



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**

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

Dit document werd goedgekeurd tijdens de Raad Van Bestuur op 21/06/2018.

SAMENVATTING

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

gebeuren. Dit kan geconcretiseerd worden door de keuzerichtlijnen te volgen van het AMCRA formularium

(<https://formularium.amcra.be/>).

INHOUDSTAFEL

Samenvatting	1
Inhoudstafel	3
Context.....	4
Doelstelling.....	5
Gebruik van polymyxines en voorkomen van verworven resistentie in de diergeneeskunde in België	5
Gebruik van polymyxines in de diergeneeskunde in België.....	5
Gebruik van polymyxines bij varkens.....	7
Gebruik van polymyxines bij pluimvee	11
Gebruik van polymyxines bij kalveren	13
Gebruik van polymyxines bij niet-voedselproducerende diersoorten.....	14
Voorkomen van colistineresistentie bij dieren in België.....	14
Reflecties van de werkgroep over actueel gebruik en huidige maatregelen voor verantwoord gebruik van polymyxines bij dieren in België.....	18
Maatregelen om het gebruik van de polymyxines in de diergeneeskunde te reduceren	20
Referenties	23
Leden van de werkgroep.....	25

CONTEXT

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

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

DOELSTELLING

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

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

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

GEBRUIK VAN POLYMYXINES IN DE DIERGENEESKUNDE IN BELGIË

Colistine of polymyxine E is vergund in België voor de metafylactische en curatieve behandeling van 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’

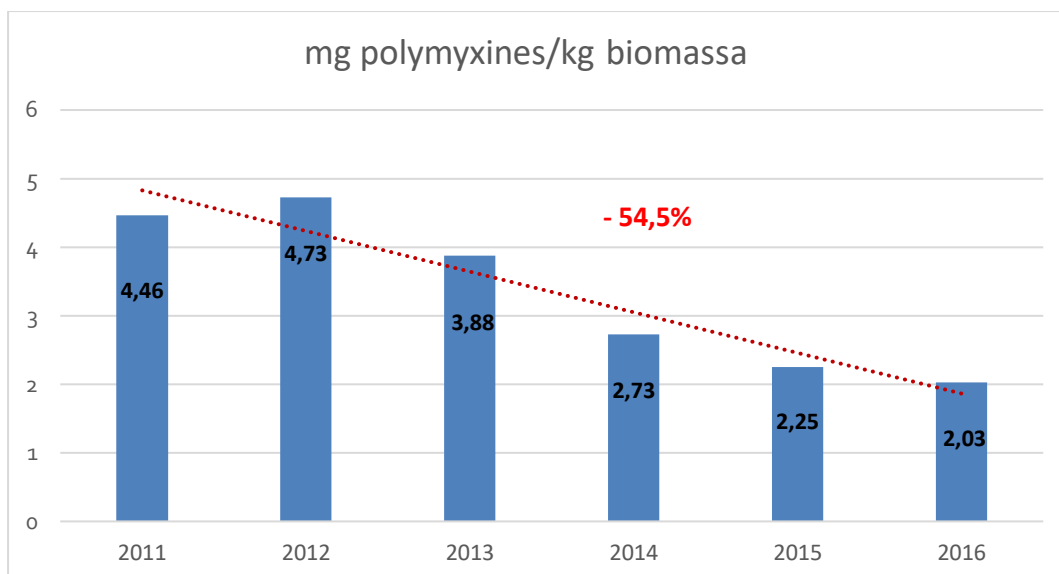
coli en *Salmonella* bij runderen, varkens en pluimvee (Tabel 1). Colistine is beschikbaar als orale toepassingen onder de vorm van 1) gemedicineerd voormengsel, 2) poeder voor voeder of drinkwater, 3) single dose bolus of orale suspensie. Colistine is ook beschikbaar via injectie voor de behandeling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

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</i> spp.

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



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

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

2011	Antimicrobial pharmaceuticals (kg)					Medicated premixes (kg)					
	2012	2013	2014	2015	2016	2011	2012	2013	2014	2015	2016
6723,6	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

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

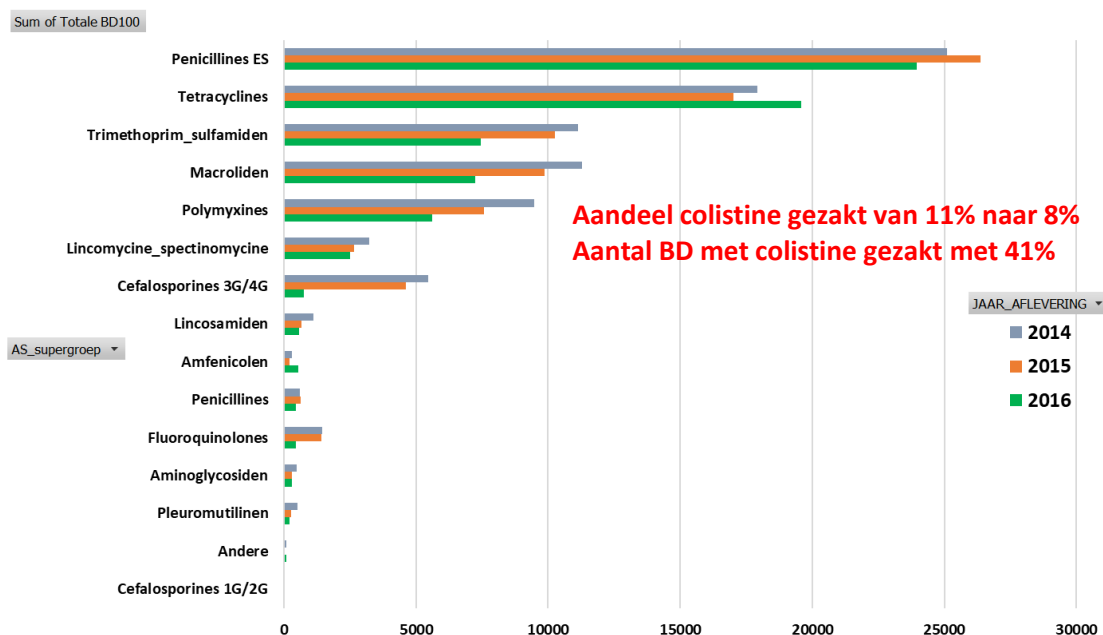
Toedieningsweg	2014	2015	2016
Injecteerbaar	0,0%	0,0%	0,1%
Oraal	80,7%	85,2%	86,5%
Gemedicineerd voormengsel	19,2%	14,7%	13,4%

GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ VARKENS

Neonatale diarree, speendiarree en slingerziekte, veroorzaakt door enterotoxigene (ETEC) en Shiga-toxineproducerende *E. coli* (STEC) stammen (Mainil en Fairbrother, 2014) zijn de voornaamste redenen voor preventief en metafylactisch gebruik van colistine bij jonge en gespeende biggen (Callens et al., 2012). Het gebruik van gemedicineerde voormengsels op basis van zinkoxide is sinds september 2013 een belangrijk alternatief voor het gebruik van antibiotica, voornamelijk colistine, ter preventie van speendiarree bij biggen. Een duidelijke afname in het gebruik van colistine kon worden vastgesteld na de toelating van zinkoxide aan 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’

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



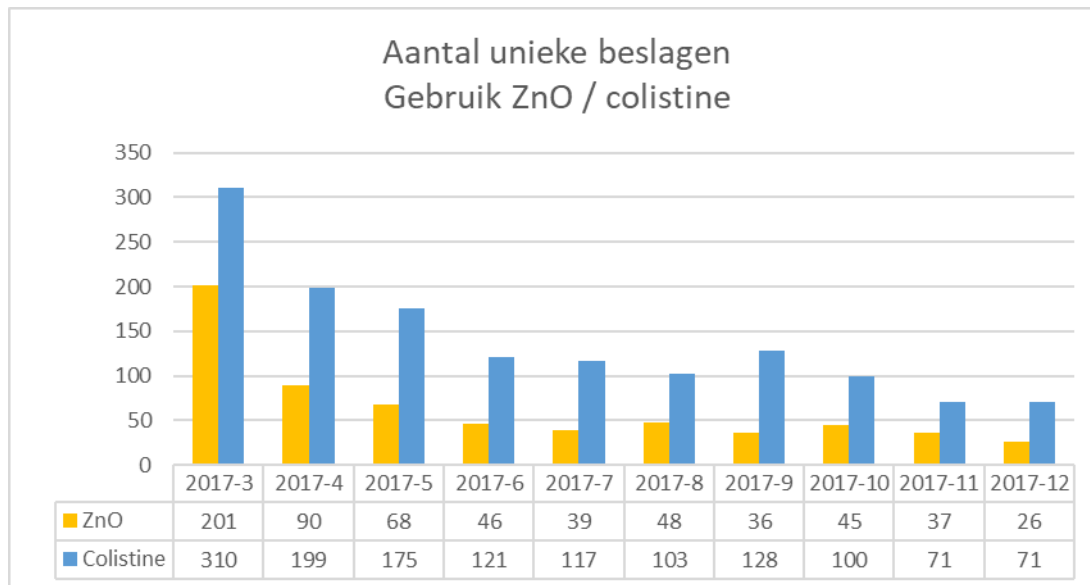
Sinds maart 2017 kan het gebruik van colistine en zinkoxide ook worden opgevoigd door de verplichte Figuur 2. Aantal behandeldagen met antibiotica bij varkens, geregistreerd door AB Register tussen 2014 en 2016.

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](#)’.

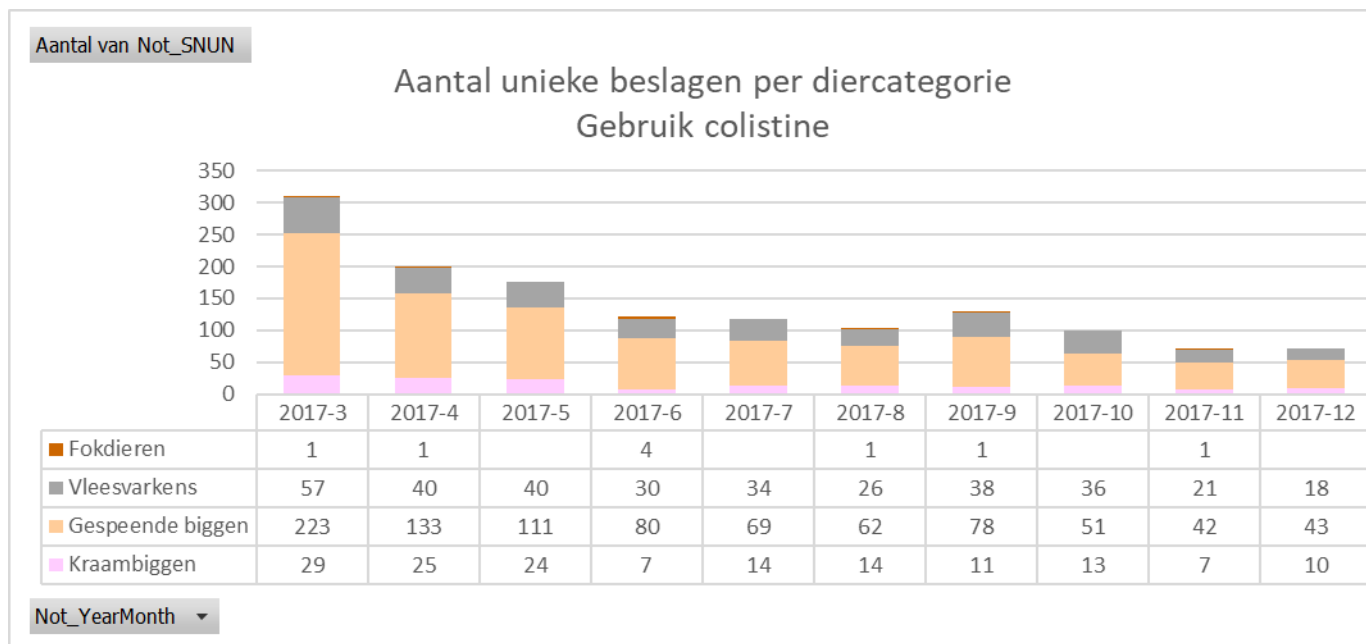
AMCRA-advies ‘Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in navolging van de classificatie van colistine als ‘kritisch belangrijk antibioticum met hoogste prioriteit voor de mens’

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

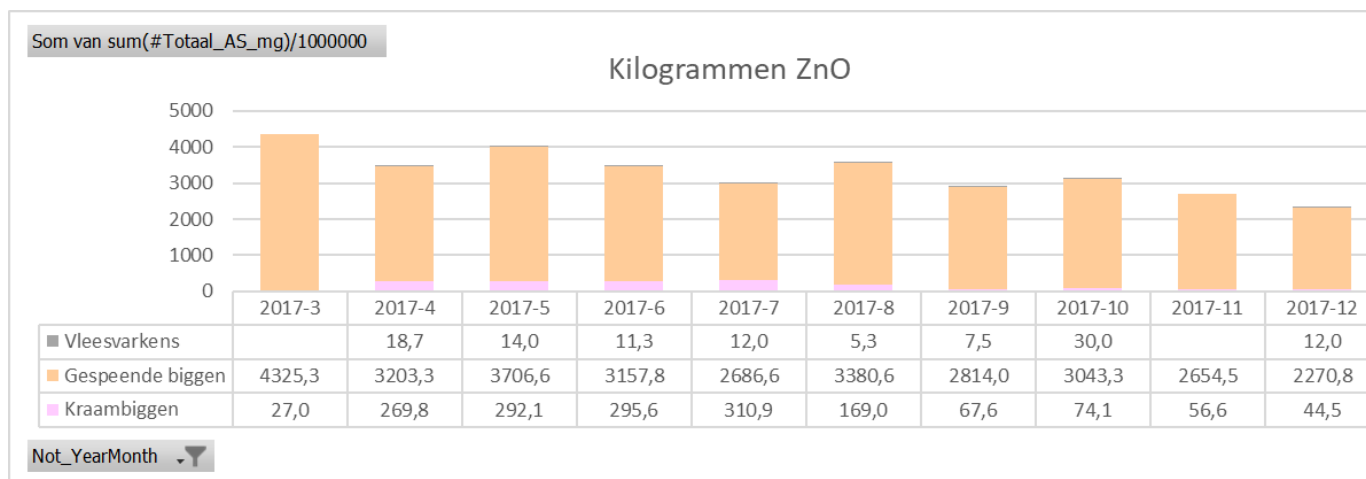


Figuur 3. Aantal unieke bedrijven die zinkoxide en/of colistine gebruikten tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.

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''

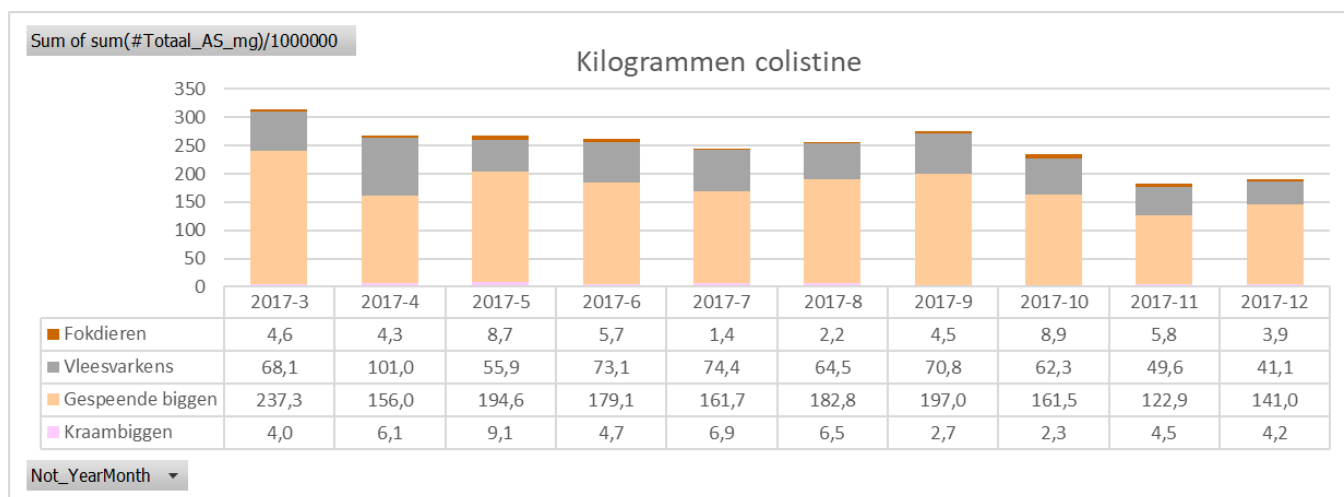


Figuur 4. Aantal bedrijven dat colistine gebruikt in België bij varkens tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.



Figuur 5. Aantal kilogrammen zinkoxide gebruikt in België bij varkens tussen maart en december 2017, per diercategorie, 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’



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

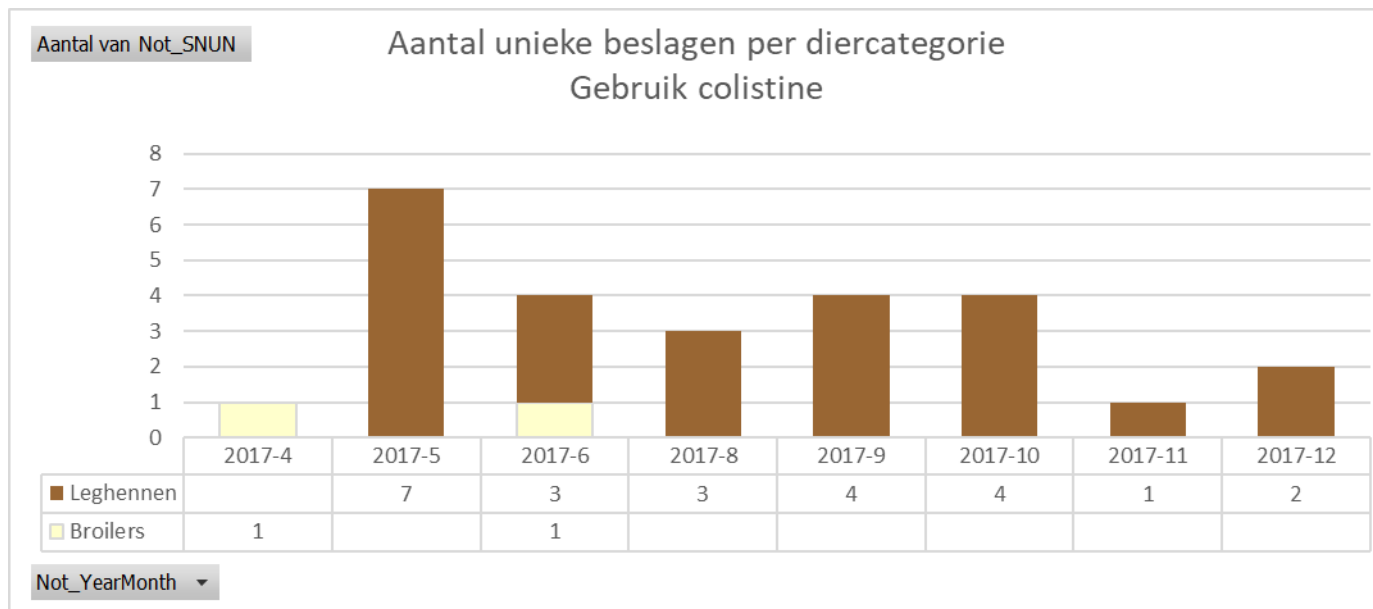
Op basis van de gebruikte kilogrammen colistine en het aantal bedrijven die colistine toepassen, kan geconcludeerd worden dat het gebruik zich voornamelijk situeert bij de gespeende biggen. Dit bevestigt eerder onderzoek naar het kwantitatief en kwalitatief gebruik van antibiotica bij varkens. Uit de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

GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ PLUIMVEE

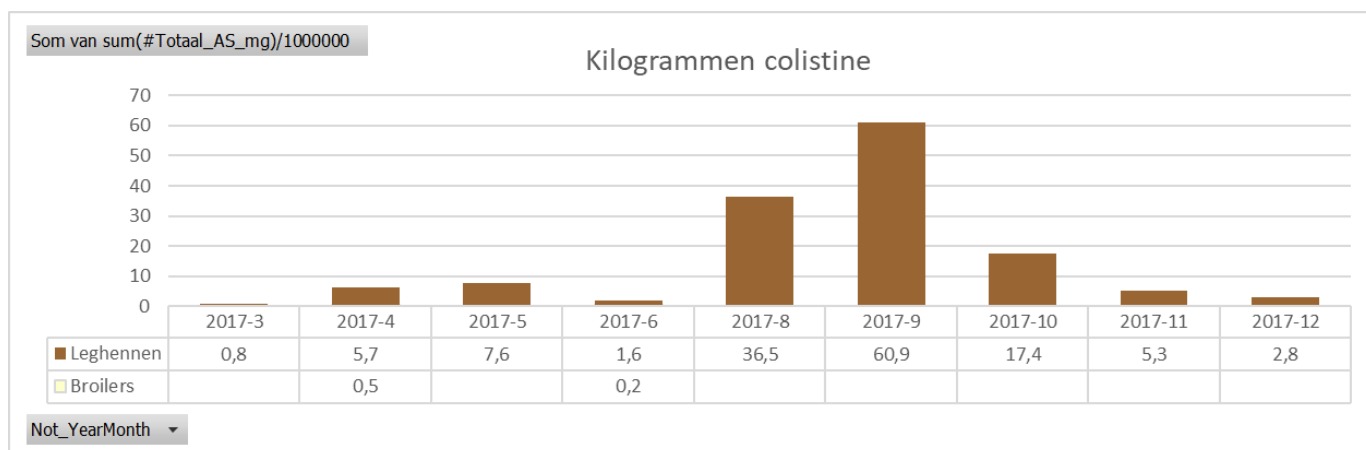
Polymyxines zijn in België vergund voor gebruik bij pluimvee voor de behandeling van colibacillose, een gelokaliseerde of systemische aandoening die bij pluimvee veroorzaakt wordt door Aviaire Pathogene *Escherichia coli* (APEC) (Mainil en Fairbrother, 2014). Het gebruik van colistine bij leghennen en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

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



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

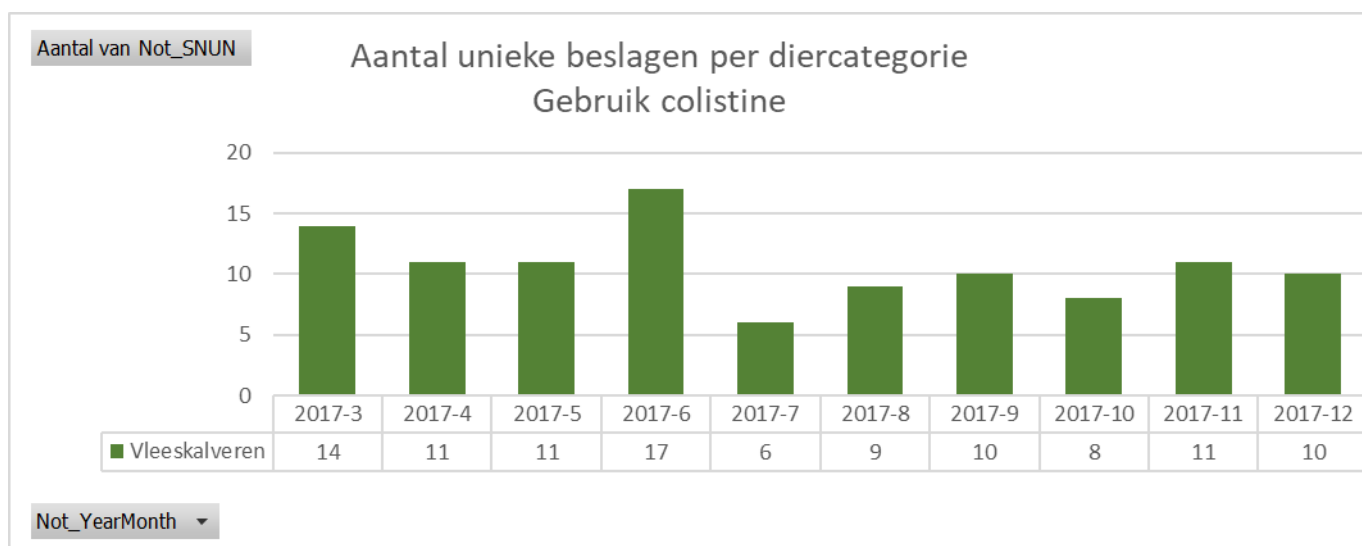


Figuur 8. Aantal kilogrammen colistine gebruikt in België bij pluimvee, per diercategorie, tussen maart en december 2017, geregistreerd in Sanitel-MED.

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''

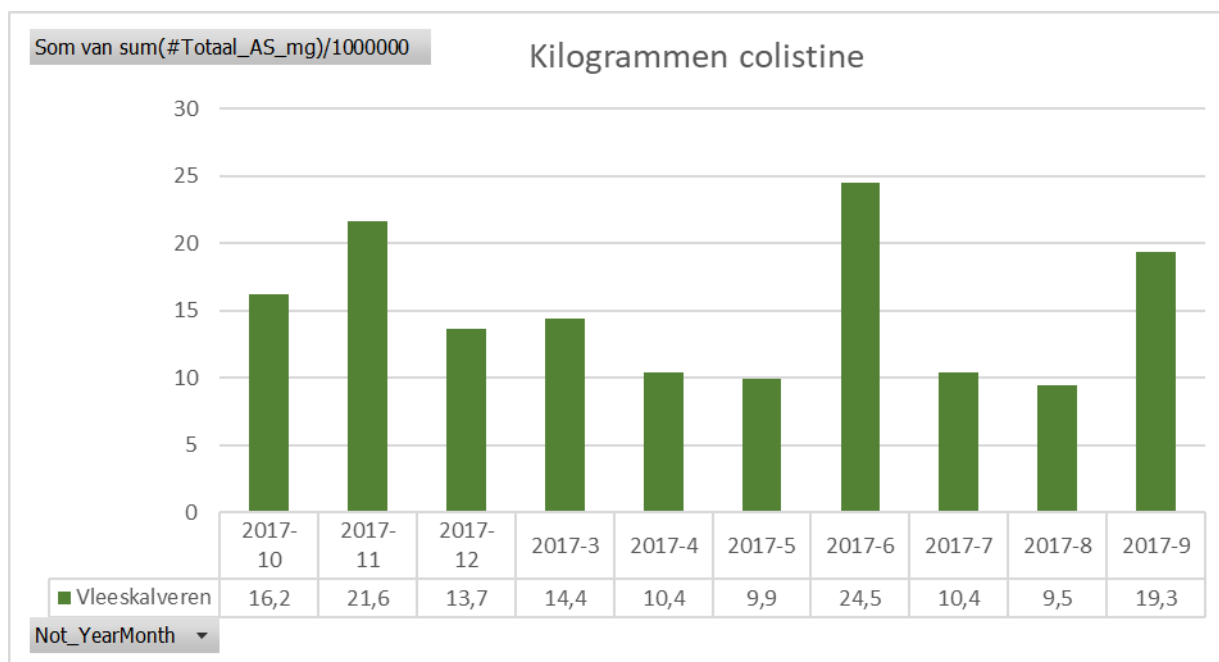
GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ KALVEREN

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



Figuur 9. Aantal bedrijven dat colistine gebruikt in België bij vleeskalveren 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’



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

GEBRUIK VAN POLYMYXINES BIJ NIET-VOEDSELPRODUCERENDE DIERSOORTEN

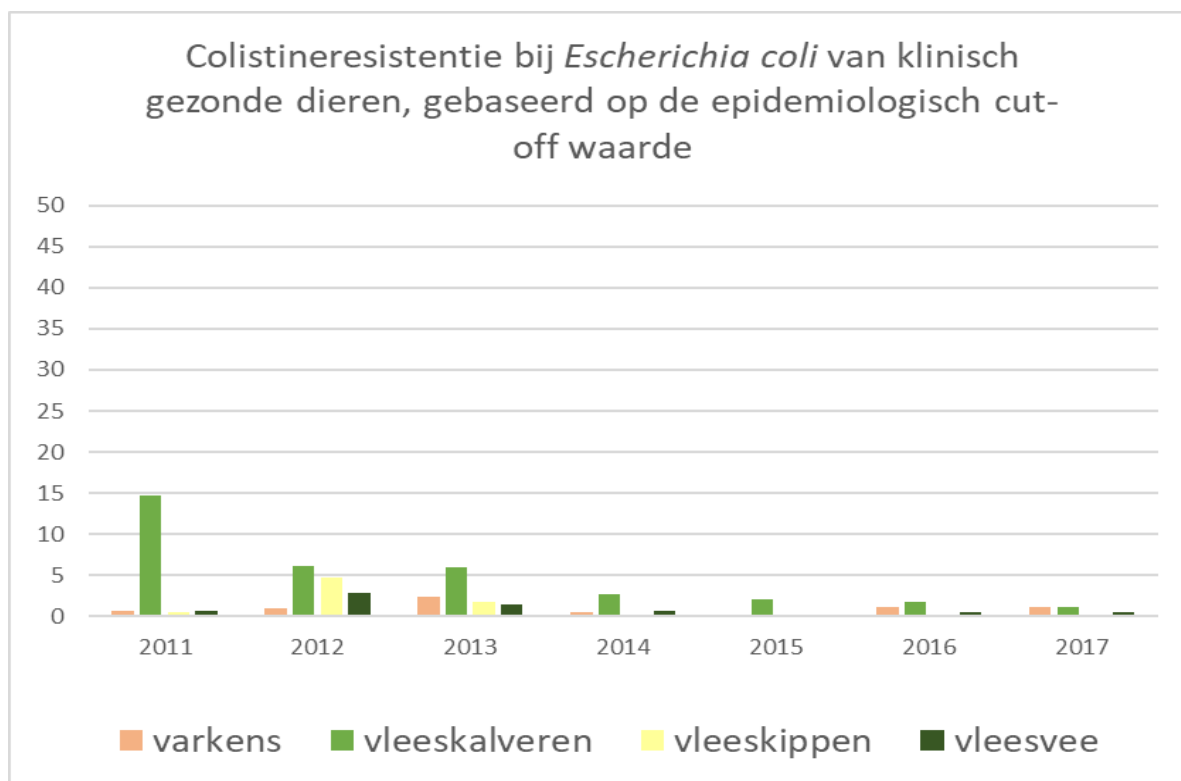
Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over gebruikte hoeveelheden polymyxines bij de hond, kat en eventueel bij andere (niet-)voedselproducerende diersoorten in België via de cascaderegelgeving. De registratie van antibioticagebruik is enkel verplicht voor varkens, pluimvee en vleeskalveren. Indien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

VOORKOMEN VAN COLISTINERESISTENTIE BIJ DIEREN IN BELGIË

Het voorkomen van resistentie tegen colistine bij voedselproducerende dieren wordt opgevolgd via een jaarlijkse nationale monitoring bij indicatorbacterie *E. coli*. Hiervoor worden klinisch gezonde varkens, vleeskalveren, vleeskippen en jong vleesvee (< 7 maand) bemonsterd. Verworven resistentie tegen colistine, gerealiseerd met een microdilutietest en gebaseerd op een epidemiologische cut-off waarde van 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''

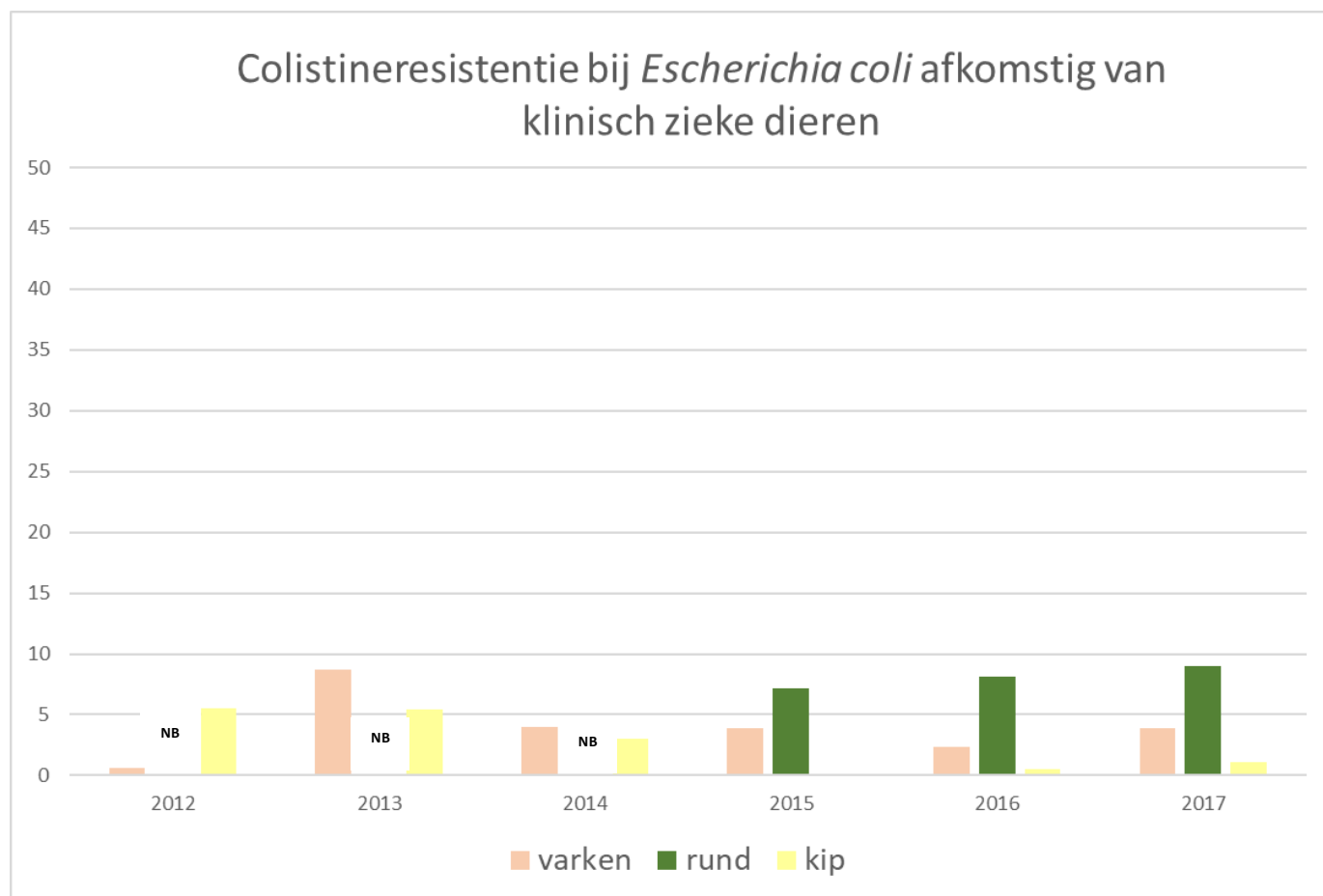
jong vleesvee) sinds de eerste monitoring in 2011 (CODA-CERVA, 2017) (Figuur 10). Stammen met verworven resistentie vertoonden een minimale inhibitorische concentratie (MIC) van 4 of 8 µg/ml.



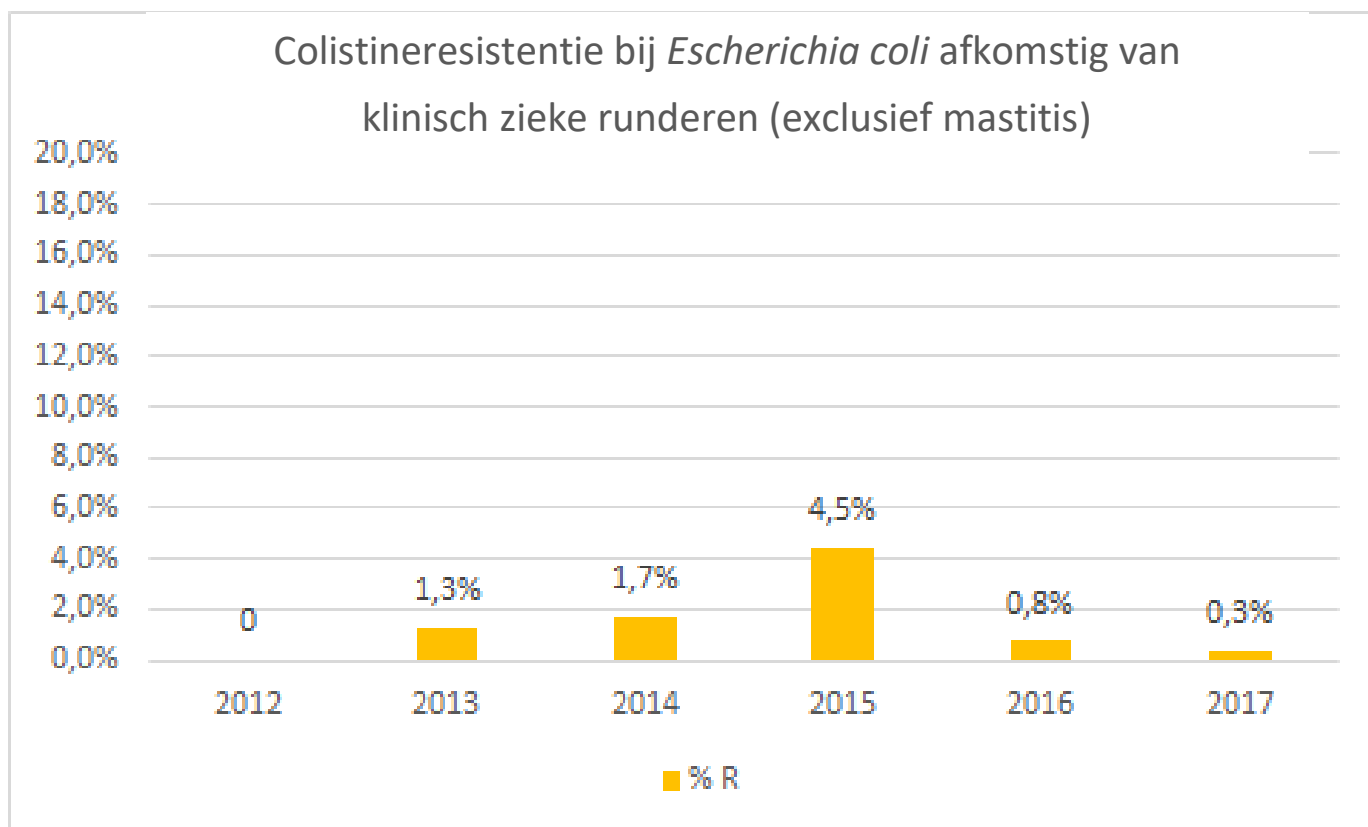
Figuur 10. Voorkomen (%) van colistineresistentie bij *Escherichia coli* van klinisch gezonde varkens, vleeskalveren, vleeskippen en jong vleesvee < 7 maand tussen 2011 en 2017.

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

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''



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



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

Resultaten van ARSIA.

Hoewel de microdilutietest momenteel door EFSA en EUCAST als de gouden standaard wordt beschouwd voor het meten van gevoeligheid van bacteriën voor colistine (Matuschek et al., 2017), is deze methode minder geschikt voor de uitvoering door laboratoria, die bevoegd zijn voor het routinematig testen van antibioticagevoeligheid van kiemen afkomstig van klinisch zieke dieren. Door DGZ en ARSIA wordt standaard de disk diffusietest (antibiogram) uitgevoerd (snel, gemakkelijk en lage kost) voor de bepaling van gevoeligheid van bacteriën aan antibiotica en de rapportering ervan aan dierenartsen in het veld. Door het hoog moleculair gewicht van colistine diffundeert de molecule echter moeilijk vanuit het reservoir (antibioticatablet) doorheen het onderliggend agarmedium. Hierdoor wordt op een korte diffusieafstand een zeer groot concentratieverschil vertoond (Boyen et al., 2012). De 'French agency for food, environmental and occupational health and safety' (ANSES) veronderstelt, omwille van het gebruik van deze minder geschikte test, een onderschatting van het werkelijk voorkomen van resistentie tegen colistine, gemeten door Franse veterinaire laboratoria (2016). Bij DGZ en ARSIA is de interpretatie van de bekomen resultaten van het 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''

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

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

In 2012 werd door AMCRA de *kleurcode oranje* aan colistine toegekend. Dit betekent dat colistinegebruik voorafgegaan wordt aan 1) de inzet van diagnostische middelen om het oorzakelijk pathogeen te identificeren en 2) dat er bij voorkeur een gevoeligheidsbepaling wordt uitgevoerd, die aantoont dat er geen middelen met een gele kleurcode nog gevoeligheid vertonen tegen de geïsoleerde stam. Indien de kleurcode zou wijzigen, nl. van oranje naar rood, betekent dit dat ook steeds een gevoeligheidstest moet worden aangelegd om het gebruik ervan te rechtvaardigen. Indien vervolgens uit de gevoeligheidstest zou blijken dat gele of oranje 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''

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

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

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

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

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

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

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

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''

infectie is te wijten aan de grootte van de molecule en haar slechte absorbeerbaarheid vanuit het intestinaal stelsel naar de bloedbaan. Volg daarom strikt de bijsluiter op inzake de geschikte toedieningsweg.

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

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''

verschaffingsgedrag moeten worden geïdentificeerd om verbeterpunten uit te voeren.

Verbeterpunten kunnen opgenomen worden in een Plan van Aanpak³.

- Het gebruik van colistine situeert zich voornamelijk in de varkenshouderij ter behandeling van speendiarree bij biggen. Veehouders en dierenartsen moeten geïnformeerd en gesensibiliseerd worden over maatregelen ter preventie van speendiarree. Onderzoek naar een goed speenmanagement met alternatieven voor het gebruik van antibiotica en de toepassing van preventieve maatregelen dienen te worden aangemoedigd. Dergelijke maatregelen kwamen uitvoerig aan bod in het advies 'Uitfasering van het gebruik van zinkoxide voor de preventie van speendiarree bij biggen – Alternatieven voor zinkoxide en antibiotica ter preventie van speendiarree bij biggen', en kunnen verspreid worden onder de vorm van een brochure, studiedag, ...
 - Niet vroeger spenen dan 26-28 dagen
 - Vaccinatie
 - Een aangepast voederregime met aandacht voor het bevorderen van de voederopname de eerste dagen na spenen en de samenstelling van het voeder
 - Het gebruik van pre- en probiotica
 - Het gebruik van enzymen
 - Kwaliteit drinkwater controleren en gebruik van zuren
 - Geschikt stalklimaat (26-28°C en geen tocht of afkoeling), beperkte groepsgrootte (<60-80) en tomen bijeen houden bij het spenen
 - Algemene maatregelen met betrekking tot bioveiligheid en hygiëne
- Voortgezette monitoring van het voorkomen van verworven resistentie tegen colistine bij indicator- en pathogene bacteriën. Een dergelijke monitoring moet toelaten om eventuele variaties in de tijd op 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.

REFERENTIES

ANSES, 2018. French agency for food, environmental and occupational health and safety. RESAPATH. French surveillance network for antimicrobial resistance in pathogenic bacteria of animal origin. 2016 Annual Report.

Bakthavatchalam, Y. D., Veeraraghavan, B. 2017. Challenges, issues and warnings from CLSI and EUCAST Working group on polymyxin susceptibility testing. Letter to editor. Journal of Clinical and Diagnostic Research 11(8), DL03-DL04.

Boyen, F., Pasmans, F., Butaye, P., Haesebrouck, F. 2012. Antimicrobiële resistentie: een vlag die vele ladingen dekt. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift Vol. 81, p266-273.

Callens, B., Haesebrouck, F., Dewulf, J., Boyen, F., Butaye, P., Catry, B., Wattiau, P., De Graef, E., 2016, Risk of colistin resistance on the rise, Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Vol. 85, p 36-40.

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., Wang, C. 2018. Newly identified colistin resistance genes, *mcr-4* and *mcr-5*, from upper and lower alimentary tract of pigs and poultry in China. Plos One. Open Acces. Published March 14, 2018.

European Medicines Agency, 2014. Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals.

European Medicines Agency, 2016. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. EMA/CVMP/CHMP/231573/2016

Giske, C. G., Kahlmeter, G. 2018. Colistin antimicrobial susceptibility testing – can the slow and challenging be replaced by the rapid and convenient? Clinical Microbiology and Infection 24, p 93-94.

Kempf, I., Jouy, E., Chauvin, C. 2016. Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals. International Journal of Antimicrobial Agents 48 (6), p. 598-606.

Li, J., Nation, R.L., Milne, R.W., Turnidge, J.D.j, Coulthard, K., 2005. Evaluation of colistin as an agent against 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''

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, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H., Shen, J. 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular study. *Lancet Infectious Disease* 16(2): 161-168.

Mainil J.G., Fairbrother J.M. Pathogenic *Escherichia coli* in domestic mammals and birds. *In* : Pathogenic *Escherichia coli*: Molecular and cellular microbiology (Morabito S. ed). Horizon Scientific Press and Caister Academic Press, Norwich, England, UK (ISBN 978-1-908230-37-9), 2014, 68 pages.

Matuschek, E., Ahman, J., Webster, C., Kahlmeter, G. 2017. Antimicrobial susceptibility testing of colistin - evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*.

OIE. Office Internationale des Epizooties. 2015. OIE list of antimicrobials of veterinary importance.

Richez, P., Burch, D.G.S. 2016. Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe? *Vet Record* 23;178(4):101-2

WHO, 2017. World Health Organisation. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 5th Revision 2016. Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use.

LEDEN VAN DE WERKGROEP

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>