

# Precisering reductiedoelstellingen

---

Het ministerie van EL&I heeft voor het antibioticumgebruik in de dierhouderij reductiedoelstellingen geformuleerd, t.w. 20% reductie in 2011 en 50% reductie in 2013. Hierbij geldt het gebruik in 2009 als uitgangspunt. Deze doelstelling is gebaseerd op de verkoopcijfers van antibiotica die door de FIDIN jaarlijks worden gerapporteerd. De verkoop van het antibioticumgebruik is in het afgelopen decennium bijna verdubbeld en moet weer terug naar het niveau van 1999, het moment waarop de groeibevorderaars werden verboden.

De 50% reductie is voor de SDa geen op zich staand einddoel. Het uiteindelijke doel is een restrictief antibioticagebruik voor dieren waarmee risico's voor de volksgezondheid tot een minimum worden beperkt. De SDa zal hiertoe gepreciseerde streefwaardes voor gebruik vaststellen. Het streven is daarbij dat op termijn het antibioticumgebruik in de dierhouderij in Nederland, conform de situatie bij de mens, tot het laagste gebruikskwadrant gaat behoren van de landen in de Europese Unie. Dit betekent dat de dierhouderij zich in toenemende mate moet richten op het ontwikkelen van goede praktijken voor bedrijfs-, en ketengericht gezondheidsmanagement en infectiecontrole, waardoor de afhankelijkheid van antibiotica minder wordt.

De verkoopcijfers geven een goede indicatie over het gebruik, maar missen precisering t.a.v. het doeldier, de werkzame stof en de toedieningswijze. Dit is essentieel, aangezien de verkoopcijfers alleen een sterk vertekend beeld kunnen geven van de werkelijke selectiedruk en het risico op resistentieontwikkeling wat een middel teweeg kan brengen.

- Het doeldier is van belang omdat de absolute en relatieve bijdrage per diersoort sterk kan verschillen.
- De werkzame stof is van belang omdat er grote verschillen kunnen bestaan in werkzaamheid (potentie) en farmacokinetiek tussen verschillende antibiotica en dus gebruikte doseringen, zelfs binnen antibioticaklassen. Het bekende voorbeeld is doxycycline ten opzichte van oxytetracycline. Doxycycline wordt minimaal tweemaal lager gedoseerd dan oxytetracycline. Dus met de helft aan werkzame stof is het mogelijk een gelijk aantal dieren te behandelen, terwijl de potentie tot de ontwikkeling van resistentie waarschijnlijk identiek is.
- De leeftijd of diercategorie is van belang omdat jonge dieren bevattelijker zijn voor dierziektes en dus vaker worden behandeld dan oudere dieren. Omdat ze kleiner zijn in omvang en gewicht, krijgen deze dieren bij toediening van een gelijke dosering mindere kg werkzame stof toegediend.

De SDa gaat daarom bij de gerapporteerde benchmarkindicatoren niet uit van kg werkzame stof die per tijdsperiode is gebruikt, maar van het aantal dagelijkse doseringen per tijdseenheid, uitgedrukt in de meeteenheid dagdosering per dierjaar. In deze maat is ook het gewicht van het doeldier verwerkt. Voor de precisering van de reductiedoelstellingen en de differentiatie per diersoort gaat de SDa ook

uit van de maat dagdosering per dierjaar (dd/dj) en niet van de kilogrammen actieve stof die in Nederlands voor gebruik in dieren zijn verkocht. De belangrijkste reden hiervoor is dat vooral de frequentie en de aard van de blootstelling van dieren aan antibiotica de kans op het ontwikkelen van resistentie in dieren bepaalt. Door per diersoort de dagdoseringen te verminderen zal dit leiden tot de verkoop van minder werkzame stof. Echter dit is geen één op één relatie en het uiteindelijke effect op de verkochte kilogrammen is pas achteraf in beeld te brengen.

De rekensystematiek die gebruikt wordt voor het berekenen van de dagdoseringen per dierjaar is gedetailleerd beschreven in het op 1 juli 2011 door de SDa uitgebrachte document: 'indicatoren 2011 voor het kwantificeren van antibioticumgebruik bij vleeskuikens, zeugen en biggen, vleesvarkens, melkvee en vleeskalveren'. In dit document worden ook de bestaande verschillen in gebruik en streefgetallen per diersoort beschreven.

Bij het vaststellen van deze streefgetallen heeft de SDa in juli 2011 een aantal uitgangspunten gehanteerd:

1. De door het LEI gerapporteerde gebruiksgegevens met een grote spreiding in gebruik tussen dierhouderijbedrijven per sector.
2. De door de overheid gedefinieerde reductiedoelstelling van 20% voor 2011.
  - a. De streefgetallen voor 2011 werden berekend als zijnde 80% van de door het LEI voor 2009 gerapporteerde gegevens.
  - b. De schatting van de spreiding in gebruik tussen bedrijven in een diersector is gebruikt voor de definitie van de grenzen voor signalering en actie. De verdelingen in gebruik per diersector zijn zeer scheef als gevolg waarvan een substantiële proportie bedrijven voorkomt met een gebruik van meer dan driemaal de gemiddelde waarde en buitenproportioneel bijdraagt aan het gemiddelde. Dit betekent dat de door de SDa gebruikte systematiek voor signalering (gem + 1 x de standaarddeviatie) en actie (gemiddelde + 2 x de standaarddeviatie) resulteert in het identificeren van substantiële proporties bedrijven waar veel antibiotica worden gebruikt.

Op 28 oktober 2011 heeft de directeur mr. A. Oppers van de beleidsdirectie Voedsel, Dier en Consument van het Ministerie van EL&I aan de SDa gevraagd om de mogelijkheden in kaart te brengen om te komen tot een precisering van de reductiedoelstellingen per diersector en diercategorie en haar 21 november 2011 over uw conclusies dan wel stand van zaken te informeren. Daarbij in overweging nemend de diverse aspecten die daarbij een rol kunnen spelen zoals: de spreiding in het gebruik van antibiotica binnen sectoren en diercategorieën, de aard (curatief, koppeltherapie) en omvang van het gebruik binnen sectoren en diercategorieën, en de karakteristieken en de economische spankracht van de sectoren om eventuele benodigde investeringen aan te gaan om de reductie te realiseren.

Dit document beperkt zich tot het beschrijven van de strategie van de SDa voor het preciseren van de reductiedoelstellingen.

### **SDa strategie voor precisering reductiedoelstellingen**

Deze strategie heeft een aantal uitgangspunten, t.w.:

1. Het stoppen van het preventief en systematisch toedienen van antibiotica aan dieren.
2. Het reduceren of uitfaseren van het koppelsgewijs toedienen van antibiotica aan dieren.
3. Het ontwikkelen van een strategie voor selectief droogzetten, c.q. het uitfaseren van preventieve droogzetbehandelingen van melkkoeien.
4. Het implementeren van het advies van de Gezondheidsraad: 'Antibiotica in de Veeteelt en Resistente Bacteriën bij Mensen', d.w.z.:
  - a. Gebruik van 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> generatie cefalosporinen alleen toelaten voor gebruik bij individuele dieren als aangetoond is dat er geen alternatief is.
  - b. Stoppen met het gebruik van 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> generatie cefalosporinen voor de droogzettherapie van melkvee.
  - c. Nooit toelaten van 'last-resort' middelen voor behandeling van mensen en gefaseerde invoering van inperkingen in het gebruik van colistine, beta-lactams, fluoroquinolonen en aminoglycosiden. Hierbij hanteert de SDa de nuanceringsen zoals weergegeven in bijlage 1.
  - d. Omdat de antibioticumgebruiksgegevens per dierhouderijbedrijf nog niet beschikbaar zijn voor de SDa, kunnen optimale benchmarkindicatoren die rekening houden met variatie tussen bedrijven en variatie in de tijd, nog niet worden vastgesteld. Het is derhalve noodzakelijk dat de SDa deze gegevens ter beschikking krijgt.
5. Het verlagen van de streefwaarde voor het gemiddelde gebruik per diersector en de signalerings-, en actiewaarden door te sturen op verantwoord antibioticagebruik en het verminderen van de mate van de spreiding in antibioticumgebruik tussen de bedrijven. Dit is het directe gevolg van de aanpak die in eerste instantie is gericht op de bedrijven die de meeste antibiotica gebruiken.

De consequenties van deze strategie voor een precisering van de reductiedoelstellingen verschillen per diersector. Deze worden hieronder weergegeven waarbij is uitgegaan van de in 2011 gebruikte systematiek van berekenen van dierdagdoseringen.

### **Melkvee**

Voor melkvee zal de specificatie vooral gericht zijn op de kwaliteit van het gebruik en in mindere mate op de hoeveelheid gebruik per bedrijf. Omdat in melkvee in vergelijking met andere diersectoren beduidend minder antibiotica worden gebruikt en dat dit gebruik zich bijna altijd beperkt tot toediening aan individuele dieren. Een relatief groot deel van de berekende dagdoseringen betreffen lokale toediening van antibiotica in één of meerdere kwartieren van de uier.

- Er worden concrete streefgetallen geformuleerd voor de in het Gezondheidsraadadvies genoemde antibiotica en toedieningswijzen, conform de nuancering van de SDa. Deze zullen zijn gebaseerd op incidentele toepassing aan individuele dieren op basis van adequate diagnostiek en de voor de diersoort gehanteerde rekenmethodiek.
- Het ontwikkelen van een strategie voor selectief droogzetten, c.q. het uitfasen van preventieve droogzetbehandelingen van melkkoeien.

Het effect op de streefwaarden voor melkvee zal zijn dat op de korte termijn de kritische grenswaarden voor signalering en actie lager zullen worden. Op de langere termijn zal door de verminderde inzet van droogzet therapieën de benchmarkindicator voor het gemiddelde gebruik bij melkvee naar verwachting  $\leq 4$  dd/dj worden.

### **Vleeskalveren**

In vleeskalveren wordt het merendeel van de antibiotica koppelsgewijs oraal via de kunstmelk toegediend en vooral in de eerste 12 weken van de mestperiode. Omdat dit orale gebruik deels preventieve toediening betreft zal voor vleeskalveren de precisering zowel op de kwantiteit als op de kwaliteit van het gebruik zijn gericht. Dit betekent:

- Stoppen van preventieve en systematische toediening van antibiotica.
- Reduceren en/of uitfasen van koppeltherapieën. Dit houdt in een behandeling van dekkoppels op basis van adequate diagnostiek of behandeling van individuele dieren.
- Het formuleren van concrete streefgetallen voor de in het Gezondheidsraadadvies genoemde antibiotica, conform de nuancering van de SDa. Deze zullen zijn gebaseerd op incidentele

toepassing aan individuele dieren op basis van adequate diagnostiek en de voor de diersoort gehanteerde rekenmethodiek.

Het effect op de streefwaarden voor vleeskalveren zal zijn dat zowel de benchmarkindicator als de kritische grenswaarden voor signalering en actie gefaseerd zullen worden verlaagd. Door de structuur van de vleeskalversector, met de grote variatie in herkomst van dieren per bedrijf en het infectierisico dat dit met zich meebrengt, zal bij de huidige productiesystemen en bedrijfsinrichting antibioticavrij produceren uit welzijns oogpunt vrijwel onmogelijk zijn, vooral tijdens de startfase. De vleeskalversector heeft al in 2007 binnen hun ketenkwaliteitssysteem het strikt geregisseerde masterplan voor verantwoord antibioticumgebruik ingevoerd en laten zien dat dit tot reducties in gebruik leidt. De SDa verwacht dat de benchmarkindicator voor het gemiddelde gebruik bij vleeskalveren op termijn  $\leq 15$  dd/dj zal worden.

### **Zeugen/biggen**

Op reproductiebedrijven vindt het merendeel van het gebruik plaats bij de biggen en speenbiggen. Dit betreft enerzijds orale toediening via voer of drinkwater en anderzijds via injecties met deels langwerkende middelen. Daarom zal voor zeugen en biggen op reproductiebedrijven de precisering zowel op de kwantiteit als op de kwaliteit van het gebruik zijn gericht en gespecificeerd per diercategorie. Dit betekent:

- Stoppen van preventieve en systematische toediening van antibiotica.
- Uitfaseren van koppeltherapieën. Dit houdt in een therapeutische behandeling van dekkoppels op basis van adequate diagnostiek of behandeling van individuele dieren.
- Het formuleren van concrete streefgetallen voor de in het Gezondheidsraadadvies genoemde antibiotica, conform de nuancering van de SDa. Deze zullen zijn gebaseerd op incidentele toepassing aan individuele dieren op basis van adequate diagnostiek en de voor de diersoort gehanteerde rekenmethodiek.

Het effect op de streefwaarden voor zeugen/biggen zal zijn dat zowel de benchmarkindicator als de kritische grenswaarden voor signalering en actie gefaseerd zullen worden verlaagd. In de varkenssector lopen een aantal succesvolle initiatieven van dierenartsen en veehouders die laten zien dat een sterke reductie van het gebruik op reproductiebedrijven mogelijk is, gekoppeld aan een pro-actief gezondheidsmanagement en infectiecontrole. De SDa verwacht dat de benchmarkindicator voor het gemiddelde gebruik bij zeugen en biggen op termijn  $< 10$  dd/dj zal worden.

## Vleesvarkens

Vleesvarkens krijgen de antibiotica vooral via voer of drinkwater toegediend. Daarom zal voor vleesvarkens de precisering zowel op de kwantiteit als op de kwaliteit van het gebruik zijn gericht. Dit betekent:

- Stoppen van preventieve en systematische toediening van antibiotica.
- Uitfaseren van koppeltherapieën. Dit houdt in een therapeutische behandeling van dekkoppels op basis van adequate diagnostiek of behandeling van individuele dieren.
- Het formuleren van concrete streefgetallen voor de in het Gezondheidsraadadvies genoemde antibiotica, conform de nuancering van de SDa. Deze zullen zijn gebaseerd op incidentele toepassing aan individuele dieren op basis van adequate diagnostiek en de voor de diersoort gehanteerde rekenmethodiek.

Het effect op de streefwaarden voor vleesvarkens zal zijn dat zowel de benchmarkindicator als de kritische grenswaarden voor signalering en actie gefaseerd zullen worden verlaagd. De SDa verwacht dat de benchmarkindicator voor het gemiddelde gebruik bij vleesvarkens op korte termijn < 10 dd/dj kan worden.

## Vleeskuikens

Vleeskuikens worden alleen koppelsgewijs via het drinkwater gemedicineerd. Daarom zal voor vleeskuikens de precisering zowel op de kwantiteit als op de kwaliteit van het gebruik zijn gericht. Dit betekent:

- Stoppen van preventieve en systematische toediening van antibiotica.
- Koppeltherapieën alleen op basis van adequate diagnostiek.
- Het formuleren van concrete streefgetallen voor de in het Gezondheidsraadadvies genoemde antibiotica, conform de nuancering van de SDa. Deze zullen zijn gebaseerd op incidentele toepassing aan dieren op basis van diagnostiek waarbij is aangetoond dat er geen alternatieven zijn en de voor de diersoort gehanteerde rekenmethodiek.

Het effect op de streefwaarden voor vleeskuikens zal zijn dat zowel de benchmarkindicator als de kritische grenswaarden voor signalering en actie gefaseerd zullen worden verlaagd. In de vleeskuikensector bestaat een afhankelijkheid tussen de lagen van de pluimveeproductiekolom. Het implementeren van een ketengericht gezondheidsmanagement en infectiecontrole is een voorwaarde om te komen tot een sterke reductie van het gebruik op vleeskuikenbedrijven. De SDa

verwacht dat de benchmarkindicator voor het gemiddelde gebruik bij vleeskuikens op termijn < 15 dd/dj zal worden.

### **Conclusie**

De door de SDa geformuleerde preciseringsstrategieën voor de reductiedoelstellingen kunnen pas worden vertaald in concretere streefgetallen in dd/dj per diersector, als de SDa beschikking heeft over de ruwe antibioticumgebruikscijfers van zowel het LEI (tot 2011) als van de diersectoren (vanaf begin 2011). De consequentie van die vertaling zal zijn dat uiteindelijke reductiedoelstelling, per diersector kan variëren van minder tot meer dan de door het Ministerie van EL&I eerder aangegeven 50%. Daarnaast zal door een aanpak gericht op de veehouderijbedrijven waar de meeste antibiotica worden gebruikt, de spreiding in het gebruik tussen de bedrijven substantieel afnemen. Daardoor zullen de gehanteerde waarden voor 'signalering' en 'actie' ook dichterbij het streefgetal voor het gemiddelde gebruik komen te liggen. De gevolgen hiervan op sectorniveau zullen in de nabije toekomst door de SDa worden doorgerekend, maar verwacht wordt dat de effecten op sectorniveau substantieel zullen zijn.

## **Bijlage 1. Specificatie door de Werkgroep Veterinair Antibioticumgebruik van de KNMvD van het Advies Gezondheidsraad 'Antibioticagebruik in de Veeteelt en Resistente Bacteriën bij Mensen'**

De Gezondheidsraad adviseert om in verband met de volksgezondheidsbedreiging door de ESBL-producerende bacteriën, om tot een reductie te komen van een aantal specifieke antibioticaklassen. Dit advies is door EL&I en VWS overgenomen en wordt door de WVAB in dit document verder gespecificeerd naar werkzame stoffen.

**Carbapenems, tigecycline, daptomycine, glycopeptiden, oxazolidonen, mupirocine** worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen nooit in dieren worden toegepast. Dit geldt ook voor toepassing via de cascade regeling onder heel specifieke voorwaarden.

### **Colistine**

De GR adviseert het op de langere termijn uitfasen van het gebruik van colistine. Het wordt niet meer als eerste keuze middel gebruikt en bij voorkeur alleen voor behandeling van individuele dieren na adequate diagnostiek. Omdat colistine nu als eerste keuze middel is opgenomen voor een aantal specifieke indicaties heeft uit volledig uitfasen van koppelbehandelingen enige tijd nodig, omdat goede alternatieven momenteel ontbreken. Het gebruik van colistine in koppelbehandelingen dient wel aan strikte voorwaarden t.a.v. het ziektebeeld, de verwekker en de behandelmogelijkheden worden gebonden.

### **Beta-lactams**

De GR adviseert voor de langere termijn restricties in het gebruik van alle beta-lactam antibiotica in verband met co-selectie voor ESBL/AmpC. Ook voor deze beta-lactams geldt dat ze niet meer als eerste keuze middel worden gebruikt en bij voorkeur alleen voor behandeling van individuele dieren na adequate diagnostiek. De WVAB differentieert dit advies omdat sommige beta-lactams geen specifieke invloed hebben op ESBL/AmpCs.

Beta-lactams waarvoor de restricties gelden zijn:

- aminopenicillines waaronder **(piv)ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur**
- 1e en 2e generatie cefalosporinen zoals **cefalothin, cefapirine, cefalexin, cefuroxime**.

Dit worden per definitie 2<sup>e</sup>-keuze middelen, die alleen voor individuele dieren mogen worden gebruikt op basis van adequate diagnostiek

Het gebruik van smal-spectrum penicillines zoals **penicilline-G, penicilline-V, penethamaat-hydrojodide** en alle semisynthetische penicillines zoals **nafcilline of cloxacilline**, hebben geen invloed op het voorkomen van ESBL/AmpC-producerende organismen en kunnen als 1<sup>e</sup>-keuze middelen worden gebruikt.

### **Aminoglycosiden**

De GR adviseert deze klasse van middelen voor de langere termijn alleen nog toe te laten voor individuele dieren op basis van adequate diagnostiek. De groep van de aminoglycosiden omvat een groot assortiment aan werkzame stoffen. De WHO heeft gedefinieerd welke aminoglycosiden als van kritisch belang gelden voor de volksgezondheid



De WHO heeft de volgende aminoglycosiden als 'critically important' geclassificeerd <sup>1</sup>:

- **amikacine, arbekacine, gentamicine, netilmicine, tobramycine en streptomycine.**
- **apramycine** wordt toegevoegd omdat multiresistente ESBL en/of carapenamase-producerende organismen nog gevoelig kunnen zijn<sup>2</sup>

Als 'highly important' worden aangemerkt:

- **kanamycine, neomycine en spectinomycine** ivm kruisresistentie met streptomycine  
Daarnaast worden in dieren nog **framycetine** en **paromomycine** gebruikt.

Het stoppen van het preventief en systematisch gebruik geldt voor alle aminoglycosiden die als zijn van kritisch belang voor de volksgezondheid zijn geclassificeerd inclusief apramycine. Dit geldt ook van varianten waarvoor is of wordt aangetoond dat er kruisresistentie bestaat in Enterobacteriaceae met de als van kritisch belang geclassificeerde middelen. Dit worden dus per definitie 2<sup>e</sup>-keuze middelen.

### Quinolonen

De GR adviseert deze klasse van middelen voor de langere termijn alleen nog toe te laten voor individuele dieren op basis van adequate diagnostiek. De WHO classificeert zowel oudere quinolonen als nalidixine-, en pipemidinezuur als de fluoroquinolonen (zoals ciprofloxacine) als zijnde van kritisch belang. Dit betekent dat alle veterinair gebruikte quinolonen (**flumequine, oxolinezuur, enro-, marbo-, dano-, di-, en sarafloxacin**) de inperkingen in het gebruik gelden.

### Macroliden

De macroliden worden niet genoemd door de Gezondheidsraad, omdat deze geen invloed hebben op het voorkomen van ESBL/AmpC-producerende organismen. Het volksgezondheidsbelang bestaat eruit dat deze middelen de voorkeurstherapie zijn voor Legionella, Campylobacter en MDR-Salmonella infecties. Het gebruik in landbouwhuisdieren kan leiden tot ontstaan en overdracht van macroliden resistentie in *Campylobacter* spp. en diergerelateerde MRSA.

Kip is de belangrijkste maar niet enigste bron van campylobacter infecties bij de mens. Het gebruik van macroliden zou om die reden in pluimvee aan dezelfde restricties onderhevig moeten zijn als de quinolonen, en aminoglycosiden. Dit geldt ook voor legkippen waar tylosine met nul-dagen wachttermijn voor eieren is geregistreerd.

Veterinair zijn een aantal langwerkende macroliden op de markt gekomen die dus ook langdurig een

<sup>1</sup> Collignon P, Powers JH, Chiller TM, Aidara-Kane A, Aarestrup FM. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):132-41.

<sup>2</sup> Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, Woodford N. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. J Antimicrob Chemother. 2011 Jan;66(1):48-53. Epub 2010 Nov 14.

selecterend effect zullen hebben op het voorkomen en verspreiden van resistentie. Voorbeelden zijn: **tulathromycine**, en **gamithromicine**. Ook voor deze middelen, die deels ook een Gram-negatief werkingsspectrum hebben, geldt dat deze niet preventief en systematisch dienen te worden ingezet en alleen bij individuele dieren.