



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

ADVIES

**HET GEBRUIK VAN COLISTINE IN DE
DIERGENEESKUNDE
in navolging van de
CLASSIFICATIE VAN COLISTINE
ALS KRITISCH BELANGRIJK
ANTIBIOTICUM MET HOOGSTE
PRIORITEIT VOOR DE MENS**

21 AMCRA heeft als doel om te fungeren als federaal kenniscentrum voor alles wat te maken heeft met
22 antibioticagebruik en -resistentie bij dieren. De missie van AMCRA luidt om alle gegevens in verband met het
23 gebruik van en resistentie tegen antimicrobiële middelen bij dieren in België te verzamelen en te analyseren.
24 Op basis hiervan willen we op een neutrale en objectieve manier communiceren, sensibiliseren en adviseren,
25 met als doel het vrijwaren van de volksgezondheid, diergezondheid en dierenwelzijn alsook het bereiken
26 van een duurzaam antibioticabeleid in België. AMCRA is operationeel sinds 2 januari 2012 en formuleert o.a.
27 adviezen met als doelstelling te komen tot een rationele reductie van het gebruik van antimicrobiële middelen
28 in de diergeneeskunde in België.

29 SAMENVATTING

30 In 2015 werden voor het eerst overdraagbare colistineresistentiemechanismen ontdekt bij verschillende
31 *Enterobacteriaceae* afkomstig van dieren, vlees en mensen. De aanwezigheid van overdraagbare
32 colistineresistentiemechanismen verhoogt het risico op colistineresistentieoverdracht tussen verschillende
33 bacteriële species van mens en dier (EMA, 2016). Colistine werd geclassificeerd als een kritisch belangrijk
34 antibioticum met hoogste prioriteit voor gebruik bij de mens (WHO, 2017). Hierdoor staat het gebruik van
35 polymyxines in de diergeneeskunde, waartoe colistine of polymyxine E behoort, onder hoge druk. In 2016
36 werden door het *Committee Medicinal Products for Veterinary Use* (CVMP) aanbevelingen verstrekt voor alle
37 Europese Unie (EU) lidstaten om het gebruik van colistine te beperken. Voor de gematigde gebruikers van
38 colistine binnen de EU, waartoe België zich mag rekenen, betekent dit een beperking tot maximaal 1 mg
39 gebruik per kg biomassa. Het gebruik van polymyxines in 2016 bedroeg in België 2.06 mg/kg biomassa, wat
40 een afname in het gebruik betekent van 54.5% sinds 2011. De werkgroep is van mening dat de klasse van de
41 polymyxines geen rode kleurcode moet krijgen, maar dat extra maatregelen nodig zijn om het gebruik ervan
42 in de diergeneeskunde verder in te perken. Op basis van een gedetailleerde gebruiksanalyse van de
43 polymyxines bij de verschillende diersoorten, waarvoor een antibioticagebruiksregistratie bestaat (varkens,
44 pluimvee en kalveren), kan men concluderen dat het grootste aandeel in gebruik gesitueerd is in de
45 varkenssector, gevolgd door de vleeskalveren- en pluimveesector. Colistine wordt voornamelijk gebruikt bij
46 jonge en gespeende biggen tegen neonatale diarree, speendiarree en slingerziekte, veroorzaakt door
47 enterotoxigene (ETEC) en Shiga-toxine-producerende *E. coli* (STEC) stammen. Daarom moet de aandacht
48 voornamelijk gericht worden op de preventie van maagdarminfecties bij biggen en alternatieven voor het
49 gebruik van antibiotica, inclusief colistine. Preventieve behandelingen van groepen dieren worden ontraden.
50 Metaphylactisch en curatief gebruik dient voorafgegaan te worden door een etiologisch onderzoek.
51 Veehouderijen met een hoog gebruik en dierenartsen met een hoog voorschrijf- en verschaffingsgedrag
52 moeten worden geïdentificeerd om verbeterpunten uit te voeren. Verbeterpunten kunnen opgenomen
53 worden in een Plan van Aanpak. Ook in sectoren met een lager gebruik dient gebruik steeds verantwoord te

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’’

- 54 gebeuren. Dit kan geconcretiseerd worden door de keuzerichtlijnen te volgen van het AMCRA formularium
- 55 (<https://formularium.amcra.be/>).

56	INHOUDSTAFEL	
57	Samenvatting.....	2
58	Inhoudstafel.....	4
59	Context	5
60	Doelstelling.....	6
61	Gebruik van polymyxines en voorkomen van verworven resistentie in de diergeneeskunde in België.....	6
62	Gebruik van polymyxines in de diergeneeskunde in België	6
63	Gebruik van polymyxines bij varkens	8
64	Gebruik van polymyxines bij pluimvee.....	12
65	Gebruik van polymyxines bij kalveren.....	14
66	Gebruik van polymyxines bij niet-voedselproducerende diersoorten.....	15
67	Voorkomen van colistineresistentie bij dieren in België.....	15
68	Reflecties van de werkgroep over actueel gebruik en huidige maatregelen voor verantwoord gebruik van	
69	polymyxines bij dieren in België.....	19
70	Maatregelen om het gebruik van de polymyxines in de diergeneeskunde te reduceren	21
71	Referenties	24
72	Leden van de werkgroep	26
73		

74 CONTEXT

75 Verworven antibioticaresistentie (AR) wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) omschreven
76 als één van de grootste bedreigingen voor de wereldgezondheid en de voedselveiligheid vandaag. Het
77 voorkomen van AR bij bacteriën stelt een antibioticum onvoldoende in staat om de aanvankelijk gevoelige
78 bacteriën in hun groei te remmen of af te doden. Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde wordt,
79 door de exclusiviteit van het antibioticum als één van de laatste opties tegen multiresistente bacteriën bij
80 mensen, al langer kritisch bekeken door de humane geneeskunde (Moore en Elborn, 2012). Colistine wordt
81 frequent ingezet bij nutsdieren voor de behandeling van *Escherichia coli* (*E. coli*) infecties bij varkens en
82 runderen en wordt daarom door de veterinaire autoriteit, World Animal Health Organisation (OIE),
83 gerangschikt als ‘veterinary highly important antimicrobial’ (‘erg belangrijk antibioticum’) (OIE, 2015).
84 Recente ontwikkelingen in het voorkomen van resistentie tegen colistine bij bacteriën afkomstig van dieren
85 en mensen heeft de alertheid voor het gebruik van colistine bij mens en dier aangescherpt (Callens et al.,
86 2016). Verworven AR tegen colistine werd aanvankelijk beschouwd als het exclusieve gevolg van mutaties
87 in het bacterieel chromosoom. De aanwezigheid van het horizontaal overdraagbare *mcr-1* gen werd voor
88 het eerst ontdekt in 2015 in Zuid-China bij verschillende *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* en *Klebsiella*
89 *pneumoniae*) afkomstig van dieren, vlees en mensen (Liu et al., 2016). Kort nadien werd de aanwezigheid
90 van het *mcr-1* en ook van andere resistentiegenen (*mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* en *mcr-5*) gevonden, en dit op
91 verschillende overdraagbare plasmiden, bij commensale en pathogene bacteriën van dieren, vlees en
92 mensen in verschillende andere delen van de wereld (Kempf et al., 2016; Chen et al., 2018). Door de
93 European Medicines Agency (EMA) werd colistine aanvankelijk ingedeeld bij de antibiotica met een laag
94 risico op overdracht van resistentiegenen en resistente bacteriën en dus met een laag risico voor de
95 volksgezondheid (EMA, 2014). Door de identificatie van horizontaal overdraagbare colistineresistentie en
96 de mogelijke overdracht van voedselgerelateerde commensale en zoönotische bacteriën werd deze
97 classificatie aangepast en wordt de kans op colistineresistentieoverdracht bij verschillende bacteriële
98 species bij mens en dier door EMA nu als hoog beschouwd (2016). Door dit verhoogd risico wordt gevreesd

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’’

99 dat multiresistente bacteriën, waarvoor colistine vaak de laatste optie tot behandeling is, niet langer meer
100 bestreden zouden kunnen worden. In 2016 werden door het *Committee Medicinal Products for Veterinary*
101 *Use* (CVMP), aanbevelingen verstrekt voor alle Europese Unie lidstaten om het gebruik van colistine te
102 beperken tot maximaal 5.0 en 1.0 mg per kg biomassa, respectievelijk voor de hoge en gematigde
103 gebruikers binnen de Europese Unie (EMA, 2016). Het CVMP voegde hier aan toe dat een verminderd
104 gebruik van colistine niet gecompenseerd mag worden door een toename in gebruik van andere
105 antibacteriële middelen. Ook de WHO heeft op basis van de nieuwe bevindingen en het belang van colistine
106 voor de volksgezondheid de polymyxines, waartoe colistine (polymyxine E) behoort, geclassificeerd als
107 ‘kritisch belangrijk antibioticum met de hoogste prioriteit’ (WHO, 2017).

108 DOELSTELLING

109 Door de gewijzigde en striktere classificatie van de polymyxines door de WHO en de CVMP-richtlijn om het
110 **gebruik van colistine te beperken tot 1 mg per kg biomassa** voor de gematigde gebruikers binnen de EU
111 (waartoe België zich mag rekenen) (EMA, 2016), moet er worden nagegaan hoe het gebruik van colistine
112 bij dieren in België kan geoptimaliseerd worden. **Dit advies wil maatregelen voorstellen om het gebruik**
113 **van de polymyxines in de diergeneeskunde in te perken.**

114 Alvorens mogelijke maatregelen om dit te realiseren, kunnen worden voorgesteld, wordt het
115 polymyxinegebruik en de evolutie in gebruik bij de verschillende diersoorten, alsook het voorkomen van
116 verworven resistentie tegen polymyxines nader toegelicht.

117 GEBRUIK VAN POLYMYXINES EN VOORKOMEN VAN VERWORVEN RESISTENTIE IN 118 DE DIERGENEESKUNDE IN BELGIË

119 GEBRUIK VAN POLYMYXINES IN DE DIERGENEESKUNDE IN BELGIË

120 Colistine of polymyxine E is vergund in België voor de metafylactische en curatieve behandeling van
121 maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve *E. coli* en voor systemische infecties veroorzaakt door *E.*

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’’

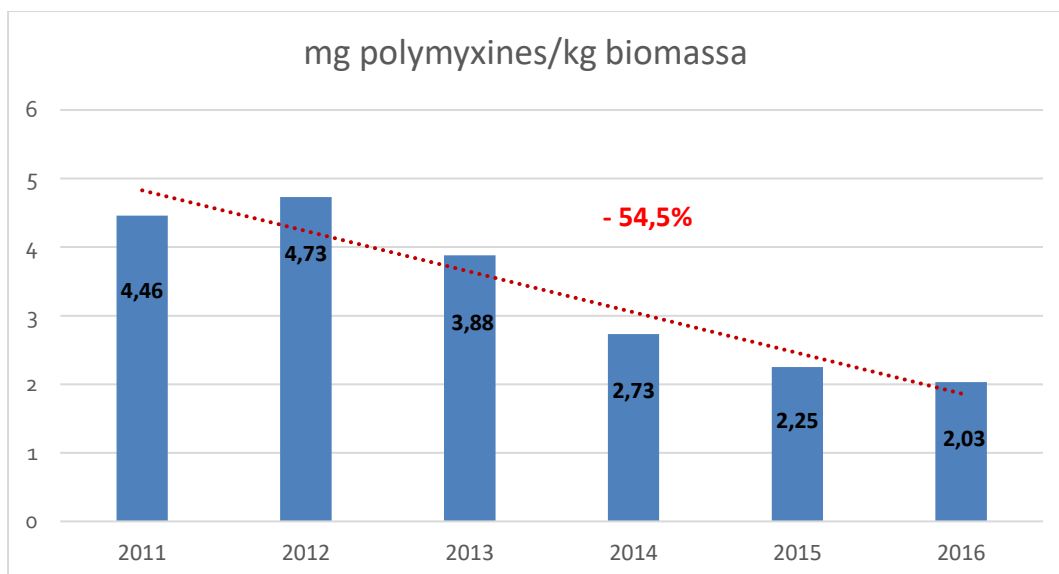
122 *coli* en *Salmonella* bij runderen, varkens en pluimvee (Tabel 1). Colistine is beschikbaar als orale toepassingen
123 onder de vorm van 1) gemedicineerd voormengsel, 2) poeder voor voeder of drinkwater, 3) single dose bolus
124 of orale suspensie. Colistine is ook beschikbaar via injectie voor de behandeling van de systemische infecties.
125 Voor alle diersoorten geldt dat een orale toediening enkel ter hoogte van de darm werkt en dat een
126 parenterale toediening nodig is om colistine ook systemisch te laten werken. Colistine wordt namelijk, door
127 zijn hoog moleculair gewicht en polariteit, niet systemisch geabsorbeerd (Li et al., 2005). Polymyxine B kent
128 ook topicale toepassingen en dit bij de hond en de kat voor de behandeling van otitis externa en letsels aan
129 de uitwendige gehoorgang, steeds in combinatie met een antischimmel en ontstekingsremmend middel.

130 **Tabel 1: Diersoortspecifieke indicaties en oorzakelijke pathogenen waarvoor colistine en polymyxine B vergund is.**

Diersoort	Polymyxine B of colistine	Therapeutische indicatie	Oorzakelijke pathogenen
Varkens	Colistine	Neonatale diarree, speendiarree, Slingerziekte Salmonellose	<i>Escherichia coli</i> (ETEC, STEC) <i>Salmonella enterica</i>
Pluimvee	Colistine	Colibacillosis	<i>Escherichia coli</i> (APEC)
Runderen	Colistine	Neonatale kalverdiarree, septicaemie Diarree op latere leeftijd	<i>Escherichia coli</i> (ETEC, SePEC, EPEC, STEC) <i>Salmonella enterica</i>
Hond en kat	Polymyxine B	Otitis externa en letsels aan de uitwendige gehoorgang	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas spp.</i>

131 De meest recente gegevens over de verkoop van polymyxines voor dieren in België toont een gebruik van 2.03
132 mg colistine per kg biomassa, wat een afname betekent in het gebruik met 54.5% sinds 2011 (BelVet-SAC,
133 2016) (Figuur 1). De relatieve daling situeert zich het sterkst bij de gemedicineerde voormengsels, maar in
134 absolute cijfers is de daling het grootst bij de farmaceuticals (Tabel 2). Andere oraal toe te passen formulaties
135 (poeder, single dose bolus of orale suspensie) genieten echter de voorkeur op met colistine gemedicineerde
136 voeders en toepassing via injectie (Tabel 3). Deze andere oraal toe te passen formulaties worden
137 respectievelijk toegepast via het voeder/drinkwater of rechtstreeks in de muil van het dier. Het gebruik van
138 colistine in het drinkwater kan momenteel niet onderscheiden worden van het gebruik van orale formulaties
139 in het voeder, andere dan de gemedicineerde voormengsels. Het zou interessant zijn om deze verdeling wel
140 te kunnen maken bij de verschillende diersoorten om het gebruik van colistine verder te bestuderen.

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’



141
142

Figuur 1 : Gebruikte hoeveelheden polymyxines in mg per kg biomassa tussen 2011 en 2016 bij dieren in België (BelVet-SAC, 2016)

143

144

Tabel 2 : Verkochte hoeveelheden colistine (uitgedrukt in kg) tussen 2012 en 2016 onder de vorm van pharmaceuticals en gemedicineerde voormengsels

	Antimicrobial pharmaceuticals (kg)					Medicated premixes (kg)					
	2012	2013	2014	2015	2016	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	7.064,1	5.896,1	4.693,9	4.060,3	3.719,4	2378,1	2.570,7	1.979,3	964,3	695,3	475,59

145

146

Tabel 3 : Aandeel toedieningswegen bij de toepassing van colistine bij dieren in België tussen 2014 en 2016

Toedieningsweg	2014	2015	2016
Injecteerbaar	0,0%	0,0%	0,1%
Oraal	80,7%	85,2%	86,5%
Gemedicineerd voormengsel	19,2%	14,7%	13,4%

147

148

GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ VARKENS

149

Neonatale diarree, speendiarree en slingerziekte, veroorzaakt door enterotoxigene (ETEC) en Shiga-toxine-

150

producerende *E. coli* (STEC) stammen (Mainil en Fairbrother, 2014) zijn de voornaamste redenen voor

151

preventief en metafylactisch gebruik van colistine bij jonge en gespeende biggen (Callens et al., 2012). Het

152

gebruik van gemedicineerde voormengsels op basis van zinkoxide is sinds september 2013 een belangrijk

153

alternatief voor het gebruik van antibiotica, voornamelijk colistine, ter preventie van speendiarree bij biggen.

154

Een duidelijke afname in het gebruik van colistine kon worden vastgesteld na de toelating van zinkoxide aan

155

farmacologische dosissen in september 2013 (BelVet-SAC, 2016). België behaalde in 2014 een gebruik van 2.73

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’’

156 mg colistine per kg biomassa, wat een daling van 42.3% betekent ten opzichte van het gebruik in 2012 (4.73
157 mg colistine per kg biomassa). Het gebruik van zinkoxide aan therapeutische concentraties wordt echter niet
158 meer toegelaten door de Europese Commissie na 26/06/2022. Voor het gebruik van zinkoxide in België werd
159 een uiterlijke gebruiksdatum geadviseerd door AMCRA tot 31/12/2020¹. Sinds het vergund zijn van zinkoxide
160 voor de preventie van spendiarree wordt echter ook een daling in het gebruik ervan gezien (in 2014: 81 964
161 kg, in 2015: 87 199 kg, in 2016: 74 388 kg) (BelVet-SAC, 2016). Het gedaald zinkoxidegebruik werd tot op heden
162 niet gecompenseerd door een hoger colistinegebruik; het gebruik van met colistine gemedicineerde
163 voormengsels toont een daling in 2016, wat een verderzetting is sinds de daling in 2014 (in 2014: 964.3 kg, in
164 2015: 695.3 kg, in 2016: 475.59 kg) (BelVet-SAC, 2016). De monitoring van antibioticagebruik op het niveau
165 van de individuele veehouder door AB Register bevestigt deze daling voor de varkenssector tussen 2014 en
166 2016. Het aantal behandeldagen met colistine daalt voor deze periode met 41% (Figuur 2).

167

168

169

170

171

172

173

174

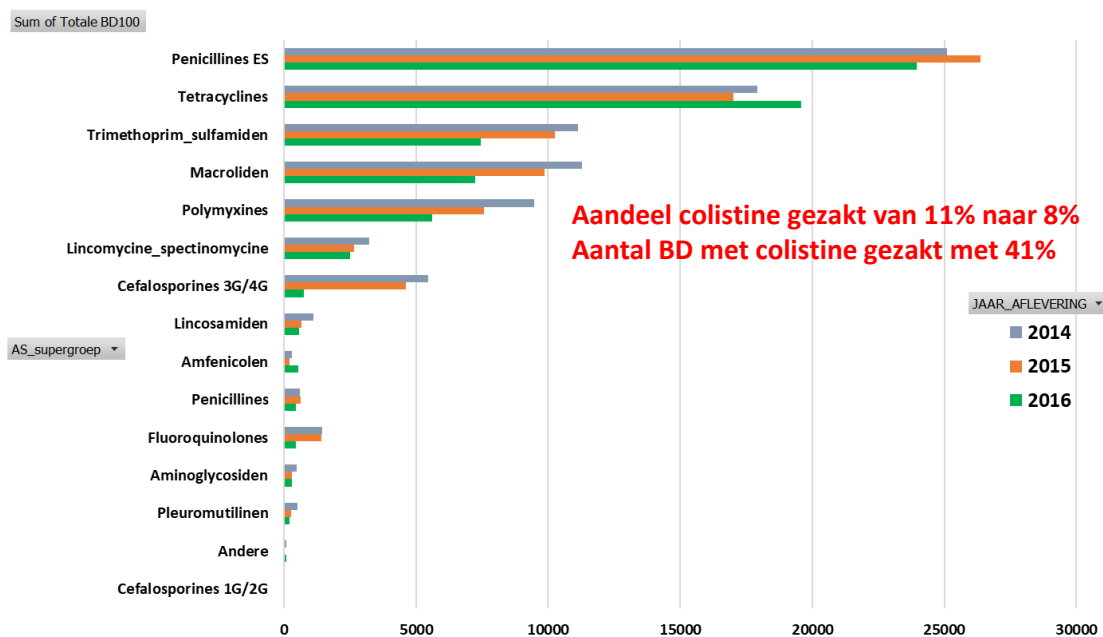
175

176

177

178

179



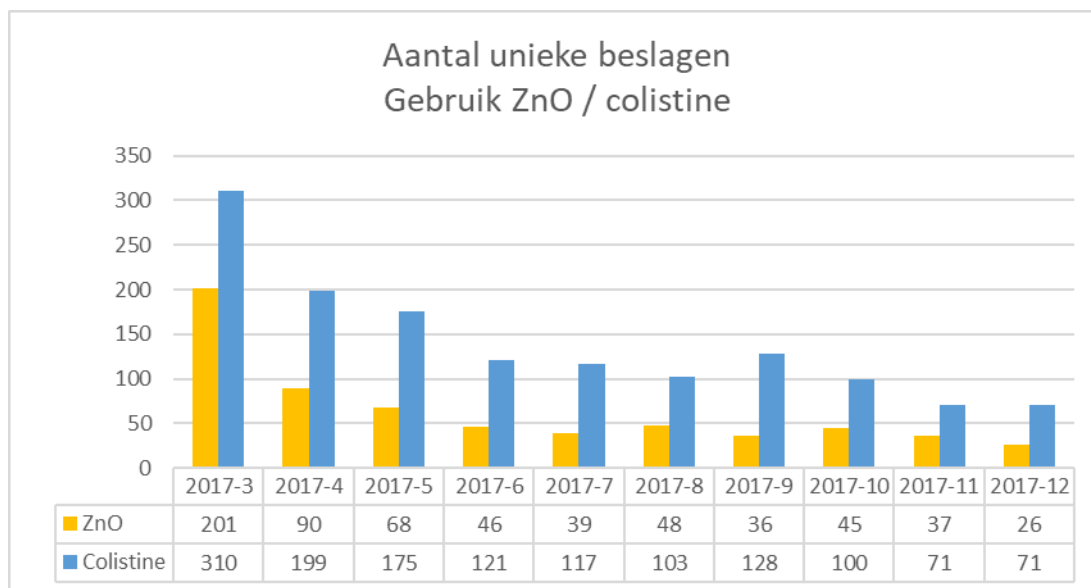
Sinds maart 2017 kan het gebruik van colistine en zinkoxide ook worden opgevoigd door de verplichte
Figuur 2. Aantal behandeldagen met antibiotica bij varkens, geregistreerd door AB Register tussen 2014 en 2016.

registratie ervan in Sanitel-MED. Uit de registraties van maart tot en met september 2017 blijkt dat zowel het
gebruik van colistine als van zinkoxide afneemt voor die periode. Dit is af te leiden uit een daling van enerzijds

¹ Zie AMCRA-advies ‘[Uitfasering van het gebruik van zinkoxide voor de preventie van spendiarree bij biggen. – Alternatieven voor zinkoxide en antibiotica ter preventie van spendiarree bij biggen](#)’.

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’’

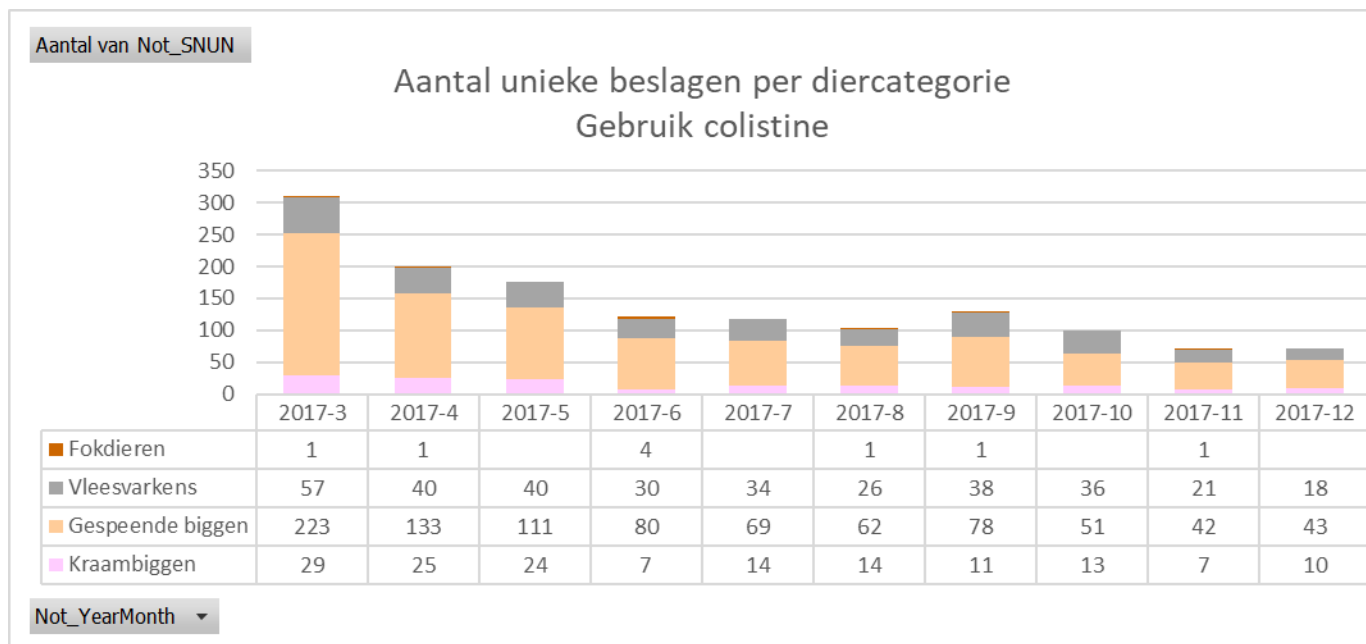
- 180 het aantal bedrijven die colistine of zinkoxidegebruik registreerden en anderzijds de totale hoeveelheden
- 181 zinkoxide gebruikt of het aantal behandeldagen voor colistine (Figuren 3 - 6).



- 182
- 183

Figuur 3. Aantal unieke bedrijven die zinkoxide en/of colistine gebruikten tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

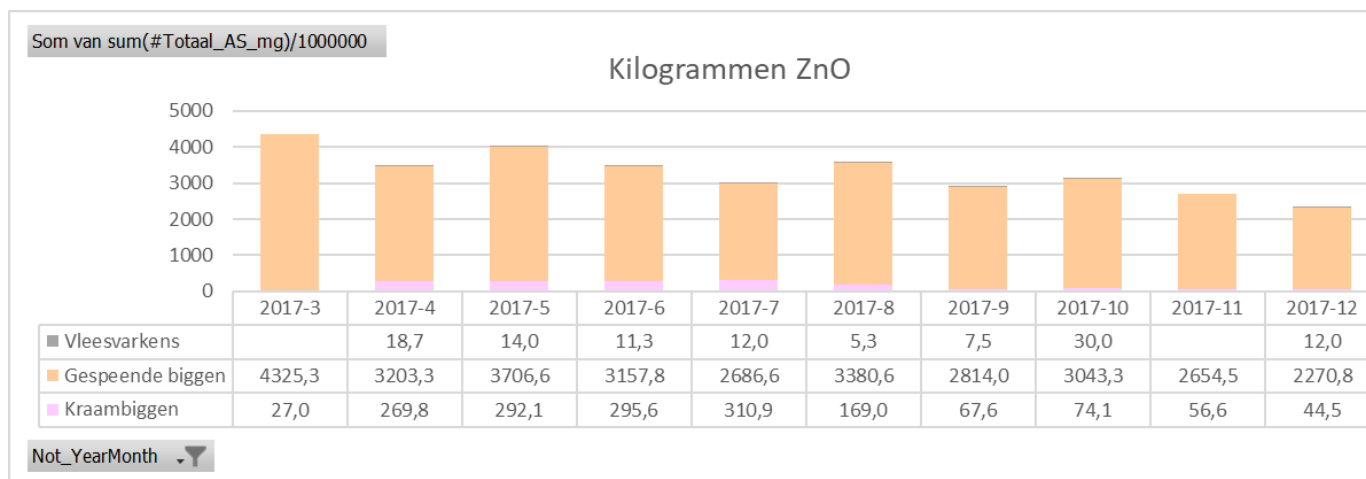


184

185

Figuur 4. Aantal bedrijven dat colistine gebruikt in België bij varkens tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.

186

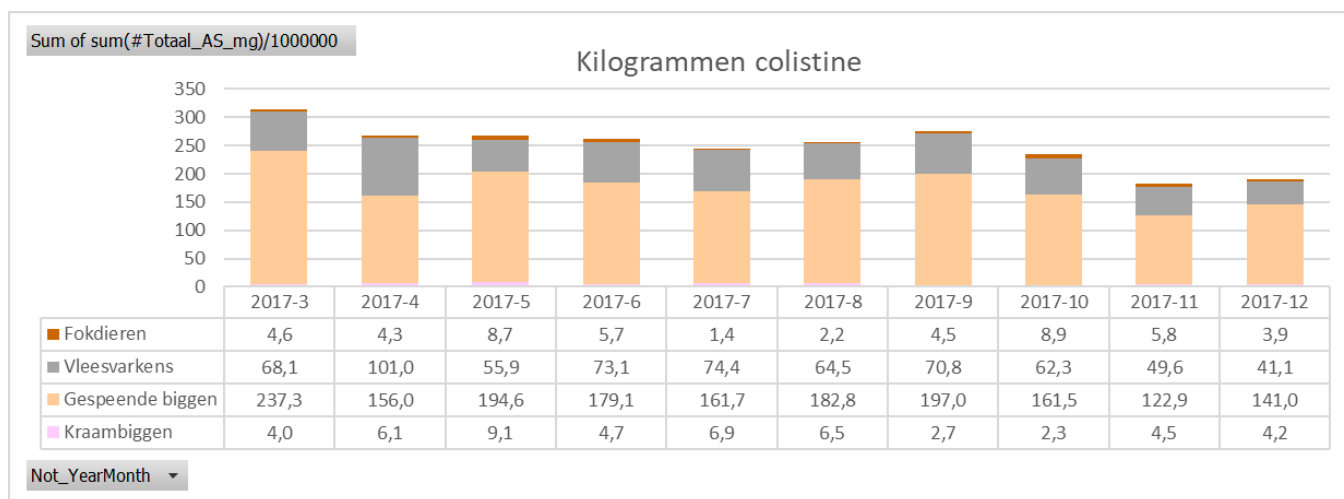


187

188

189

Figuur 5. Aantal kilogrammen zinkoxide gebruikt in België bij varkens tussen maart en december 2017, per diercategorie, geregistreerd in Sanitel-MED.



190

191 **Figuur 6. Aantal kilogrammen colistine gebruikt in België bij varkens, per diercategorie, tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-**
 192 **MED.**

193 Op basis van de gebruikte kilogrammen colistine en het aantal bedrijven die colistine toepassen, kan
 194 geconcludeerd worden dat het gebruik zich voornamelijk situeert bij de gespeende biggen. Dit bevestigt
 195 eerder onderzoek naar het kwantitatief en kwalitatief gebruik van antibiotica bij varkens. Uit de registratie
 196 van antibioticagebruik bij varkens - door AB Register sinds 2014 en Sanitel-MED sinds maart 2017 - blijkt een
 197 dalende trend in het gebruik van colistine bij varkens, parallel aan een daling in het gebruik van zinkoxide,
 198 toegestaan sinds september 2013. Dit wijst erop dat Belgische dierenartsen en varkenshouders momenteel
 199 reeds alternatieven voor het gebruik van antibiotica en zinkoxide voor de preventie van diarree bij gespeende
 200 biggen toepassen.

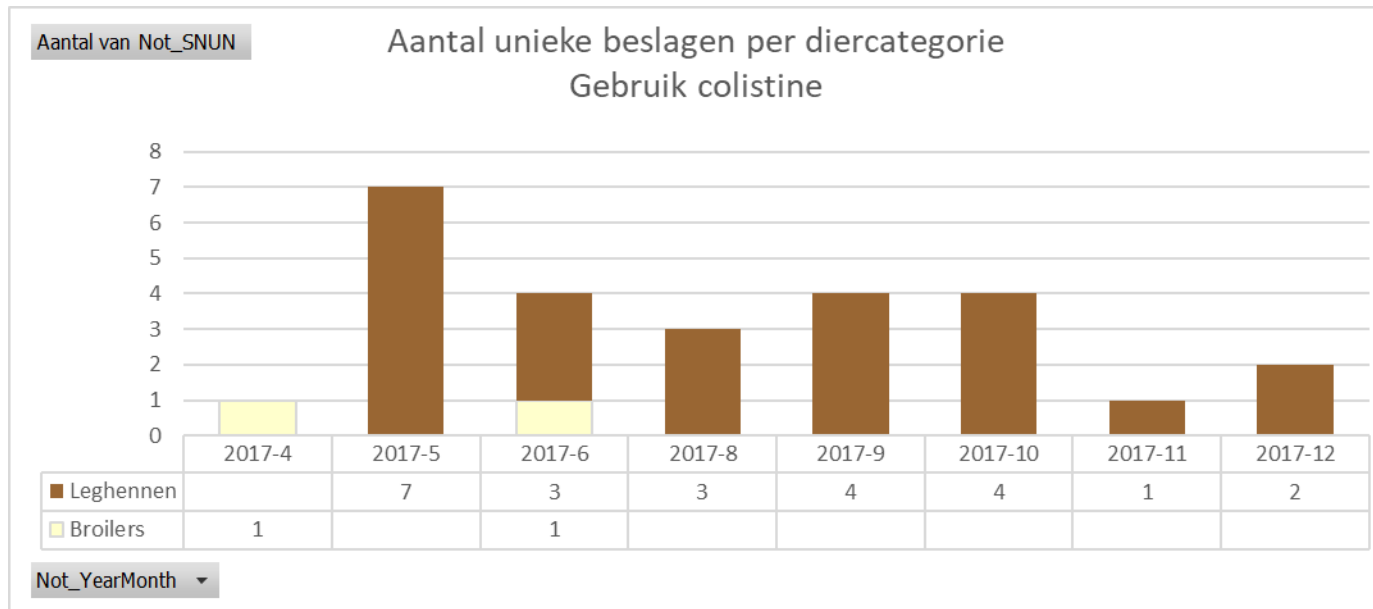
201 **GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ PLUIMVEE**

202 Polymyxines zijn in België vergund voor gebruik bij pluimvee voor de behandeling van colibacillose, een
 203 gelokaliseerde of systemische aandoening die bij pluimvee veroorzaakt wordt door Aviaire Pathogene
 204 *Escherichia coli* (APEC) (Mainil en Fairbrother, 2014). Het gebruik van colistine bij leghennen en vleeskippen
 205 wordt geregistreerd in Sanitel-MED sinds maart 2017. Sinds de start van deze registratie kon het gebruik van
 206 polymyxines slechts op een beperkt aantal bedrijven worden vastgesteld (Figuren 7 en 8). Het gebruik van
 207 polymyxines bij vleeskippen kon ook niet worden vastgesteld tijdens een cross-sectionele studie op 32
 208 vleeskippenbedrijven, waar het antibioticagebruik retrospectief werd in kaart gebracht (Persoons et al., 2012).
 209 Colistine zou echter sporadisch gebruikt worden bij leghennen ter behandeling van colibacillosis (persoonlijke

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

210 communicatie). Colibacillosis is een systemische ziekte. Colistine is echter enkel oraal beschikbaar voor gebruik
 211 bij pluimvee, terwijl oraal gebruik niet resulteert in een systemische werking (zie hoger).

212

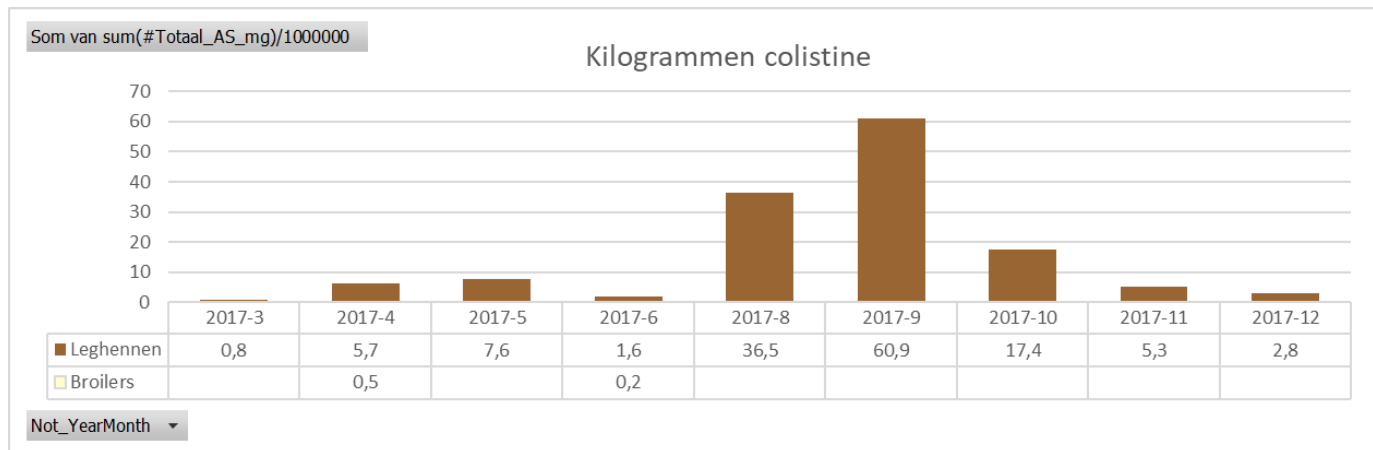


213

214 **Figuur 7. Aantal bedrijven dat colistine gebruikt in België bij pluimvee tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.**

215

216



217

218 **Figuur 8. Aantal kilogrammen colistine gebruikt in België bij pluimvee, per diercategorie, tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-**
 219 **MED.**

220

221

222

223

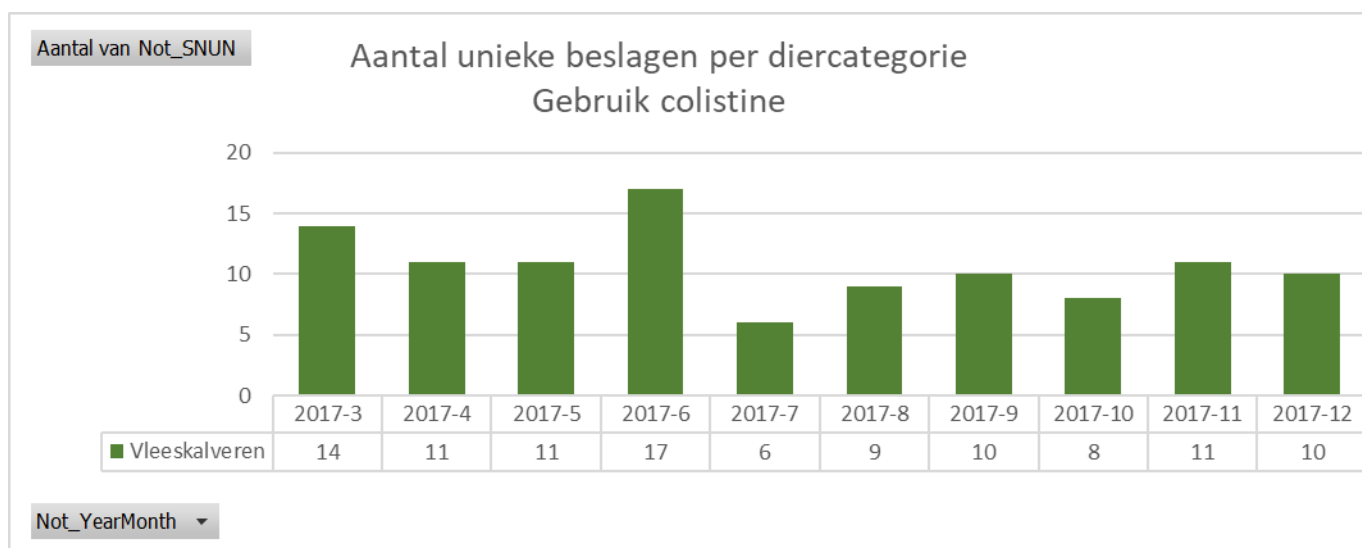
224

225

226 GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ KALVEREN

227 Bij kalveren wordt colistine ingezet ter bestrijding van (neonatale) diarree veroorzaakt door ETEC, neonatale
228 septicaemie veroorzaakt door invasieve *E. coli* (SePEC) en diarree op latere leeftijd (tot 3 maand) veroorzaakt
229 door enteropathogene *E. coli* (EPEC) en STEC (Pardon et al., 2012; Mainil en Fairbrother, 2014; Catry et al.,
230 2016). Het gebruik ervan situeert zich bij vleeskalveren voornamelijk in groep (Pardon et al., 2012). In Sanitel-
231 MED wordt het gebruik geregistreerd specifiek voor kalveren aanwezig op vleeskalverbeslagen. Figuren 9 en
232 10 tonen respectievelijk het aantal vleeskalverbeslagen waarvoor colistine verschaft werden en het aantal
233 kilogrammen colistine tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.

234

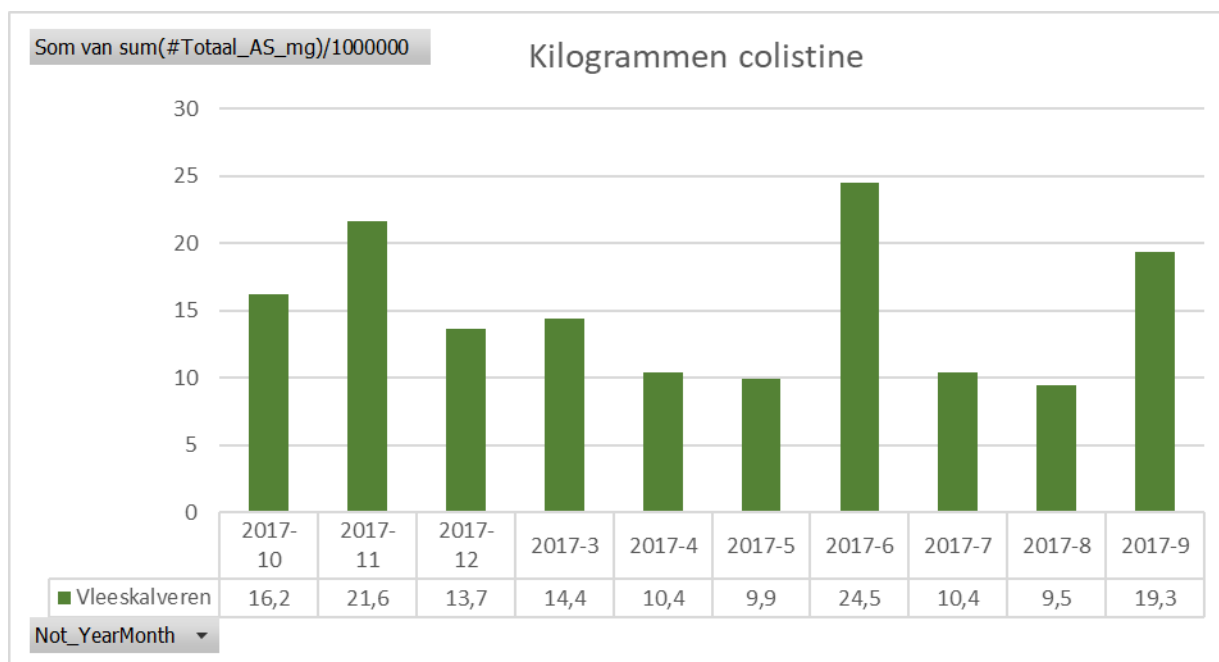


235

236 **Figuur 9. Aantal bedrijven dat colistine gebruikt in België bij vleeskalveren tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.**

237

AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit’



238
239
240
241

Figuur 10. Aantal kilogrammen colistine gebruikt in België bij vleeskalveren, tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.

242 **GEBUIK VAN POLYMYXINES BIJ NIET-VOEDSELPRODUCERENDE DIERSOORTEN**

243 Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over gebruikte hoeveelheden polymyxines bij de hond, kat en
 244 eventueel bij andere (niet-)voedselproducerende diersoorten in België via de cascaderegelgeving. De
 245 registratie van antibioticagebruik is enkel verplicht voor varkens, pluimvee en vleeskalveren. Indien het globaal
 246 gebruik van polymyxines bij deze laatst genoemde diersoorten wordt vergeleken met de nationale
 247 verkoopscijfers van polymyxines kan verondersteld worden dat het gebruik bij andere diersoorten beperkt is.

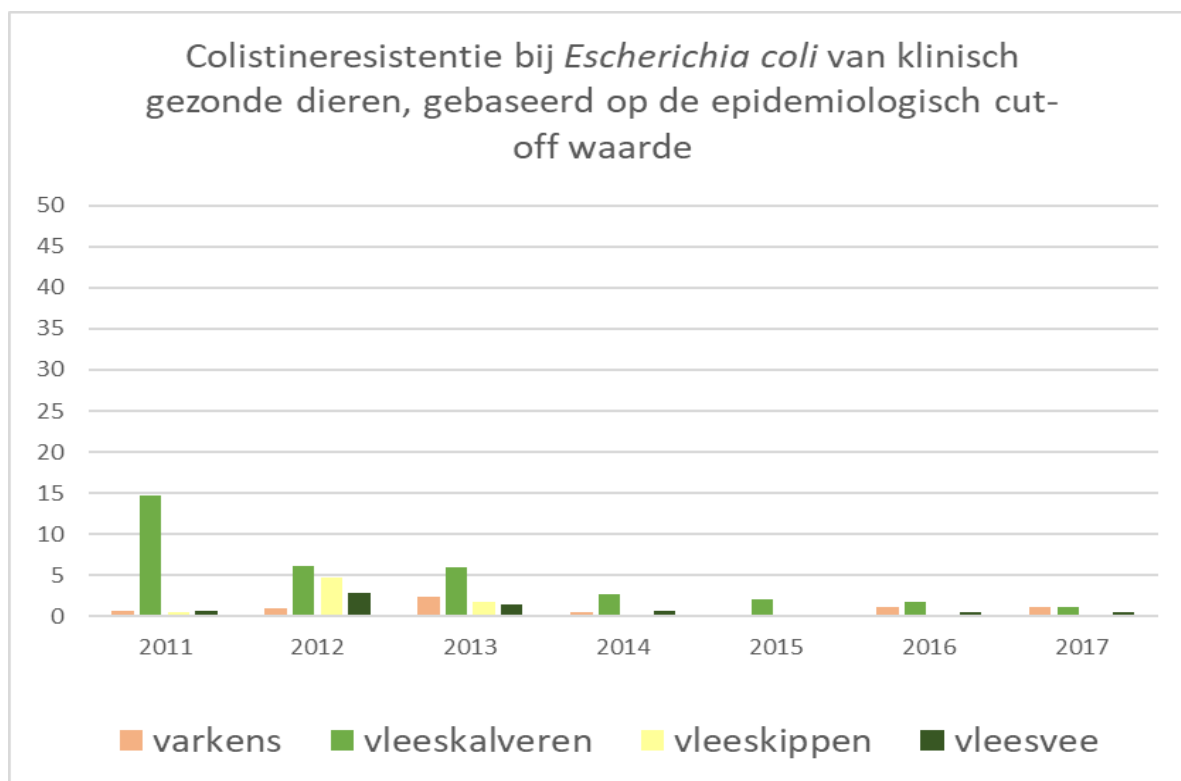
248

249 **VOORKOMEN VAN COLISTINERESISTENTIE BIJ DIEREN IN BELGIË**

250 Het voorkomen van resistentie tegen colistine bij voedselproducerende dieren wordt opgevolgd via een
 251 jaarlijkse nationale monitoring bij indicatorbacterie *E. coli*. Hiervoor worden klinisch gezonde varkens,
 252 vleeskalveren, vleeskippen en jong vleesvee (< 7 maand) bemonsterd. Verworven resistentie tegen
 253 colistine, gerealiseerd met een microdilutietest en gebaseerd op een epidemiologische cut-off waarde van
 254 2 µg/ml, bleef laag (maximum 2.4% bij varkens, 14.7% bij vleeskalveren, 4.69% bij vleeskippen en 2.86% bij

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

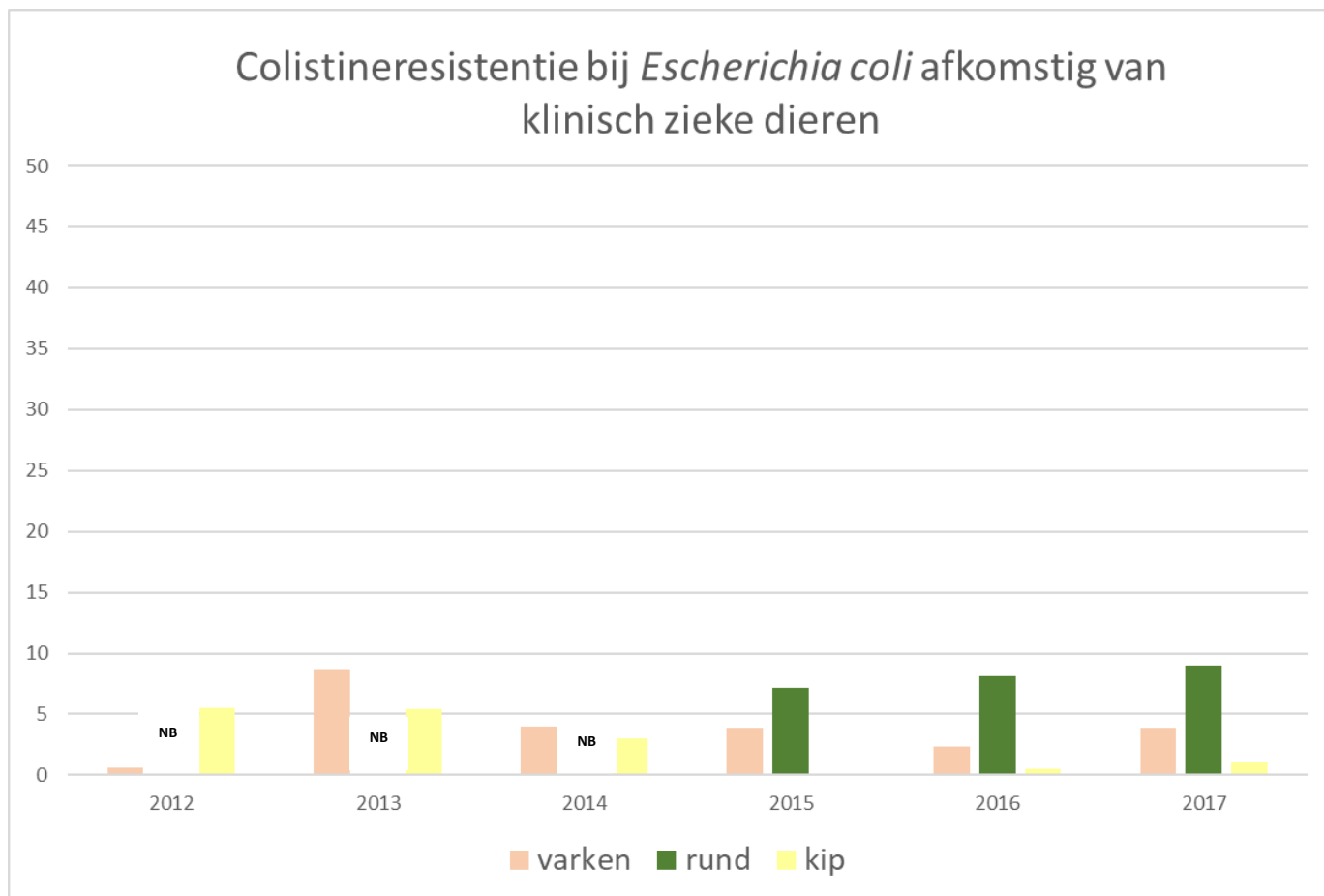
255 jong vleesvee) sinds de eerste monitoring in 2011 (CODA-CERVA, 2017) (Figuur 10). Stammen met
256 verworven resistentie vertoonden een minimale inhibitorische concentratie (MIC) van 4 of 8 µg/ml.



257

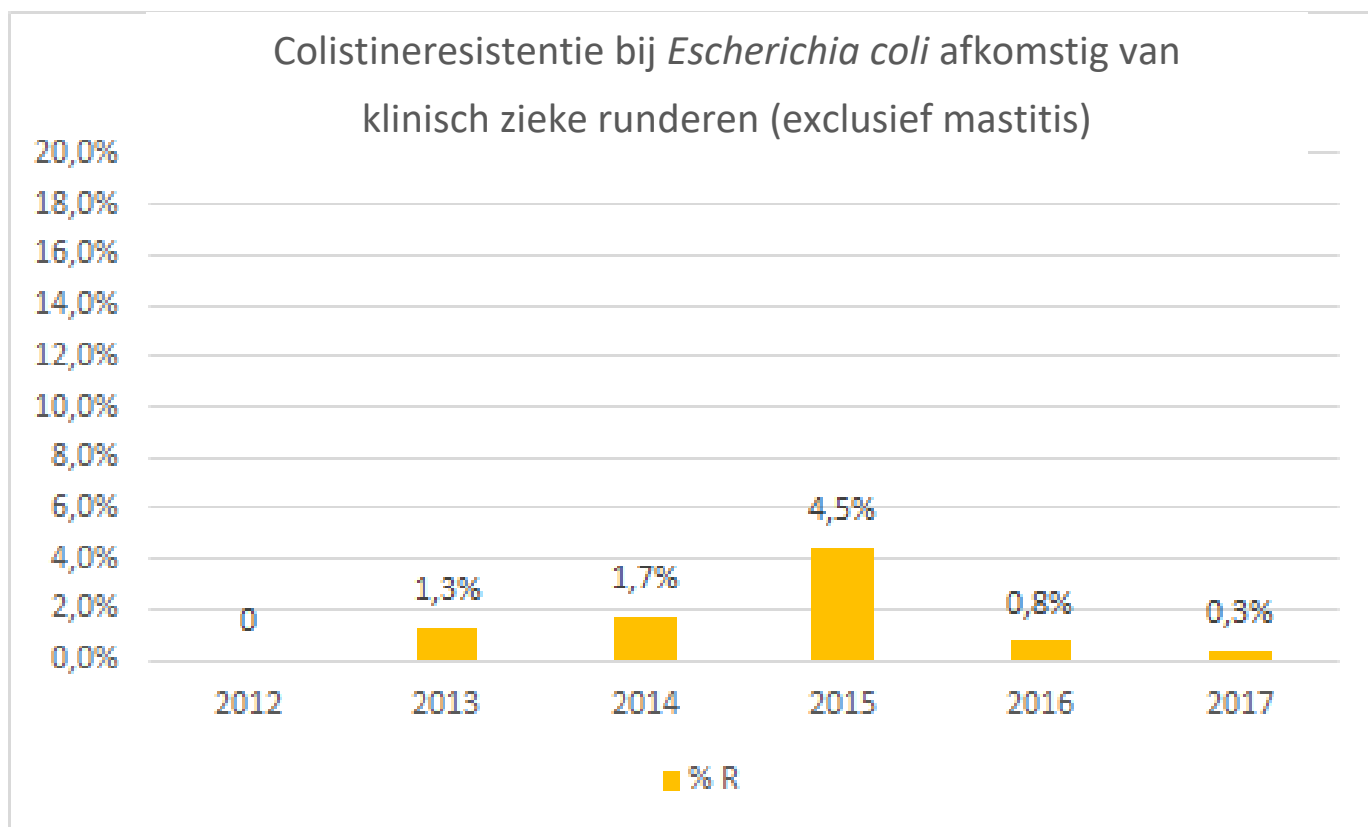
258 **Figuur 10. Voorkomen (%) van colistineresistentie bij *Escherichia coli* van klinisch gezonde varkens, vleeskalveren, vleeskippen en jong vleesvee < 7**
259 **maand tussen 2011 en 2017.**

260 *E. coli* stammen afkomstig van zieke dieren vertonen meer verworven resistentie dan *E. coli* afkomstig van
261 klinisch gezonde dieren (DGZ, 2018) (Figuur 11). Het voorkomen van verminderde gevoeligheid voor colistine
262 bij pathogene *E. coli* stammen kan opgevolgd worden vanuit de resultaten van de lokale gezondheidscentra
263 DGZ en ARSIA, respectievelijk voor het noorden en het zuiden van het land.



264

265 **Figuur 11.** Voorkomen (%) van colistineresistentie bij *Escherichia coli* van klinisch zieke varkens, runderen en kippen tussen 2012 en 2017. Voor
266 runderen zijn gegevens pas beschikbaar vanaf 2015 (NB: Niet beschikbaar). Resultaten van Diergezondheidszorg Vlaanderen, DGZ.



267

268

Figuur 12. Voorkomen (R%) van colistineresistentie bij *Escherichia coli* van klinisch zieke runderen (exclusief mastitis) tussen 2012 en 2017.

269

Resultaten van ARSIA.

270

Hoewel de microdilutietest momenteel door EFSA en EUCAST als de gouden standaard wordt beschouwd voor

271

het meten van gevoeligheid van bacteriën voor colistine (Matuschek et al., 2017), is deze methode minder

272

geschikt voor de uitvoering door laboratoria, die bevoegd zijn voor het routinematig testen van

273

antibioticagevoeligheid van kiemen afkomstig van klinisch zieke dieren. Door DGZ en ARSIA wordt standaard

274

de disk diffusietest (antibiogram) uitgevoerd (snel, gemakkelijk en lage kost) voor de bepaling van gevoeligheid

275

van bacteriën aan antibiotica en de rapportering ervan aan dierenartsen in het veld. Door het hoog moleculair

276

gewicht van colistine diffundeert de molecule echter moeilijk vanuit het reservoir (antibioticatablet) doorheen

277

het onderliggend agarmedium. Hierdoor wordt op een korte diffusieafstand een zeer groot

278

concentratieverschil vertoond (Boyen et al., 2012). De 'French agency for food, environmental and

279

occupational health and safety' (ANSES) veronderstelt, omwille van het gebruik van deze minder geschikte

280

test, een onderschatting van het werkelijk voorkomen van resistentie tegen colistine, gemeten door Franse

281

veterinaire laboratoria (2016). Bij DGZ en ARSIA is de interpretatie van de bekomen resultaten van het

282

antibiogram, uitgedrukt in groei-inhibitiezonediameters (mm), gebaseerd op de aanbevelingen van de 'Société

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

283 Française de Microbiologie' (2017). Stammen worden als resistent beschouwd voor colistine bij een
284 zonediameter < 15 mm en als gevoelig indien de zonediameter \geq 18 mm (SFM, 2017). Voor *E. coli*
285 corresponderen zonediameters < 15 mm of \geq 18 mm met een respectievelijke MIC waarde > 2 $\mu\text{g/ml}$
286 (epidemiologisch cut-off waarde; resistent) of < 2 $\mu\text{g/ml}$ (gevoelig), gerealiseerd met de microdilutietest.
287 Intermediaire diameters (15, 16 en 17 mm) zijn niet-informatief en veronderstellen de bepaling van de MIC
288 waarde op basis van een microdilutietest (ANSES, 2018). Zoals eerder vermeld, wordt deze arbeidsintensieve
289 test echter niet routinematig uitgevoerd bij DGZ en ARSIA². Klinische breekpunten voor de interpretatie van
290 de werkzaamheid van colistine bij de orale behandeling van dieren met een *E. coli* infectie zijn momenteel niet
291 beschikbaar. Een klinisch breekpunt voor resistentie is de minimale inhibitorische concentratie die *in vitro*
292 werd gemeten, waarvoor er geen kans op een succesvolle behandeling, na toediening van een normale dosis,
293 meer verwacht wordt. Door de slechte absorptie van colistine in de darm na orale toediening worden hoge,
294 bactericide concentraties colistine bereikt in de darm, indien de therapeutische aanbevelingen voor gebruik
295 worden opgevolgd (75 000 tot 100 000 IE/kg/dag). Deze concentraties zijn voldoende hoog om *E. coli* stammen
296 met een verhoogde MIC waarde (4 tot 8 $\mu\text{g/ml}$) te elimineren (Richez and Burch, 2016).

297 REFLECTIES VAN DE WERKGROEP OVER ACTUEEL GEBRUIK EN HUIDIGE 298 MAATREGELEN VOOR VERANTWOORD GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ DIEREN 299 IN BELGIË

300 In 2012 werd door AMCRA de *kleurcode oranje* aan colistine toegekend. Dit betekent dat colistinegebruik
301 voorafgegaan wordt aan 1) de inzet van diagnostische middelen om het oorzakelijk pathogeen te identificeren
302 en 2) dat er bij voorkeur een gevoeligheidsbepaling wordt uitgevoerd, die aantoont dat er geen middelen met
303 een gele kleurcode nog gevoeligheid vertonen tegen de geïsoleerde stam. Indien de kleurcode zou wijzigen,
304 nl. van oranje naar rood, betekent dit dat ook steeds een gevoeligheidstest moet worden aangelegd om het
305 gebruik ervan te rechtvaardigen. Indien vervolgens uit de gevoeligheidstest zou blijken dat gele of oranje
306 middelen niet langer werkzaam zijn *in vitro*, maar het polymyxine wel, kan deze laatste worden ingezet ter

² Bij de opmaak van dit advies wordt door ARSIA een gevoeligheidstest ontwikkeld om *E. coli* stammen met een MIC > 2 $\mu\text{g/ml}$ te identificeren.

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

307 behandeling van de infectie. Zoals hierboven beschreven, is de door veterinaire diagnostische laboratoria,
308 zoals DGZ en ARSIA, routinematig uitgevoerde disk diffusietest (antibiogram) weinig geschikt voor een
309 betrouwbaar resultaat inzake gevoeligheid van de geteste bacteriestam voor polymyxines. De
310 microdilutietest, momenteel gouden standaard voor de bepaling van polymyxinegevoeligheid volgens EFSA
311 en EUCAST (Matuschek et al., 2017), wordt als te arbeidsintensief ervaren voor dagelijkse uitvoering.
312 Bovendien wordt deze methode ook in de literatuur af en toe in vraag gesteld en wordt er aan snellere
313 methodes gewerkt (Bakthavatchalam and Veeraraghavan, 2017; Giske and Kahlmeter, 2018). Momenteel zijn
314 er ook geen klinische breekpunten voor de orale behandeling van *E. coli* infecties met colistine bij de
315 verschillende diersoorten.

316 Verder wil de werkgroep ook het belang van de polymyxines voor de diergeneeskunde onderstrepen. Ze
317 worden door hun hoge klinische doeltreffendheid frequent gebruikt, voornamelijk bij gespeende biggen, voor
318 de behandeling van maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve *E. coli*. Bovendien wordt slechts
319 weinig verworven resistentie teruggevonden en zijn infecties met stammen met een licht verhoogde MIC-
320 waarde waarschijnlijk en in de meeste gevallen klinisch goed te behandelen, zolang de aanbevolen dosis wordt
321 opgevolgd. Bovendien zal een verhoogde dosis die oraal toegediend wordt, in tegenstelling tot een
322 parenterale hogere dosering, minder gevolgen hebben inzake toxiciteit. Er zijn andere voor dieren vergunde
323 antibiotica in België voor de behandeling van maagdarminfecties. Desondanks is het gebruik ervan soms
324 gecompromitteerd. Zo is er in hoge mate verworven resistentie bij *E. coli* tegen ampi/amoxicilline,
325 streptomycine, sulfonamiden, tetracyclines, en trimethoprim. Het gebruik van andere antibioticaklassen dient
326 dan weer beperkt te worden omwille van hun kritisch belang voor de volksgezondheid (3^{de} en 4^{de} generatie
327 cephalosporines en fluoroquinolones) (KB 21 juli 2016). Daarom moet de aandacht voornamelijk gericht
328 worden op de preventie van maagdarminfecties en alternatieven voor het gebruik van antibiotica, inclusief
329 colistine. Opdat de werking en het gebruik van polymyxines en in het bijzonder van colistine gevrijwaard zou
330 kunnen blijven in de diergeneeskunde, is het noodzakelijk om maatregelen in te voeren die het gebruik ervan
331 verminderen. Een gedetailleerd overzicht van het gebruik van polymyxines bij dieren in België toont dat het
332 gebruik zich voornamelijk situeert in de varkenssector, gevolgd door de vleeskalveren- en pluimveesector.

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

333 Maatregelen om het gebruik te reduceren moeten voornamelijk gericht zijn op de sectoren met het hoogste
334 gebruik (aantal beslagen en hoeveelheden per kg biomassa). De werkgroep wenst er wel op te wijzen dat het
335 gebruik van colistine ook in sectoren met een lager gebruik steeds verantwoord moet gebeuren. Dit kan
336 geconcretiseerd worden door de keuzerichtlijnen te volgen van het AMCRA formularium
337 (<https://formularium.amcra.be/>).

338 De werkgroep is omwille van het boven genoemde van mening dat polymyxines geen rode kleurcode moet
339 krijgen, maar dat aanvullende maatregelen nodig zijn om het gebruik te reduceren en zo het maximum gebruik
340 van 1 mg/kg te kunnen realiseren.

341 MAATREGELEN OM HET GEBRUIK VAN DE POLYMYXINES IN DE 342 DIERGENEESKUNDE TE REDUCEREN

343 Door de werkgroep worden volgende maatregelen voorgesteld die het gebruik van polymyxines in de
344 diergeneeskunde kunnen reduceren.

- 345 - Het gebruik van colistine dient beperkt te worden tot metafylaxis en curatieve behandelingen.
346 Preventieve behandelingen van groepen dieren worden ontraden, aangezien deze niet horen bij een
347 duurzaam antibioticabeleid en een rationeel antibioticagebruik. Vermijd dus de behandeling, via
348 gemedicineerd drinkwater of voeder, van een volledige stal dieren, maar beperk antibioticagebruik
349 tot zieke dieren (curatieve behandeling). Bij metafylactisch gebruik worden naast de klinisch zieke
350 dieren ook die dieren behandeld die in nauw contact zijn met de klinisch zieke, om spreiding van ziekte
351 te beperken. Metafylaxis dient dus steeds voorafgegaan te worden door het aantonen van de
352 ziekteverwekker door de bedrijfsdierenarts.
- 353 - Colistine kan enkel gebruikt worden voor het behandelen van infecties veroorzaakt door Gram-
354 negatieve bacteriën die gevoelig zijn voor dit antibioticum. De toedieningsroute dient aangepast te
355 worden aan de plaats van infectie: oraal gebruik in het geval van maagdarminfecties veroorzaakt door
356 niet-invasieve *E. coli* en systemisch gebruik (via injectie) in het geval van een systemische infectie
357 veroorzaakt door *E. coli* of *Salmonella* spp. Het verschil in toedieningsweg naargelang de plaats van

- 358 infectie is te wijten aan de grootte van de molecule en haar slechte absorbeerbaarheid vanuit het
359 intestinaal stelsel naar de bloedbaan. Volg daarom strikt de bijsluiter op inzake de geschikte
360 toedieningsweg.
- 361 - Een etiologisch onderzoek is steeds een voorwaarde om colistine te gebruiken. Aanvullend kan een
362 gevoeligheidsbepaling uitgevoerd worden. Laboratoria worden echter geconfronteerd met bepaalde
363 beperkingen die gepaard gaan met het meten van gevoeligheid van bacteriën voor colistine. Het
364 antibiogram (disk diffusie methode) is ongeschikt om gevoeligheid voor colistine te testen. Er wordt
365 daarom aanbevolen andere, meer betrouwbare testen te hanteren. Microdilutie wordt momenteel
366 door EFSA en EUCAST als de gouden standaard beschouwd (Matuschek et al., 2017). Indien in de
367 toekomst snellere methodes ontwikkeld worden die betrouwbaar zijn, worden laboratoria
368 gestimuleerd deze te gebruiken. Bovendien zijn er momenteel geen veterinaire klinische breekpunten
369 voor colistine beschikbaar. Een verhoogde oraal toegediende dosis heeft echter minder gevolgen
370 inzake toxiciteit dan een verhoogde dosis toegediend via injectie (humane geneeskunde).
- 371 - Colistine wordt momenteel als 1^{ste} keuzemiddel opgenomen in het AMCRA formularium ter
372 behandeling van 'colibacillose bij pluimvee in al zijn klinische vormen'. Er wordt aanbevolen om dit te
373 veranderen naar een 2^{de} keuzemiddel. In het formularium wordt bij de aanvullingen ook de volgende
374 opmerking vermeld: *'Colistine wordt door de WHO gerangschikt als kritisch belangrijk antibioticum
375 met de hoogste prioriteit (WHO, 2017). Het wordt daarom aanbevolen colistine niet als 1^{ste} keuze
376 middel te gebruiken bij een orale of systemische toediening bij bacteriële infecties bij dieren.'*
- 377 - Antibioticagebruiksdata worden sinds februari 2017 verzameld voor pluimvee, vleeskalveren en
378 varkens op het niveau van de veehouderij door de ingebruikname van het nationaal
379 datacollectiesysteem. Een voortgezette monitoring van antibioticagebruik, in het bijzonder van
380 polymyxines, moet mogelijke variaties in gebruik in tijd (BelVet-SAC rapport) en tussen
381 veehouderijen/dierenartsen blootleggen (datacollectiesystemen op niveau van de veehouderij).
382 Veehouderijen met een hoog gebruik en dierenartsen met een hoog voorschrijf- en

- 383 verschaffingsgedrag moeten worden geïdentificeerd om verbeterpunten uit te voeren.
- 384 Verbeterpunten kunnen opgenomen worden in een Plan van Aanpak³.
- 385 - Het gebruik van colistine situeert zich voornamelijk in de varkenshouderij ter behandeling van
- 386 speendiarree bij biggen. Veehouders en dierenartsen moeten geïnformeerd en gesensibiliseerd
- 387 worden over maatregelen ter preventie van speendiarree. Onderzoek naar een goed
- 388 spenenmanagement met alternatieven voor het gebruik van antibiotica en de toepassing van
- 389 preventieve maatregelen dienen te worden aangemoedigd. Dergelijke maatregelen kwamen uitvoerig
- 390 aan bod in het advies 'Uitfasering van het gebruik van zinkoxide voor de preventie van speendiarree
- 391 bij biggen – Alternatieven voor zinkoxide en antibiotica ter preventie van speendiarree bij biggen', en
- 392 kunnen verspreid worden onder de vorm van een brochure, studiedag, ...
- 393 ○ Niet vroeger spenen dan 26-28 dagen
 - 394 ○ Vaccinatie
 - 395 ○ Een aangepast voederregime met aandacht voor het bevorderen van de voederopname de
 - 396 eerste dagen na spenen en de samenstelling van het voeder
 - 397 ○ Het gebruik van pre- en probiotica
 - 398 ○ Het gebruik van enzymen
 - 399 ○ Kwaliteit drinkwater controleren en gebruik van zuren
 - 400 ○ Geschikt stalklimaat (26-28°C en geen tocht of afkoeling), beperkte groepsgrootte (<60-80) en
 - 401 tomen bijeen houden bij het spenen
 - 402 ○ Algemene maatregelen met betrekking tot bioveiligheid en hygiëne
- 403 - Voortgezette monitoring van het voorkomen van verworven resistentie tegen colistine bij indicator-
- 404 en pathogene bacteriën. Een dergelijke monitoring moet toelaten om eventuele variaties in de tijd op
- 405 te sporen.

³ Het Plan van Aanpak is een plan met actiepunten opgesteld n.a.v. vastgestelde tekortkomingen die tot een (te) hoog antibioticagebruik kunnen leiden.

406 REFERENTIES

- 407 ANSES, 2018. French agency for food, environmental and occupational health and safety. RESAPATH. French
408 surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin. 2016 Annual Report.
- 409 Bakthavatchalam, Y. D., Veeraraghavan, B. 2017. Challenges, issues and warnings from CLSI and EUCAST
410 Working group on polymyxin susceptibility testing. Letter to editor. Journal of Clinical and Diagnostic Research
411 11(8), DL03-DL04.
- 412 Boyen, F., Pasmans, F., Butaye, P., Haesebrouck, F. 2012. Antimicrobiële resistentie: een vlag die vele ladingen
413 dekt. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift Vol. 81, p266-273.
- 414 Callens, B., Haesebrouck, F., Dewulf, J., Boyen, F., Butaye, P., Catry, B., Wattiau, P., De Graef, E., 2016, Risk of
415 colistin resistance on the rise, Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Vol. 85, p 36-40.
- 416 Chen, L., Zhang, J., Wang, J., Butaye, P., Kelly, P., Li, M., Yang, F., Gong, J., Yassin, A.K., Guo, W., Li, J., Song, C.,
417 Wang, C. 2018. Newly identified colistin resistance genes, *mcr-4* and *mcr-5*, from upper and lower alimentary
418 tract of pigs and poultry in China. Plos One. Open Acces. Published March 14, 2018.
- 419 European Medicines Agency, 2014. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health
420 and animal health of the use of antibiotics in animals.
- 421 European Medicines Agency, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the
422 European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health.
423 EMA/CVMP/CHMP/231573/2016
- 424 Giske, C. G., Kahlmeter, G. 2018. Colistin antimicrobial susceptibility testing – can the slow and challenging be
425 replaced by the rapid and convenient? Clinical Microbiology and Infection 24, p 93-94.
- 426 Kempf, I., Jouy, E., Chauvin, C. 2016. Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. International
427 Journal of Antimicrobial Agents 48 (6), p. 598-606.
- 428 Li, J., Nation, R.L., Milne, R.W., Turnidge, J.D.j, Coulthard, K., 2005. Evaluation of colistin as an agent against
429 multi-resistant Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents 25, p 11-25.

AMCRA-advies 'Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de gewijzigde classificatie van colistine door de WHO als 'kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit''

- 430 Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.F., Gu,
431 D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H., Shen, J. 2016. Emergence of plasmid-mediated
432 colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular
433 study. *Lancet Infectious Disease* 16(2): 161-168.
- 434 Mainil J.G., Fairbrother J.M. Pathogenic *Escherichia coli* in domestic mammals and birds. *In* : Pathogenic
435 *Escherichia coli*: Molecular and cellular microbiology (Morabito S. ed). Horizon Scientific Press and Caister
436 Academic Press, Norwich, England, UK (ISBN 978-1-908230-37-9), 2014, 68 pages.
- 437 Matuschek, E., Ahman, J., Webster, C., Kahlmeter, G. 2017. Antimicrobial susceptibility testing of colistin -
438 evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*,
439 *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*.
- 440 OIE. Office Internationale des Epizooties. 2015. OIE list of antimicrobials of veterinary importance.
- 441 Richez, P., Burch, D.G.S. 2016. Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? *Vet Record*
442 23;178(4):101-2
- 443 WHO, 2017. World Health Organisation. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th Revision
444 2016. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to
445 non-human use.

Bénédicte Callens	<i>AMCRA</i>
Fabiana Dal Pozzo	<i>AMCRA</i>
Jeroen Dewulf	<i>UGent</i>
Frédéric Rollin	<i>ULiège</i>
Mia Vanrobaeys	<i>DGZ</i>
Denis Lecomte	<i>UPV</i>
Filip Boyen	<i>UGent</i>
Gerty Vanantwerpen	<i>DGZ</i>
Joachim Vrancx	<i>BFA</i>
Marc Saulmont	<i>ARSIA</i>
Alexandre Pellegrims	<i>Prodivet pharmaceuticals</i>
Johan Van Erum	<i>Galluvet</i>
Maarten Van Horen	<i>For Farmers</i>
Pierre Wattiau	<i>CODA-CERVA</i>
Martin Fockedeey	<i>Vedanko</i>
Mieke Boone	<i>VDV</i>
Jacques Mainil	<i>ULiège</i>
Martine Laitat	<i>ULiège</i>