector transfection: Pitfalls, off-target effects, artifacts. Mutat Res, 773, 91-103. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.05.002

Strauch D, 1991. Survival of pathogenic micro-organisms and parasites in excreta, manure and sewage sludge. Rev Sci Tech, 10 (3), 813-846. Beschikbaar online: https://doi.org/10.20506/rst.10.3.565

Ter Kuile BH, Kraupner N & Brul S, 2016. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. FEMS Microbiol Lett, 363 (19). Beschikbaar online: https://doi.org/10.1093/femsle/fnw210

van der Horst MA, Schuurmans JM, Smid MC, Koenders BB & Ter Kuile BH, 2011. De Novo Acquisition of Resistance to Three Antibiotics by Escherichia coli. Microb Drug Resist, 17 (2), 141-147. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0101

Van der Meer Y, 2017. Nutrition of pigs kept under low and high sanitary conditions : effects on animo acid and energy metabolism and damaging behaviour. WUR Wageningen 182 pp. Beschikbaar online: https://library.wur.nl/WebQuery/wurpubs/523667

Veldman KT, Mevius DJ, Wit B, Van Pelt W, Franz E & Heederik D, 2019. MARAN 2019 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2018. Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, 82 pp.

Veldman KT, Wit B, Franz E, Wullings B, Heederik D & Mevius DJ, 2020. Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2019. Bioveterinary Research (WBVR) Lelystad 80 pp. Beschikbaar online: https://www.wur.nl/upload_mm/6/5/b/8d0f6f3f-860a-44d3-ac05-115b2b1e64e8_Nethmap-Maran%202020.pdf

Visser K, Rommers J, Ipema B, Verkaik J, Gerritzen M & Van Reenen K, 2015. Risicoanalyse dierenwelzijn zuivelketen 78 pp. Beschikbaar online: https://doi.org/https://edepot.wur.nl/430035

Walsh F & Duffy B, 2013. The culturable soil antibiotic resistome: a community of multi-drug resistant bacteria. PLoS One, 8 (6), e65567. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065567

Wilhelm B, Rajic A, Parker S, Waddell L, Sanchez J, Fazil A, Wilkins W & McEwen SA, 2012. Assessment of the efficacy and quality of evidence for five on-farm interventions for Salmonella reduction in grow-finish swine: a systematic review and meta-analysis. Prev Vet Med, 107 (1-2), 1-20. Beschikbaar online: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.07.011

Bijlage

Deze bijlage bestaat uit extracten uit Verordeningen 2019 4 en 6 en de overwegingen daarvoor. De teksten zijn geselecteerd op relevantie voor gebruik van antibiotica en het tegen gaan van resistentie en soms zijn stukken tekst weggelaten (aangegeven als ……) om de leesbaarheid te bevorderen. Bij ieder artikel staat een korte opmerking over de implicaties ervan voor de NVWA met betrekking tot handhaving en eventuele eigen beleidsruimte voor de NVWA, beide vanuit het perspectief van preventie van ontwikkeling en selectie van resistentie.

2019/4

Overwegingen:

(3) Het streven naar een hoog niveau van bescherming van de volksgezondheid is een van de fundamentele doelstellingen van de levensmiddelenwetgeving van de Unie ……. Ook de bescherming van de diergezondheid is een van de algemene doelstellingen van de levensmiddelenwetgeving van de Unie.

(4) Voorkomen is beter dan genezen. Behandelingen met geneesmiddelen, in het bijzonder met antimicrobiële stoffen, mogen nooit de plaats innemen van goede praktijken op het gebied van veehouderij, bioveiligheid en beheer.

(6) Gemedicineerde diervoeders vormen een van de methoden van orale toediening van diergeneesmiddelen. …….. Andere wegen voor orale toediening, zoals het mengen van drinkwater met een diergeneesmiddel of handmatige menging van een diergeneesmiddel in diervoeders, mogen niet binnen het toepassingsgebied van deze verordening vallen. ……..

(14) De homogene menging van het diergeneesmiddel in het diervoeder is ook van essentieel belang voor de vervaardiging van veilige en efficiënte gemedicineerde diervoeders. Daarom moet worden voorzien in de mogelijkheid om voor de homogeniteit van gemedicineerde diervoeders criteria zoals streefwaarden vast te stellen.

(18) De etikettering van gemedicineerde diervoeders moet voldoen aan de algemene beginselen van Verordening (EG) nr. 767/2009 en moet zijn onderworpen aan specifieke etiketteringsvoorschriften zodat de gebruiker de nodige informatie heeft om de gemedicineerde diervoeders juist te kunnen toedienen. …….

(22) Het is belangrijk dat rekening wordt gehouden met de internationale dimensie van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. ……. moeten voorts wereldwijd stappen worden overwogen om het gebruik van gemedicineerde diervoeders die antimicrobiële stoffen bevatten om een ziekte te voorkomen, te beperken voor dieren en producten van dierlijke oorsprong die uit derde landen worden uitgevoerd naar de Unie.

(27) Profylaxe of gebruik van gemedicineerde diervoeders voor het verhogen van het rendement van dieren mag niet worden toegestaan, ……. metafylaxe mag,

…… alleen worden toegestaan wanneer er een hoog risico van verspreiding van een infectie of van een besmettelijke ziekte bestaat.

(30) In het …. „One Health"-concept wordt erkend dat de menselijke gezondheid, de diergezondheid en ecosystemen met elkaar verbonden zijn, en daarom is het zowel voor de diergezondheid als voor de menselijke gezondheid van essentieel belang te zorgen voor een verstandig gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen bij voedselproducerende dieren.

31) De Raad nam op 17 juni 2016 conclusies aan over de volgende stappen in het kader van de „één gezondheid"- benadering ter bestrijding van antimicrobiële resistentie („One Health"). Op 13 september 2018 nam het Europees Parlement een resolutie aan over een Europees „één gezondheid"-actieplan tegen antimicrobiële resistentie.

(32) Er moet worden voorzien in een systeem voor de inzameling of verwijdering van ongebruikte of vervallen tussenproducten en gemedicineerde diervoeders, onder meer door middel van bestaande systemen en systemen die door exploitanten van diervoederbedrijven worden beheerd, teneinde het risico te beheersen dat dergelijke producten kunnen opleveren voor de gezondheid van mensen of dieren of het milieu. De beslissing over de vraag wie verantwoordelijk is voor deze inzameling of verwijdering moet een nationale bevoegdheid blijven. De lidstaten moeten maatregelen nemen om ervoor te zorgen dat er naar behoren wordt overlegd met de belanghebbenden om ervoor te zorgen dat die systemen aan het beoogde doel beantwoorden.

Verordening

Artikel 7 Kruisverontreiniging (versleping), lid 3.
De Commissie stelt de specifieke maximumniveaus van kruisverontreiniging voor werkzame stoffen in niet-doeldiervoeders en analysemethoden voor werkzame stoffen in diervoeders vast.
NVWA: weinig tot geen eigen beleidsruimte; handhaving volgens het bepaalde in de verordening.

Artikel 11 lid 4.
Gemedicineerde diervoeders die antimicrobiële diergeneesmiddelen bevatten, worden niet voor promotiedoeleinden verspreid als monsters of in enige andere aanbiedingsvorm
NVWA: weinig tot geen eigen beleidsruimte; handhaving volgens het bepaalde in de verordening.

Artikel 16 lid 5.
Een lidstaat kan toestaan dat een diergeneeskundig voorschrift voor gemedicineerde diervoeders wordt afgegeven door een andere beroepsbeoefenaar dan een dierenarts.
Dergelijke voorschriften zijn alleen in die lidstaat geldig en omvatten geen voorschriften voor gemedicineerde diervoeders die antimicrobiële diergeneesmiddelen bevatten of andere diergeneesmiddelen waarvoor een diagnose door een dierenarts noodzakelijk is.

NVWA: deze bepaling is nauwelijks relevant voor de dagelijkse praktijk, omdat in Nederland de bevoegdheid diergeneesmiddelen voor te schrijven altijd al exclusief aan dierenartsen was voorbehouden.

Artikel 16 lid 8.
Bij gemedicineerde diervoeders die antimicrobiële diergeneesmiddelen bevatten, is het diergeneeskundig voorschrift geldig voor een periode van maximaal vijf dagen met ingang van de datum van afgifte ervan.
NVWA: weinig tot geen eigen beleidsruimte; handhaving volgens het bepaalde in de verordening. Tijdens het werken met een behandelplan moet worden opgelet dat het voorschrift niet meer dan 5 dagen oud is.

Artikel 16 lid 9.
De dierenarts die het diergeneeskundig voorschrift voor gemedicineerde diervoeders afgeeft, vergewist zich ervan dat die medicatie voor de doeldieren volgens de regels van de diergeneeskunde verantwoord is. ….. In het bijzonder schrijft de dierenarts geen gemedicineerde diervoeders voor met meer dan één diergeneesmiddel dat antimicrobiële stoffen bevat.
NVWA: De verplichting omschreven in de eerste zin kan worden gebruikt om dierenartsen die onnodig of op een foutieve wijze antibiotica voorschrijven tot de orde te roepen. De principes van verantwoord gebruik kunnen hierbij leidend zijn. De tweede zin verbiedt twee antibiotica tegelijkertijd door het voer te mengen, tenzij een toegelaten diergeneesmiddel twee of meer antibiotica bevat.

Artikel 17 lid 3.
Gemedicineerde diervoeders die antimicrobiële diergeneesmiddelen bevatten, worden gebruikt overeenkomstig artikel 107 van Verordening (EU) 2019/6, behalve wat betreft lid 3 van dat artikel, en worden niet voor profylaxe gebruikt.
NVWA: Profylaxe wordt alleen in uitzonderingssituaties toegestaan en dan bij individuele dieren. Dat dit niet met behulp van gemedicineerd voer mag worden toegediend is niet onlogisch, omdat andere toedieningsmethoden effectiever zijn en geen complicaties veroorzaken zoals versleping en restanten ongebruikt gemedicineerd voer.

Bijlage IV Toleranties
Indien wordt vastgesteld dat de samenstelling van een gemedicineerd diervoeder of een tussenproduct afwijkt van de op het etiket vermelde hoeveelheid van een antimicrobiële werkzame stof, geldt een tolerantie van 10 %.
NVWA: weinig tot geen eigen beleidsruimte; handhaving volgens het bepaalde in de verordening.

2019/6

Overwegingen

(5) Deze verordening strekt ertoe de administratieve lasten te verminderen, de interne markt te versterken en de beschikbaarheid van diergeneesmiddelen te verbeteren en tegelijk een hoog beschermingsniveau te waarborgen voor de volksgezondheid, de diergezondheid en het milieu.

(8) ……. Dierziekten die op mensen kunnen worden overgedragen kunnen tevens belangrijke gevolgen hebben voor de volksgezondheid. Daarom moeten er in de Unie voldoende werkzame diergeneesmiddelen beschikbaar zijn om strenge normen van volksgezondheid en diergezondheid te waarborgen en de sectoren van de landbouw en de aquacultuur te bevorderen.

(10) Deze verordening mag niet van toepassing zijn op diergeneesmiddelen die geen industrieel procedé hebben ondergaan, zoals niet-verwerkt bloed.

(14) Om een correcte toediening en een juiste dosering te waarborgen van bepaalde diergeneesmiddelen die langs orale weg via voeder of drinkwater aan dieren worden toegediend, vooral bij de behandeling van groepen dieren, moet een dergelijke toediening naar behoren worden beschreven in de productinformatie. ……..

25) Er kunnen zich echter situaties voordoen waarbij geen geschikt diergeneesmiddel waarvoor een vergunning is verleend, beschikbaar is. In dergelijke situaties dient het dierenartsen uitzonderlijk te zijn toegestaan om andere geneesmiddelen voor te schrijven voor de dieren waarvoor zij verantwoordelijk zijn, in overeenstemming met strenge regels en enkel in het belang van de diergezondheid of het dierenwelzijn. …….. er dient dan ook bijzondere zorgvuldigheid te worden betracht bij het toedienen van antimicrobiële stoffen.

(41) Antimicrobiële resistentie tegen geneesmiddelen voor menselijk gebruik en diergeneesmiddelen is een gezondheidsprobleem dat zowel in de Unie als in de gehele wereld toeneemt. Vanwege de complexiteit en de grensoverschrijdende dimensie van dit probleem en de hoge economische lasten die ermee gemoeid zijn, is de impact ervan groter dan alleen de ernstige gevolgen voor de gezondheid van mens en dier, en is het een wereldwijd volksgezondheidsprobleem geworden dat de hele samenleving treft en dat dringend een gecoördineerd intersectoraal optreden vereist in overeenstemming met de „één gezondheid”-benadering. Dat optreden omvat onder meer de bevordering van een verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen, het vermijden van routinematig profylactisch en metafylactisch gebruik, maatregelen ter beperking van het gebruik bij dieren van antimicrobiële stoffen die van cruciaal belang zijn voor het voorkomen en behandelen van levensbedreigende infecties bij mensen, en het aanmoedigen en stimuleren van de ontwikkeling van nieuwe antimicrobiële stoffen. Er moet ook voor worden gezorgd dat in de etikettering van antimicrobiële diergeneesmiddelen passende waarschuwingen en aanwijzingen worden opgenomen. Het gebruik van bepaalde nieuwe of uiterst belangrijke antimicrobiële geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de veterinaire sector buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen moet worden beperkt. De regels voor reclame voor antimicrobiële diergeneesmiddelen moeten worden verstrengd en de voorschriften voor vergunningen moeten voldoende rekening houden met de risico’s en baten van antimicrobiële diergeneesmiddelen.

(45) Ter versterking van het nationale beleid van de lidstaten betreffende het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen, …….. moet het de lidstaten worden toegestaan om op basis van wetenschappelijke aanbevelingen beperkende voorwaarden vast te stellen voor het gebruik ervan. …..

(46) Om de werkzaamheid van bepaalde antimicrobiële stoffen voor de behandeling van infecties bij mensen zo lang mogelijk te bewaren, kan het noodzakelijk zijn die antimicrobiële stoffen uitsluitend voor mensen voor te behouden. ……

(47) …….. Dierenartsen spelen een cruciale rol bij het waarborgen van het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen en bijgevolg moeten zij die antimicrobiële geneesmiddelen voorschrijven op basis van hun kennis van antimicrobiële resistentie, hun epidemiologische en klinische kennis en hun inzicht in de risicofactoren voor het individuele dier of de groep dieren. Daarnaast moeten dierenartsen zich houden aan hun professionele gedragscode. Dierenartsen moeten er met name voor zorgen dat zij niet in een situatie van belangenconflict verkeren wanneer zij geneesmiddelen voorschrijven, en met name dat zij, ook al wordt hun legitieme verkoopactiviteit overeenkomstig nationaal recht erkend, niet direct of indirect worden beïnvloed door economische stimulansen om die geneesmiddelen voor te schrijven. Voorts moet de levering van diergeneesmiddelen door dierenartsen worden beperkt tot de hoeveelheid die nodig is voor de behandeling van de dieren die zij verzorgen.

(48) …… Daarenboven moet het de lidstaten worden toegestaan verdere beperkende maatregelen te nemen ter uitvoering van nationaal beleid inzake het verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen, mits die maatregelen de werking van de interne markt niet nodeloos beperken.

(49) Het is belangrijk dat bij de beoordeling van de baten-risicobalans van bepaalde antimicrobiële diergeneesmiddelen in de Unie rekening wordt gehouden met de internationale dimensie van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. ……

(50) Er zijn nog steeds onvoldoende gedetailleerde en vergelijkbare gegevens beschikbaar op het niveau van de Unie voor het identificeren van de trends en de mogelijke risicofactoren die aanleiding kunnen geven tot de ontwikkeling van maatregelen om het risico van antimicrobiële resistentie te beperken en om het effect te monitoren van de maatregelen die reeds zijn genomen. Het is daarom belangrijk door te gaan met het verzamelen van dergelijke gegevens en dat volgens een stapsgewijze aanpak verder te ontwikkelen. ……

(64) Op de gehele distributieketen voor diergeneesmiddelen moet controle worden uitgeoefend, van de vervaardiging of invoer in de Unie tot de levering aan de eindgebruiker. …..

(78) Inzamelingssystemen voor de verwijdering van afvalmateriaal van diergeneesmiddelen moeten in de lidstaten behouden blijven om de risico's te beheersen die dergelijke geneesmiddelen kunnen vormen voor de bescherming van de menselijke gezondheid, de diergezondheid of het milieu.

Verordening

Artikel 8 lid 2
Bij een aanvraag voor toelating van antibiotica als diergeneesmiddel moet naast de gebruikelijke documentatie ook het volgende worden overlegd:

a) documentatie over de directe of indirecte risico's voor de volksgezondheid, de diergezondheid of het milieu door het gebruik van het antimicrobiële diergeneesmiddel bij dieren;
b) gegevens over risicobeperkende maatregelen voor de beperking van de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie in verband met het gebruik van het diergeneesmiddel.
NVWA: De NVWA heeft geen rol bij de toelating van diergeneesmiddelen.

Artikel 34 lid 1
De bevoegde autoriteit of de Commissie classificeert de volgende diergeneesmiddelen als „uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift":
c) antimicrobiële diergeneesmiddelen;
NVWA: Bevestigt nogmaals dat antibiotica alleen op voorschrift van de dierenarts gebruikt mogen worden. Handhaven volgens de verordening.

Artikel 35 lid 1
De samenvatting van de productkenmerken bevat de volgende gegevens:
xii) speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken;
NVWA: Geen rol van de NVWA.

Artikel 37
3. Een vergunning voor het in de handel brengen van een antimicrobieel diergeneesmiddel wordt geweigerd als de antimicrobiële stof overeenkomstig lid 5 is voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens.
4. Om de werking van antimicrobiële stoffen in de mens te behouden, stelt de Commissie overeenkomstig artikel 147 gedelegeerde handelingen vast om de voorschriften van deze verordening aan te vullen door de criteria vast te stellen voor het aanwijzen van de antimicrobiële stoffen die voorbehouden moeten worden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens.
5. De Commissie wijst door middel van uitvoeringshandelingen antimicrobiële stoffen of groepen van antimicrobiële stoffen aan die worden voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 145, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.
NVWA: Het bovenstaande gaat over de lijst van antibiotica die zijn voorbehouden uitsluitend voor toepassing bij de mens. Deze lijst wordt vastgelegd in uitvoeringsbesluiten van de EU. De lijst omvat op het moment van schrijven de quinolonen, derde generatie en hoger cefalosporinen, macroliden, ketoliden, glycopeptiden en polymyxines. Deze zijn uitgebannen als diergeneesmiddel. Strikte handhaving hiervan is cruciaal om geen resistentie tegen essentiële middelen voor de humane infectiebestrijding te ontwikkelen

Artikel 57
Verzameling van gegevens met betrekking tot antimicrobiële geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt
1. De lidstaten verzamelen relevante en vergelijkbare gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en met betrekking tot het gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen die bij dieren worden gebruikt, om met name de directe of indirecte evaluatie mogelijk te maken van het gebruik van dergelijke producten bij voedselproducerende dieren op boerderijniveau.

2. De lidstaten zenden geordende gegevens met betrekking tot de verkoopvolumes en het gebruik per diersoort en per type van bij dieren gebruikte antimicrobiële geneesmiddelen toe aan het Bureau. Het Bureau werkt samen met de lidstaten en met andere agentschappen van de Unie om die gegevens te analyseren en publiceert een jaarverslag. Het Bureau houdt rekening met die gegevens bij het vaststellen van relevante richtsnoeren en aanbevelingen.
NVWA: Dit artikel vormt de wettelijk basis voor het verzamelen van gebruiksgegevens. De SDa verzamelt deze gegevens voor Nederland en rapporteert deze aan de EMA. Hierbij is geen rol voor de NVWA.

Artikel 105
Diergeneeskundig voorschrift
1*. Een diergeneeskundig voorschrift voor een antimicrobieel geneesmiddel voor metafylaxe wordt slechts afgegeven na een diagnose van de infectieziekte door een dierenarts.*
NVWA: Handhaving gewenst maar bewijsvoering zal lastig zijn. Eén ziek dier is in principe genoeg om metafylaxe te rechtvaardigen..
2. *De dierenarts is in staat een diergeneeskundig voorschrift voor antimicrobiële geneesmiddelen te verantwoorden, met name voor metafylaxe en voor profylaxe*.
NVWA: handhaven volgens de verordening. Bij een ruime interpretatie van deze bepaling zou men er in kunnen lezen dat wanneer een dierenarts een afwijking van een gebruiksvoorschrift goed kan verantwoorden, deze afwijking kan worden toegestaan.
5*. Het diergeneeskundig voorschrift bevat ten minste de volgende elementen:*
k) de waarschuwingen die nodig zijn om een juist gebruik en, in voorkomend geval, een verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen te waarborgen
NVWA: Handhaven op de aanwezigheid van de waarschuwing.
6. *De voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddelen wordt beperkt tot de hoeveelheid die voor de betrokken behandeling of therapie noodzakelijk is. Antimicrobiële geneesmiddelen voor metafylaxe of profylaxe worden slechts voor een beperkte duur voorgeschreven om de risicoperiode te dekken.*
NVWA: Dit vormt de wettelijke basis voor handhaven op de aanwezigheid van oude voorraden antibiotica, etc. De bepaling kan wellicht eveneens worden gebruikt om af te dwingen dat antibiotica in precies de juiste hoeveelheden worden afgeleverd.
10. *Een diergeneeskundig voorschrift voor antimicrobiële geneesmiddelen is vijf dagen geldig vanaf de datum van afgifte.*
NVWA: Handhaven volgens de verordening. Het voorschrijven met behulp van behandelplannen moet zorgvuldig in overeenstemming worden gebracht met deze bepaling.

Artikel 107
Gebruik van antimicrobiële geneesmiddelen
1. *Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet routinematig toegepast, noch gebruikt om slechte hygiëne, ondermaatse veehouderijpraktijken, gebrekkige verzorging of wanbeheer van landbouwbedrijven te compenseren.*
NVWA: Dit is een van de belangrijkste bepalingen uit de verordeningen. Het geeft de mogelijkheid in te grijpen op bedrijven die vanwege slechte bedrijfsvoering meer antibiotica gebruiken dan beter beheerde bedrijven. De norm is volledig open en richtlijnen hiervoor moeten worden opgesteld om duidelijkheid te verschaffen.

2. *Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet bij dieren gebruikt ter bevordering van de groei of met het oog op een grotere opbrengst.*
NVWA: Dit is het bestaande verbod op het gebruik van antibiotica groeibevorderaars. Handhaven volgens de bepaling. De bewijslast kan lastig zijn maar in het bijzonder lage doseringen zijn verdacht.
3. *Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet gebruikt voor profylaxe, behalve in uitzonderlijke gevallen, voor de toediening aan een individueel dier of een beperkt aantal dieren wanneer het risico op een infectie of een besmettelijke ziekte erg hoog is en de gevolgen waarschijnlijk ernstig zullen zijn.*
In dergelijke gevallen wordt het gebruik van antibiotische geneesmiddelen voor profylaxe beperkt tot de toediening aan één individueel dier, onder de voorwaarden van de eerste alinea.
NVWA: profylaxe mag niet, tenzij. In de praktijk zal profylaxe bijvoorbeeld worden toegepast voorafgaand aan een operatie. Deze voorwaarden zijn nogal open voor interpretatie, maar duidelijk is wel dat een koppelbehandeling niet mag.
4. *Antimicrobiële geneesmiddelen worden alleen voor metafylaxe gebruikt wanneer het risico op verspreiding van een infectie of een besmettelijke ziekte bij de groep dieren hoog is en wanneer er geen andere passende alternatieven beschikbaar zijn. De lidstaten kunnen richtsnoeren verstrekken betreffende dergelijke andere passende alternatieven en ondersteunen actief de ontwikkeling en toepassing van richtsnoeren die een beter begrip bevorderen van de risicofactoren die aan metafylaxe verbonden zijn, met inbegrip van criteria om daar toch mee te beginnen.*
NVWA: De crux is de voorwaardelijke bepaling "wanneer er geen alternatieven aanwezig zijn". Op grond waarvan bepaalt de voorschrijver dat? De NVWA kan in deze het initiatief naar zich toetrekken door een lijst van alternatieven op te stellen en criteria voor wanneer wel toe te staan.
5. *Geneesmiddelen die de aangewezen antimicrobiële stoffen als bedoeld in artikel 37, lid 5, bevatten, worden niet overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 gebruikt.*
NVWA: dit artikel sluit antibiotica die zijn voorbehouden voor toepassing uitsluitend bij de mens uit van de cascade regeling. Handhaven volgens de verordening.
6. *De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen en rekening houdend met het wetenschappelijk advies van het Bureau een lijst van antimicrobiële stoffen vaststellen die:*
a) niet overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 mogen worden gebruikt; of
b) slechts onder bepaalde voorwaarden overeenkomstig de artikelen 112, 113 en 114 mogen worden gebruikt.
NVWA: Dit geeft de Commissie mogelijkheid in bijzondere gevallen de toepassing van bepaalde antibiotica via de cascade regeling toe te staan. Nagegaan moet worden of een dergelijke lijst noodzakelijk is voor de veterinaire praktijk in Nederland. Als dat het geval is dient dit aanhangig gemaakt te worden bij de commissie.
7. *Een lidstaat kan het gebruik van bepaalde antimicrobiële stoffen bij dieren op zijn grondgebied verder beperken of verbieden indien de toediening van die antimicrobiële stoffen aan dieren indruist tegen de tenuitvoerlegging van een nationaal beleid inzake verstandig gebruik van antimicrobiële stoffen.*
8. Krachtens lid 7 door de lidstaten vastgestelde maatregelen zijn evenredig en gerechtvaardigd.
9. De lidstaten stellen de Commissie in kennis van alle maatregelen die zij op grond van lid 7 hebben genomen

NVWA: Lid 7, 8 en 9 geven de Nederland de mogelijkheid een eigen beleid te voeren bij het verbieden van bepaalde antibiotica die bijvoorbeeld voor de Nederlandse gezondheidszorg van bijzonder belang zijn, maar niet op de lijst staan van antibiotica die zijn voorbehouden voor toepassing uitsluitend bij de mens. Dat beleid moet goed te verantwoorden zijn en door het ministerie aan de commissie worden gerapporteerd.

Artikel 118
In de Unie ingevoerde dieren of producten van dierlijke oorsprong
1. *Artikel 107, lid 2, is van overeenkomstige toepassing op marktdeelnemers in derde landen en die marktdeelnemers mogen de aangewezen antimicrobiële stoffen als bedoeld in artikel 37, lid 5, niet gebruiken voor zover dat relevant is voor dieren of producten van dierlijke oorsprong die uit dergelijke derde landen naar de Unie worden uitgevoerd*
NVWA: In het eerste lid van dit artikel staan twee dingen: Dieren die met groeibevorderaars zijn grootgebracht en producten daarvan mogen niet in de EU worden ingevoerd en dieren en producten van dierlijk oorsprong die in de EU worden ingevoerd mogen niet met antibiotica die zijn voorbehouden voor toepassing uitsluitend bij de mens zijn behandeld. Beide bepalingen hebben tot doel te voorkomen dat onnodige en onwenselijke vormen van resistentie via dieren of dierlijke producten worden geïmporteerd. Bij de handhaving zal de bewijsvoering ingewikkeld zijn, omdat uit aangetroffen resistenties alleen niet kan worden geconcludeerd dat bepaalde antibiotica zijn toegepast. Wel kan een bepaald resistentiepatroon een grond voor verdenking zijn.

Artikel 139
Comité voor diergeneesmiddelen
1. *Binnen het Bureau wordt een Comité voor diergeneesmiddelen („het Comité") opgericht.*
Artikel 141
Taken van het Comité
i) het uitbrengen van wetenschappelijk advies over het gebruik van antimicrobiële stoffen en antiparasitica bij dieren teneinde het risico dat in de Unie resistentie ontstaat, zo klein mogelijk te houden, en het zo nodig actualiseren van dit advies;
NVWA: Geen taak of bevoegdheid voor de NVWA, maar belangrijk te constateren dat tegengaan van resistentie specifiek tot de taken van het Comité behoort.

Artikel 152
Bestaande diergeneesmiddelen, vergunningen voor het in de handel brengen en registraties
1. *Vergunningen voor het in de handel brengen van diergeneesmiddelen en registraties van homeopathische diergeneesmiddelen die vóór 28 januari 2022 overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 zijn verleend, worden geacht overeenkomstig deze verordening te zijn verleend en zijn als zodanig onderworpen aan de relevante bepalingen van deze verordening.*
De eerste alinea van dit lid is niet van toepassing op vergunningen voor het in de handel brengen van antimicrobiële diergeneesmiddelen die antimicrobiële stoffen bevatten die overeenkomstig in artikel 37, lid 5, bedoelde uitvoeringshandelingen voor behandeling bij mensen zijn voorbehouden.
NVWA: Antibiotica die zijn voorbehouden voor toepassing uitsluitend bij de mens mogen niet op grond van de oude vergunning, verleend voor 28 januari 2022,

worden verhandeld, in tegenstelling tot andere diergeneesmiddelen. Handhaven volgens de verordening.