



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

*ADVIES*

**GEBRUIK VAN HUMAAN VERGUNDE  
ANTIBIOTICA BIJ DIEREN**

AMCRA is het federale kenniscentrum voor alles wat te maken heeft met antibioticagebruik en -resistentie bij dieren. De missie van AMCRA luidt om alle gegevens te verzamelen en te analyseren met betrekking tot het gebruik van antibiotica en bacteriële resistentie bij dieren in België. AMCRA wenst op een neutrale en objectieve manier werkzaam te zijn om via communicatie, sensibilisering en adviezen de volks- en diergezondheid, alsook het welzijn van de dieren te beschermen en om in België een duurzaam antibioticabeleid te realiseren. AMCRA is sinds 2 januari 2012 actief en formuleert meer bepaald adviezen met het oog op een rationele beperking van het gebruik van antibiotica bij dieren in België.

Dit document werd goedgekeurd door de Raad van Bestuur op 7/11/2019.

## SAMENVATTING

Het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij niet-voedselproducerende dieren is mogelijk via de toepassing van het cascadesysteem, indien geen ander diergeneeskundig middel in België is vergund voor de behandeling van de bacteriële infectie bij de betrokken diersoort of een andere diersoort. Door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) werd een inventaris opgemaakt van antibiotica voor humaan gebruik met off-label toediening aan dieren. Om het risico op selectie en spreiding van resistentie tegen deze antibiotica, door gebruik bij dieren, te voorkomen, zou er kunnen voor gekozen worden om het gebruik van deze middelen te beperken tot behandelingen van bacteriële infecties bij de mens en dus niet bij dieren. Vooraleer echter een verbod wordt opgelegd om dergelijke antibiotica, cascadegewijs toe te dienen aan gezelschapsdieren, waaronder ook de bijzondere diersoorten, en niet-voedselproducerende paarden, moet de impact van een dergelijke maatregel voor het therapeutisch potentieel van de dierenarts, de gezondheid en het welzijn van de dieren worden onderzocht. Aan deskundigen in België werd de EMA inventaris van humaan vergunde antibiotica zonder analoge stoffen in de diergeneeskunde, voorgelegd en gevraagd naar de noodzaak en frequentie van het gebruik ervan bij dieren. Volgens de deskundigen zouden humaan vergunde antibiotica zonder analoge stoffen in de diergeneeskunde slechts uitzonderlijk worden toegediend aan gezelschapsdieren en niet-voedselproducerende paarden in België, en dit voor een beperkt aantal indicaties. Men beschikt echter op heden over geen enkele officiële informatie over het gebruik van deze antibiotica bij dieren in België, noch kwalitatief, noch kwantitatief. Het is dus niet mogelijk om de inschatting van de deskundigen over frequentie en reden van gebruik van humaan vergunde antibiotica te bevestigen, noch om na te gaan of ze op verantwoorde wijze worden gebruikt in de diergeneeskunde.

Op basis van deze bevindingen wordt het aanbevolen om met betrekking tot de informatie over het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren:

- te controleren of er voldaan wordt aan de huidige verplichte registraties door de officina-apotheker (voor de verkoop) en de dierenarts (voor het gebruik) van humaan vergunde antibiotica voor gebruik bij dieren. Deze gegevens kunnen vervolgens verzameld en geanalyseerd worden;

- het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren in een afzonderlijk register te laten inschrijven door de dierenartsen, wat de controle van verantwoord gebruik zou vergemakkelijken;
- gerichte controles uit te voeren (op basis van de rapportering van de officia-apotheker) van de registers bij dierenartsen die van misbruik worden verdacht wegens een gemiddeld grotere aankoop van humaan vergunde antibiotica;

Aansluitend zouden voorwaarden moeten geformuleerd worden voor het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren, zijnde:

- De betrokken antibiotica zouden enkel mogen gebruikt worden wanneer aangetoond kan worden dat de oorzakelijke bacterie niet meer gevoelig is voor diergeneeskundig vergunde middelen en enkel in individuele gevallen (en dus nooit als therapie van een groep dieren). Wanneer het onmogelijk is om de bacterie te isoleren/identificeren of wanneer de resultaten niet interpreteerbaar zijn, kan men beroep doen op de wetenschappelijke literatuur om een therapeutische keuze te rechtvaardigen.
- Humaan vergunde antibiotica zouden niet systemisch mogen toegepast worden, tenzij het niet mogelijk is om met een lokale behandeling de infectie te beteugelen.
- Het recht tot het inzetten van de kritisch belangrijke antibiotica met hoogste prioriteit, met name de carbapenems, rifampicine (behalve bij paard wegens het essentieel belang voor de behandeling van de paardachtigen), ticarcilline en vancomycine, zou beperkt moeten worden tot dierenartsspecialisten, erkend door het European Board of Veterinary Specialisation (EBVS).

Tot slot moet de behandelende dierenarts duidelijk communiceren met de eigenaar/verzorger van het dier over de gevaren van een eventuele overdracht van bacteriën, die niet meer gevoelig zijn voor diergeneeskundig vergunde middelen. Om de overdracht van bacteriën te vermijden moet de eigenaar/verzorger maatregelen treffen met betrekking tot hygiëne, zoals zijn handen wassen na elk contact met het dier en zijn gebruiksvoorwerpen (slaapmand, voeder- en drinkbak, ...), direct contact met excreties en secreties van het dier vermijden, en contact tussen het behandelde dier – en zijn gebruiksvoorwerpen – en andere gezelschaps- of voedselproducerende dieren beperken. De eigenaar/verzorger – of personen in nauw

contact met de eigenaar/verzorgers – die tot de YOPI groep behoort, zou steeds moeten geadviseerd worden om elk contact met het betrokken dier te vermijden.

## INHOUD

Samenvatting.....	3
Inhoud .....	6
Inleiding .....	7
Het “off-label” gebruik van antibiotica voor humaan gebruik bij dieren in een Europese context.....	8
Inventaris van toediening van antibiotica voor humaan gebruik aan dieren in België.....	11
Adviezen voor gebruiksvoorwaarden van antibiotica voor humaan gebruik bij dieren .....	13
Referenties .....	17
Leden van de werkgroep .....	19

## INLEIDING

Antibioticaresistentie betekent een risico voor mens en dier en moet door een beperkt gebruik en doordacht voorschrijfgedrag van antibiotica worden ingedijkt (WHO, 2016). Elk antibioticagebruik oefent een selectiedruk uit op de bacteriepopulatie en werkt de selectie en vermenigvuldiging van resistente bacteriën in de hand. Anderzijds moeten antibiotica kunnen worden ingezet voor de behandeling van bacteriële infecties die bij dieren ziekte en lijden veroorzaken. De antibioticakeuze hangt van meerdere factoren af, zoals de bacteriesoort of -stam die verantwoordelijk is voor de infectie en haar natuurlijke resistentie, de plaats van de infectie en de farmacodynamiek en -kinetiek van de antibioticummolecule. De kans op een succesvolle behandeling is afhankelijk van het gekozen antibioticum, de gebruikte dosis, de behandelingsduur, de toedieningswijze, de immuniteit van het dier, ... maar eveneens van de verworven resistentie van de bacteriestam tegen het gebruikte antibioticum. In de diergeneeskunde zijn gevallen gerapporteerd van bacteriën die resistent zijn aan minstens drie families van antibiotica (multiresistente kiemen), met name bij landbouwhuisdieren (Sciensano, 2018), paarden (Bourély *et al.*, 2019 ; Isgren *et al.*, 2019 ; Kaspar *et al.*, 2019) en gezelschapsdieren (Guardabassi *et al.*, 2004 ; Kaspar *et al.*, 2018 ; Loncaric *et al.*, 2019). Multiresistente bacteriële infecties vormen dus een actueel probleem voor de gezondheid van dieren en mogelijk ook voor de eigenaar of verzorger van het dier. Bij de keuze van het antibioticum moet de dierenarts kiezen tussen deze die een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) hebben. Deze vergunning bepaalt de diersoort waarvoor het product bestemd is, de bacteriesoort(en), de toedieningswijze, de dosis, de behandelingsduur, .... Deze informatie staat beschreven in de samenvatting van de kenmerken van de geneesmiddelen (SKP). De dierenarts mag evenwel uitzonderlijk afwijken van de strenge toepassing van de SKP om lijden bij de patiënt te vermijden, en dit door de toepassing van het cascadesysteem (Koninklijk Besluit van 14 december 2006 ; art. 230 en 231). Het cascadesysteem regelt de voorwaarden en de modaliteiten van het « off-label » gebruik van geneesmiddelen. Ook het gebruik van een geneesmiddel dat een werkzame stof bevat, alleen bestemd

voor humaan gebruik<sup>1</sup>, is in het cascadesysteem bepaald. De reglementering voorziet het toedienen van antibiotica voor humaan gebruik, indien geen ander diergeneeskundig middel in België is vergund voor de behandeling van de bacteriële infectie bij de betrokken diersoort of een andere diersoort. Dit cascadesysteem is alleen van toepassing op niet-voedselproducerende dieren, omdat de maximale residulimieten van de werkzame stoffen voor humaan gebruik niet gekend zijn (Overzichtstabel 1 van de Verordening (EU) nr. 37/2010). Bijgevolg mogen antibiotica uitsluitend vergund voor humaan gebruik niet worden ingezet bij voedselproducerende dieren.

Het « off-label » gebruik van humaan vergunde middelen bij dieren was onderwerp van een reflectiepaper van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), en meer in het bijzonder het gebruik van antibiotica omwille van het belang van antibioticaresistentie en de impact ervan op de gezondheid van de mens (EMA, 2018). In dit document, veroordeelt het EMA bepaalde « off-label » toepassingen van antibiotica, die men als onverantwoord beoordeelt. Het EMA is van mening dat vooraleer men « off-label » antibiotica toedient, een analyse van de risico's-baten dient te worden uitgevoerd en dat deze risico's van geval tot geval moeten worden bekeken (EMA, 2018). In dit advies wordt ingegaan op de vraag in hoeverre het gebruik van antibiotica die uitsluitend vergund zijn voor gebruik bij de mens, mogen toegelaten worden voor gebruik bij gezelschapsdieren, waaronder ook de bijzondere diersoorten en niet-voedselproducerende paarden, via het cascadesysteem. Bij de totstandkoming van dit advies werd rekening gehouden met de besluiten van het EMA en met de informatie verzameld bij deskundigen in België.

## HET “OFF-LABEL” GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA VOOR HUMAAN GEBRUIK BIJ DIEREN IN EEN EUROPESE CONTEXT

Het gebruik van uitsluitend humaan vergunde antibiotica bij dieren via de cascade beperkt zich tot de niet-voedselproducerende dieren. In het kader van de nieuwe classificatie van antibiotica door de « Antimicrobial ad hoc Expert Group » (AMEG) van het EMA, zijn antibiotica voor humaan gebruik geklasseerd onder te

---

<sup>1</sup> Wanneer men het verder in dit document heeft over antibiotica voor humaan gebruik wordt naar deze moleculen verwezen.



vermijden moleculen (categorie A). De expertengroep specificeert evenwel dat de moleculen in een cascadesysteem mogen worden gebruikt, met name in uitzonderlijke gevallen en voor individuele dieren (niet-voedselproducerende dieren) (EMA, 2019).

De isolatie in het laboratorium van een bacteriestam waarvoor geen enkel veterinair gebruikt antibioticum nog werkzaam is, is een voorwaarde die de uitzonderlijke aanwending van antibiotica voor humaan gebruik wettigt. Dit is het advies dat het EMA in 2018 heeft gegeven (EMA, 2018). Het EMA heeft op basis van wetenschappelijke publicaties vooraf een inventaris opgesteld van antibiotica voor humaan gebruik waarvan de “off-label” toediening aan dieren bekend is (EMA, 2014). In tabel 1 volgt een niet-limitatieve lijst van deze moleculen.

**Tabel 1: Antibiotica voor humaan gebruik met “off-label” toediening aan dieren (volgens de inventaris opgesteld door het EMA in 2014). De kleurcodes zijn afkomstig van de classificatie door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO): Rood: kritisch belangrijke antibiotica voor de volksgezondheid (met hoge prioriteit en hoogste prioriteit); Oranje: antibiotica van groot belang voor de volksgezondheid en Geel: antibiotica van belang voor de volksgezondheid.**

<b>Antibiotica en klassen van antibiotica waarvoor in de diergeneeskunde geen analoge stoffen bestaan</b>	<b>Antibiotica met analoge stoffen in de diergeneeskunde</b>
Carbapenems	Amikacine
Mupirocine	Azythromicine
Nitrofurantoïne	Cephazoline
Rifampicine	Ciprofloxacine
Ticarcilline	Clarithromycine
Vancomycine	Ofloxacine

Voor elk van deze stoffen werd door het EMA op basis van wetenschappelijke literatuur nagegaan voor welke indicaties en pathogenen deze antibiotica bij diverse diersoorten worden gebruikt. Hoewel het meestal gaat om klinische infecties met gevolgen voor het welzijn van de dieren en deze niet zouden kunnen behandeld worden zonder het gebruik van humaan vergunde antibiotica, onderstreept het EMA evenwel dat de toediening van de door de WHO geklasseerde kritisch belangrijk antibiotica aan dieren niet zonder risico’s is (EMA, 2014). Dit risico kan echter niet in cijfers worden uitgedrukt of ingeschat aangezien er geen gegevens voorhanden zijn over de frequentie van gebruik van deze stoffen bij dieren.

Het EMA heeft verschillende aanbevelingen in haar visienota van 2018 geformuleerd. Betreffende het gebruik van humane antibiotica bij dieren:

- 1) Het verzamelen van gebruiksaanwijzingen voor dit “off-label” gebruik op basis van onderzoeksinitiatieven;
- 2) Het rechtvaardigen van “off-label” gebruik van antibiotica door de WHO als kritisch belangrijk geklasseerd en dit door middel van antibioticagevoeligheidstesten;
- 3) Het beperken van het gebruik tot individuele gevallen en het voorafgaandelijk maken van een analyse van de risico’s en de baten van hun gebruik, die rekening houdt met de overdracht van resistente bacteriën van dier op mens;
- 4) Het verbieden van “off-label” gebruik voor financiële redenen of voor systematische en preventieve behandelingen van een groep dieren;
- 5) Het aanmoedigen van dierenartsen om therapeutisch falen van antibiotica te melden, inclusief deze voor humaan gebruik.

De Europese Commissie heeft een lijst opgesteld van de stoffen die van essentieel belang zijn voor de behandeling van de paardachtigen (inclusief deze bestemd voor menselijke consumptie (Verordening (EG) n° 1950/2006). Deze lijst die de “positieve lijst” wordt genoemd, somt o.a. antibiotica voor humaan gebruik op (ticarcilline, azithromycine, rifampicine, amikacine). Ze vermeldt voor elk van deze antibiotica waarvoor ze gebruikt worden en wanneer de toediening ervan bij paarden gerechtvaardigd is (tabel 2). Een wachttijd van ten minste zes maanden is voorzien om de veiligheid van de voedingsmiddelen te verzekeren.

**Tabel 2: Antibiotica voor humaan gebruik, opgenomen in de « positieve lijst » van de paardachtigen met hun indicatie, de actieve stof en de rechtvaardiging van hun gebruik (Bron: Bijlage van Verordening (EG) nr 1950/2006).**

Indicatie	Actieve stof	Rechtvaardiging van het gebruik
Infecties door <i>Klebsiella</i> ssp.	Ticarcilline	Geen bekend alternatief
Infecties door <i>Rhodococcus equi</i>	Azithromycine	Standaardbehandeling in combinatie met rifampicine, beter door veulens verdragen dan erythromycine.
	Rifampicine	Geen bekend alternatief. Behandeling in combinatie met erythromycine of azithromycine. Middel bij uitstek.
Septische artritis	Amikacine	Alternatieven: gentamicine of andere aminoglycosiden Beter door veulens verdragen dan gentamicine of andere aminoglycosiden.

Voor meer informatie over de problematiek van een beperkte beschikbaarheid van antibiotica vergund voor paarden in België wordt verwezen naar het AMCRA advies 'Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst'.

## INVENTARIS VAN TOEDIENING VAN ANTIBIOTICA VOOR HUMAAN GEBRUIK AAN DIEREN IN BELGIË

In België beschikt men over de verkoopcijfers van de in de diergeneeskunde vergunde antibiotica. Deze gegevens zijn beschikbaar in het BelVet-SAC rapport (<https://belvetsac.ugent.be/>). De samenvattingen van de kenmerken van die geneesmiddelen (SKP's) geven aan voor welke diersoorten ze bestemd zijn (BelVet-SAC, 2018). Er is echter geen informatie beschikbaar over de diersoort waarvoor ze werden voorgeschreven. Sinds 2017 zijn alle antibiotica die aan varkens, vleeskalveren, vleeskippen en leghennen worden toegediend, geregistreerd in de centrale databank 'Sanitel-Med' (<https://www.fagg.be/nl/SANITEL-MED>) van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Het gebruik van antibiotica bij gezelschapsdieren en paarden maakt geen deel uit van een monitoring, niet continu en niet bij wijze van steekproeven. Ook de toediening van antibiotica voor humaan gebruik bij dieren wordt niet opgevolgd in België. Men weet dus niet welk aandeel dit gebruik heeft in het totale antibioticagebruik in de diergeneeskunde.

De wet bepaalt dat geneesmiddelen die uitsluitend voor humaan gebruik zijn bestemd, door de dierenarts in een officina-apotheek horen te worden besteld (Koninklijk Besluit van 14 december 2006; Art. 230 en 231). Deze officina-apotheek is verplicht om elk trimester het FAGG over de verkochte geneesmiddelen in te lichten. Na consultatie van het FAGG blijken zij niet over deze gegevens te beschikken. Dit impliceert dat er ofwel geen overdracht is van deze verkoopcijfers van de officina-apotheek naar het FAGG, ofwel dat er geen humaan vergunde antibiotica door de dierenarts worden aangekocht bij de officina-apotheek. De dierenarts moet ook een register bijhouden van alle geneesmiddelen die hij heeft toegediend of voorgeschreven. Ook deze data worden niet centraal geregistreerd. Bij gebrek aan voorgaande data is er dus geen kwantitatieve informatie beschikbaar over het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren in België.

Deskundigen in België (zie 'Leden van de werkgroep') werden ondervraagd om de noodzaak en de frequentie van het gebruik bij dieren in te schatten van humaan vergunde antibiotica, waarvoor geen analoge stoffen bestaan in de diergeneeskunde. Er werd per antibioticum of per antibioticaklasse gevraagd naar volgende aspecten: diersoort waarbij het antibioticum wordt toegediend, indicatie of betrokken bacteriesoort of -stam, mogelijke alternatieven onder de diergeneeskundige antibiotica of humaan vergunde antibiotica met minder hoog belang voor de volksgezondheid. De antwoorden van de deskundigen worden in tabel 3 getoond.

**Tabel 3: Evaluatie door deskundigen van de noodzaak tot gebruik van humaan vergunde antibiotica waarvoor geen analoge stoffen bestaan in de diergeneeskunde om bepaalde indicaties bij dieren in België te kunnen behandelen + gebruiksvoorwaarden.**

**De mogelijkheid tot het gebruik van alternatieven, met name antibiotica vergund bij dieren of antibiotica voor humaan gebruik van minder hoog belang voor de volksgezondheid, wordt weergegeven.**

**De kleurcodes zijn afkomstig van de classificatie door de WHO: Rood: kritisch belangrijke antibiotica voor de volksgezondheid (met hoge prioriteit en hoogste prioriteit); Oranje: antibiotica van groot belang voor de volksgezondheid en Geel: antibiotica van belang voor de volksgezondheid.**

Antibiotica of klasse van antibiotica, uitsluitend toegelaten voor gebruik bij mensen, en zonder analoge stoffen in de diergeneeskunde (EMA, 2014)	Bij welke diersoort wordt het toegediend?	Voor welke indicatie, bacteriesoort of -stam?	Gebruiksvoorwaarden van antibiotica voor humaan gebruik?	Zijn er alternatieven: 1) antibiotica in de diergeneeskunde ? 2) antibiotica voor humaan gebruik van minder hoog belang voor de volksgezondheid?
<b>Carbapenems</b>	Uitzonderlijk bij de hond of de kat	Infecties met multiresistente bacteriën (multiresistente <i>Pseudomonas</i> spp. stammen, <i>Staphylococcus pseudointermedius</i> )	Antibioticagevoeligheid stest	Neen, het gaat over multiresistente stammen, waartegen geen enkel antibioticum voor diergeneeskundig of humaan gebruik van minder belang in de handel beschikbaar is.  Het gebruik van bacteriofagen kan in de toekomst worden overwogen. Een voorstel voor een studie om de haalbaarheid van hun gebruik in de diergeneeskunde na te gaan, is lopende bij het FAGG.
<b>Rifampicine **</b>	Paard *	Rhodococcose		Ja, de macroliden, maar monotherapie met een macrolide is ondergeschikt aan de combinatietherapie van een macrolide met rifampicine. Deze combinatie is gerechtvaardigd door de synergie die ze tewerkstelt en door het minder snel optreden van resistentie dan wanneer rifampicine alleen wordt gebruikt.
	Paard	Gevallen van artritis waarbij een klassieke antibioticatherapie in de gewrichten niet aanslaat	Antibioticagevoeligheid stest	Ja, antibiotica voor diergeneeskundig gebruik zijn in de handel. Gebruik van rifampicine is uitzonderlijk en gebeurt enkel in het geval van resistente ziekteverwekkers.
	Hond/kat	Diepe pyodermie	Antibioticagevoeligheid stest	Ja, antibiotica voor diergeneeskundig gebruik zijn in de handel, maar ze zijn niet even klinisch doeltreffend ingeval van resistente ziekteverwekkers.
<b>Ticarilline</b>	Waarschijnlijk niet gebruikt	/	/	/
<b>Vancomycine</b>	Waarschijnlijk niet gebruikt	/	/	/

<b>Mupirocine</b>	Hond/kat	Methicilline resistente Staphylococcen	Antibioticagevoeligheid stest	Ja, fusidinezuur voor diergeneeskundig gebruik heeft het gebruik van mupirocine vervangen.
<b>Nitrofurantoïne</b>	Hond/kat	Infecties van de urinewegen, veroorzaakt door multiresistente stammen	Antibioticagevoeligheid stest	Ja, antibiotica voor diergeneeskundig gebruik zijn in de handel, maar nitrofurantoïne is doeltreffend ingeval van infecties door multiresistente stammen. Dit antibioticum is evenwel nefrotoxisch en dus af te raden ingeval van verminderde werking van de nieren.

\* Rifampicine komt voor op de positieve lijst voor de behandeling van *Rhodococcus equi* infecties bij de paardachtigen (Verordening Nr. 1950/2006)

\*\* Monotherapie met rifampicine moet steeds worden vermeden vanwege het minder snel optreden van resistentie bij combinatietherapie in vergelijking met monotherapie.

De geraadpleegde deskundigen zijn van oordeel dat de antibiotica voor humaan gebruik in België bij wijze van uitzondering aan dieren worden toegediend, voor bepaalde stoffen zelfs nooit en dat dit beperkt is tot de gevallen die in tabel 3 zijn aangegeven.

## ADVIEZEN VOOR GEBRUIKSVORWAARDEN VAN ANTIBIOTICA VOOR HUMAAN GEBRUIK BIJ DIEREN<sup>2</sup>

Tot op heden is er geen kwantitatieve informatie beschikbaar over het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren. Het is dus niet mogelijk om te bevestigen of ze vaak en op onverantwoorde wijze worden gebruikt. Volgens de geraadpleegde deskundigen zouden deze antibiotica slechts bij uitzondering worden toegediend bij dieren. Daarom wordt er in de eerste plaats **aanbevolen om de beschikbare data met betrekking tot het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren in het kader van het cascadesysteem te verzamelen, te analyseren en de controle op het respecteren van de reeds bestaande vormen van registratie te vergroten**. Uitgaande van de informatie die de apotheken aan het FAGG dienen over te maken, zou men cijfers kunnen krijgen m.b.t. de frequentie waarmee beroep wordt gedaan op het cascadesysteem voor het aanwenden van antibiotica voor humaan gebruik bij dieren. Bovendien zou men, dankzij de controles uitgevoerd door het FAGG op de registers van de dierenartsen en de registraties van de officina-apotheker,

<sup>2</sup> Onder dieren worden bedoeld gezelschapsdieren, waaronder ook de bijzondere diersoorten, en niet-voedselproducerende paarden.

het gebruik van antibiotica voor humaan gebruik bij dieren kunnen bestuderen. Het is daarom aanbevolen om:

1. **het huidig gebruik** van antibiotica voor humaan gebruik bij dieren effectief **op te volgen**. De apotheker dient aan het FAGG een trimestrieel rapport te bezorgen van de geneesmiddelen die aan dierenartsen in het kader van het cascadesysteem werden geleverd. De cijfers die men aldus verkrijgt, zouden jaarlijks kunnen worden gepubliceerd samen met de verkoopcijfers van diergeneeskundige antibiotica;
2. **bij de dierenartsen te verifiëren of de voorwaarden voor de toepassing van het cascadesysteem vervuld zijn**. Bij dierenartsen die van misbruik worden verdacht wegens een gemiddeld grotere aankoop van antibiotica voor humaan gebruik (op basis van de rapportering van de officina-apotheker), kunnen gerichte controles van de registers worden uitgevoerd;
3. dierenartsen ertoe te verbinden om hun gebruik van antibiotica voor humaan gebruik **in een afzonderlijk register in te schrijven**, wat de controle van verantwoord gebruik zou vergemakkelijken. Op termijn zouden deze registers verwerkt kunnen worden in datacollectiesystemen voor antibioticagebruik bij niet-voedselproducerende dieren.

De toediening van antibiotica voor humaan gebruik is nu reeds beperkt tot **niet-voedselproducerende dieren**. Een verbod van deze antibiotica wordt door de deskundigen momenteel als niet passend geacht. Om deze antibiotica echter op een verantwoorde manier in te zetten en om het risico op de selectie en spreiding van resistentie te verminderen, wordt geadviseerd om volgende **gebruiksvoorwaarden op te leggen**:

1. De behandeling moet **individueel** zijn en de noodzaak ertoe moet van geval tot geval worden beoordeeld;
2. **De voor de infectie oorzakelijke bacteriële stam moet steeds geïdentificeerd worden, gevolgd door een gevoeligheidsbepaling, waaruit blijkt dat er geen enkel voor dieren vergund antibioticum bruikbaar is;**
3. Bij ontstentenis van een microbiële cultuur en/of het ontbreken van de mogelijkheid om een gevoeligheidstest te maken, kan het gebruik van een antibioticum gerechtvaardigd zijn op basis van

de wetenschappelijke literatuur. Deze moet aantonen dat de antibiotica die in de diergeneeskunde zijn toegelaten, niet efficiënt zijn of dat hun gebruik nadelige gevolgen voor de gezondheid van het dier kan hebben. In tabel 3 van dit advies worden indicaties bij gezelschapsdieren en paarden getoond, voor dewelke het volgens deskundigen, evenwel bij uitzondering, noodzakelijk kan zijn om humaan vergunde antibiotica te gebruiken. Bovenop de indicaties die deskundigen in tabel 3 hebben aangegeven hoort men voor de paarden rekening te houden met de positieve lijst van de Europese Commissie (Verordening (EG) n° 1950/2006), die eveneens de indicaties en de gebruiksvoorwaarden specificeert;

4. **Een systemische behandeling wordt niet toegepast, tenzij het niet mogelijk is om met een lokale behandeling de infectie te beteugelen;**
5. De aanwending van antibiotica voor humaan gebruik, die door de WHO als antibiotica van kritisch belang met hoogste prioriteit<sup>3</sup> zijn geklasseerd, zou kunnen worden **voorbehouden aan specialisten die zijn erkend door het European Board of Veterinary Specialisation (EBVS)<sup>4</sup>. Deze specialisten zouden ook de hoger vermelde voorwaarden moeten nakomen.**

Bij het gebruik van humaan vergunde antibiotica bij dieren moet rekening worden gehouden met het risico dat stammen resistent aan deze antibiotica kunnen worden geselecteerd. Deze stammen kunnen ook spreiden naar andere dieren of naar de mens. Er wordt dan ook geadviseerd dat de behandelende dierenarts over dit risico communiceert met de eigenaar/verzorger van het dier. De dierenarts moet dan ook steeds de te volgen maatregelen inzake hygiëne meedelen aan de eigenaar/verzorger van het dier om overdracht van bacteriën van het behandelde dier naar andere dieren en de mens te voorkomen:

1. Direct contact met excreties en secreties van het dier moet vermeden worden;

---

<sup>3</sup> Met uitzondering bij paard van rifampicine, opgenomen bij de stoffen die van essentieel belang zijn voor de behandeling van de paardachtigen (inclusief deze bestemd voor menselijke consumptie (Verordening (EG) n° 1950/2006).

<sup>4</sup> De European Board of Veterinary Specialists (EBVS) is de organisatie die de veterinaire specialisten in Europa verzamelt: <https://ebvs.eu/about>

2. Handen moeten steeds grondig gewassen worden na contact met het dier en na contact met gebruiksvoorwerpen van het dier (slaapmand, voeder-en drinkbak, ...);
3. Contact tussen het behandelde dier – en zijn gebruiksvoorwerpen – en andere gezelschaps- of voedselproducerende dieren moet beperkt worden.

Indien de eigenaar/verzorger van het dier of een persoon in nauw contact met de eigenaar/verzorger tot de YOPI (**Y**oung, **O**lder, **P**regnant and **I**mmuno-compromised) groep behoort, moet ieder contact met het behandelde dier vermeden worden.

Het is aanbevolen om het onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe therapeutische oplossingen, die een alternatief bieden voor antibiotica voor humaan gebruik bij infecties door multiresistente bacteriën, aan te moedigen. Het EMA werkt momenteel aan een reflectiepaper met aanbevelingen om vergunningen voor alternatieven voor antibiotica in de EU te bevorderen in de diergeneeskunde. Eén van de mogelijke alternatieven die door EMA worden opgesomd, is het gebruik van faagtherapie (CVMP, 2019). Dit is momenteel een therapeutische optie voor gebruik bij mensen in België (Pirnay et al., 2018).



## REFERENTIES

BelVet-SAC, 2018. Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption National consumption report 2018. [https://belvetsac.ugent.be/BelvetSAC\\_report\\_2018.pdf](https://belvetsac.ugent.be/BelvetSAC_report_2018.pdf)

Bourély C, Cazeau G, Jarrige N, Haenni M, Gay E, Leblond A. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from diseased horses in France. *Equine Veterinary Journal*, 2019; doi.org/10.1111/evj.13133

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), European Medicines Agency. Reflection paper on off-label use of antimicrobials in veterinary medicine in the European Union. Published on 8 November 2018. EMA/CVMP/AWP/237294/2017.

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), European Medicines Agency. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. Published on 18 December 2014. EMA/381884/2014

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), European Medicines Agency. Reflection paper on promoting the authorisation of alternatives to antimicrobials in the EU. Draft published on 10 October 2019. EMA/CVMP/461776/2017

EMA, 2019. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals - Categorisation of antimicrobials. Published on 4 February 2019. EMA/CVMP/CHMP/682198/2017

Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004; 54(2):321-32.

Isgren CM, Edwards T, Pinchbeck GL, Winward E, Adams ER, Norton P, Timofte D, Maddox TW, Clegg PD, Williams NJ. Emergence of carriage of CTX-M-15 in faecal *Escherichia coli* in horses at an equine hospital in the UK; increasing prevalence over a decade (2008-2017). *BMC Veterinary Research*, 2019; 15(1):268.

Kaspar U, von Lützu A, Schlattmann A, Roesler U, Köck R, Becker K. Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. *PLoS One*, 2018; 13(12):e0208364.

Kaspar U, von Lützu K, Schlattmann A, Rösler U, Köck R, Becker K. Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among non-hospitalized horses from Germany. *One Health*, 2019;7:100091.

Koninklijk Besluit betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik; Art. 230 et 231. Publicatie in het Belgisch Staatsblad, 22 december 2006.

Loncaric I, Tichy A, Handler S, Szostak MP, Tickert M, Diab-Elschahawi M, Spargser J, Künzel F. Prevalence of Methicillin-Resistant Staphylococcus sp. (MRS) in Different Companion Animals and Determination of Risk Factors for Colonization with MRS. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8(2)

Organisation Mondiale de la Santé, 2016. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>

Pirnay JP, Verbeken G, Ceyssens PJ, Huys I, De Vos D, Ameloot C, Fauconnier A. The Magistral Phage. *Viruses*, 2018; 10(2). pii: E64.

Verordening (EG) n° 1950/2006 van de Commissie van 13 december 2006 die overeenkomstig de richtlijn 2001/82/CE van het Europees Parlement en van de Raad een EU-code opstelt m.b.t. diergeneeskundige geneesmiddelen, een lijst van essentiële stoffen voor de behandeling van paardachtigen.

Verordening (EU) N° 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van hun maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong. Publicatie in officieel Publicatieblad van de Europese Unie op 20 januari 2010.

Sciensano, 2018. Antimicrobial Resistance in commensal Escherichia coli from livestock in Belgium: Trend Analysis 2011-2017. Ref.: D/2018/14.470.11

## LEDEN VAN DE WERKGROEP

Prof. Dr. Jeroen Dewulf – Voorzitter van de werkgroep – Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde – Universiteit Gent

Dr. Filip Boyen – Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten – Universiteit Gent

Prof. Dr. Jacques Mainil en Dr. Damien Thiry – Vakgroep Bacteriologie – Universiteit Luik

Prof. Pascal Gustin – Vakgroep Farmacologie – Universiteit Luik

### Gezelschapsdieren :

Prof. Dr. Sylvie Daminet, Prof. Dr. Hilde de Rooster en Prof. Dr. Dominique Paepe – Vakgroep Kleine Huisdieren – Universiteit Gent

Dr. Kris Gommeren – Inwendige geneeskunde, kliniek gezelschapsdieren – Universiteit Luik

Prof. Dr. Didier Marlier – Kliniek voor bijzondere diersoorten – Universiteit Luik

### Paarden en productiedieren:

Prof. Dr. Gunther van Loon – Drs. Laurence Lefère – Vakgroep Inwendige ziekten van de grote huisdieren – Universiteit Gent

Prof. Dr. Ann Martens en Prof. Dr. Frederik Pille – Vakgroep Heelkunde en anaesthesie van de huisdieren – Universiteit Gent

Dr. Jan Govaere – Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde – Universiteit Gent