

Gebruik van anti-microbiële geneesmiddelen voor therapeutisch gebruik bij varkens en pluimvee in Nederland

C.H.P. Pellicaan^{1,5}, D.J. Mevius², P. van Asten³, A.F.A.M Schobben³, H. Vaarkamp⁴

1. Apotheek, Faculteit der Diergeneeskunde, Yalelaan 6, Utrecht
2. Cluster Infectieziekten, CIDC-Lelystad
3. Apotheek, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
4. Leerstoel Veterinaire Apotheek, Faculteit der Diergeneeskunde, Utrecht
5. Correspondentie

Inleiding

Resistentievorming bij bacteriën door veterinair gebruik van antibiotica vormt een bedreiging voor de volksgezondheid en de diergezondheid. Deze bacteriën of resistentiegenen kunnen via direct contact worden overgedragen van dier op mens [1]. Ook kunnen zij via consumptie van vlees- en ander dierlijke producten overgedragen worden [2-8]. Indien het voedselpathogeen zoals bijvoorbeeld *Salmonella* spp. of *Campylobacter* spp. betreft vormt het resistent zijn een complicatie bij de behandeling van een voedselinfectie.

Eén van de risicofactoren voor het ontstaan van antibioticumresistentie is de mate van blootstelling aan antibiotica [9]. Overigens is de hoeveelheid toegediende antibiotica niet alleen relevant vanwege de resistentieproblematiek, maar ook vanwege potentiële milieutoxicologische gevolgen van het gebruik van veterinaire antibiotica [10].

De prevalentie van resistenties bij landbouwhuisdieren wordt in Nederland gemeten door het Centraal Instituut voor DierziekteControle (CIDC) in Lelystad. Resistentiepercentages worden bepaald voor onder meer *Escherichia coli* en *Enterococcus faecium*. Deze bacteriën zijn geïsoleerd uit darminhoud van gezonde Nederlandse slachtvarkens en pluimvee, bemonsterd aan de slachtlijn. Op zich zijn deze bacteriën niet pathogeen, zij komen echter in grote hoeveelheden voor in het maagdarmkanaal van landbouwhuisdieren en zijn van nature gevoelig voor de onderzochte antibiotica. De gemeten resistenties in deze indicatororganismen vormen zodoende een afspiegeling van de selectiedruk door het antibioticumgebruik [11].

Antibiotica worden aan voedselproducerende dieren toegediend als anti-microbiële groeibevorderaars (AMGB's) en in de vorm van diergeneesmiddelen ('therapeutisch gebruik'). AMGB's worden niet therapeutisch gebruikt, maar worden door veevoeder gemengd om dit efficiënter te benutten. Over de mate van gebruik van AMGB's bestaan slechts schattingen. Een beperkt aantal antibiotica is nog toegelaten als AMGB, vanaf 2006 is het gebruik van AMGB's verboden in Europa.

In Nederland worden diergeneesmiddelen met antibiotica uitsluitend via de dierenarts gedistribueerd. Administratieve gegevens van dierenartsenpraktijken vormen zodoende een bron voor epidemiologisch onderzoek.

Doel onderzoek

Het doel van het onderzoek is om, gebruik makend van administratieve gegevens van dierenartsenpraktijken, de mate van gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren als diergeneesmiddel in Nederland te meten. Deze pilot-studie dient als voorbereiding voor continue meting van veterinair antibioticumgebruik in Nederland. Resultaten van het veterinair gebruik van antibiotica in 1999 bij varkens en pluimvee zijn geanalyseerd.

Daarnaast zijn resultaten uit resistentiesurveillance-onderzoek dat uitgevoerd wordt op het CIDC-Lelystad gebruikt om een verband te leggen tussen het gebruik van antibiotica enerzijds en het vóórkomen van resistenties anderzijds.

Materiaal en methode

De basis voor meting van het therapeutisch gebruik van antibiotica wordt gevormd door de gegevens van geneesmiddelfacturen van de dierenartsenpraktijk aan de veehouder. Gebruik is gemaakt van een steekproef onder dierenartsenpraktijken die deze elektronisch opgeslagen gegevens van facturen aan veehouders ter beschikking stellen. Het gebruik is gekwantificeerd als het aantal dagdoseringen (aantal Defined Daily Doses, aantal DDD's). Omdat er nog geen officiële DDD's vastgesteld zijn voor diergeneesmiddelen, is per werkzame stof en toedieningswijze voor kippen en varkens een DDD bepaald. Hiervoor is gebruik gemaakt van de dagdosering (in mg werkzame stof per kilogram lichaamsgewicht) die in het Nederlandse registratiedossier vermeld staat. Veelal zijn meerdere diergeneesmiddelen geregistreerd met dezelfde werkzame stof en toedieningswijze. Vaak varieert de door de verschillende fabrikanten voorgeschreven dosering. In dergelijke gevallen is de DDD equivalent aan de mediaan van alle geregistreerde doseringen van de betreffende werkzame stof en toedieningswijze.

Naast de factuurgegevens wordt door de deelnemende dierenartsenpraktijken ook een schatting van het soort en aantal dieren in hun praktijk gemaakt. Deze schatting is een momentopname; opgegeven is het aantal dieren dat aanwezig was op een willekeurige dag. Vleesvarkens en vleeskuikens leven korter dan het ene jaar waarover het gebruik is berekend. Om de populatie 'at risk' te kunnen berekenen is het begrip dierjaar (dierdag) geïntroduceerd. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat het aantal dieren dat tot de praktijk behoort dagelijks over het hele jaar constant is (afhankelijk is van het aantal plaatsen). Op deze manier kan worden berekend hoeveel dieren er gedurende een bepaalde tijdsspanne (in dit geval gedurende één jaar) mogelijk zijn blootgesteld aan antibiotica. Uiteindelijk wordt het aantal DDD's per dierjaar of per dierdag berekend.

MIC-waarden zijn met behulp van de microbouillonverduunningsmethode bepaald voor *Escherichia coli* en *Enterococcus faecium*. Deze bacteriën zijn geïsoleerd uit darminhoud van gezonde Nederlandse slachtvarkens en pluimvee, bemonsterd aan de slachtlijn. Het percentage resistente stammen is gebaseerd op NCCLS-richtlijnen.

Resultaten

Honderd dierenartsenpraktijken zijn benaderd om te participeren in de steekproef. Van 38 dierenartsenpraktijken zijn gegevens ontvangen. Veertien praktijken hebben incomplete gegevenssets ingeleverd (aantal dieren in praktijk onbekend of factuurgegevens ontbreken). Van 24 praktijken waren de gegevens evalueerbaar. In totaal zijn meer dan 100.000 factuurregels met antibiotica geanalyseerd, de resultaten hiervan staan vermeld in tabel 1. De resultaten van de resistentie surveillance voor antibiotica die als diergeneesmiddel worden gebruikt staan vermeld in tabel 2.

Discussie

De gebruikscijfers van antibiotica als diergeneesmiddel zijn verkregen door gebruik te maken van elektronische gegevens afkomstig van dierenartsenpraktijken. Met behulp van deze gegevens is per diersoort (varken, pluimvee) de hoeveelheid antibiotica die gefactureerd wordt aan veehouders berekend. De factuur zal een correct beeld geven van de afnamen omdat zowel de afleverende dierenarts als de ontvangende veehouder belang heeft bij correcte facturering. Uiteindelijk zal niet alles wat afgenomen is door de veehouder gebruikt

worden (overschrijding expiratedatum, breuk). Het is daarnaast mogelijk dat het resultaat van de steekproef beïnvloed wordt doordat praktijken die de moeite nemen om gegevens te verzamelen en op te sturen bewuster om gaan met antibiotica dan de gemiddelde Nederlandse dierenartsenpraktijk. Het aanleveren van gegevens over soort en aantal dieren blijkt voor de deelnemende dierenartsenpraktijken moeilijk te zijn. Deze zijn vaak niet exact bekend en worden door de practici geschat. De kwaliteit van deze opgave is moeilijk te controleren. Bovendien is het met de huidige gegevens nog niet mogelijk om inzicht te krijgen in antibioticumgebruik op niveau van productietype (zeug, vleesvarken, eend, vleeskuiken, leghen, kalkoen) omdat het detailniveau van de facturen dit niet mogelijk maakt. Daarom zijn de gegevens geaggregeerd op diersoortniveau (varken, pluimvee). De blootstelling aan diergeneesmiddelen wordt in dit onderzoek uitgedrukt in het aantal DDD's. Deze maat is bij uitstek geschikt om de blootstelling aan antibiotica te meten en te koppelen aan resistentiegegevens. In de diergeneeskunde is dit een betrekkelijk nieuwe meeteenheid [12] en er bestaan dan ook geen internationale definities van DDD's. Aan varkens wordt 48 antibiotica-DDD's per 1000 varkensdagen toegediend, hiervan bestaat 80% uit groepsmedicatie (door voer, over voer of door drinkwater). Aan pluimvee wordt 45 DDD's per 1000 dierdagen toegediend, alles als groepsmedicatie. Tetracyclines en combinaties van trimethoprim met een sulfonamide worden in de varkens- en pluimveehouderij het meest gebruikt en vormen samen 71% van het aantal dagdoseringen dat gegeven wordt. Nederlandse varkens en pluimvee worden frequenter blootgesteld aan antibiotica dan niet-gehospitaliseerde inwoners van Nederland (45 – 48 DDD's per 1000 dierdagen vs. 9,4 DDD's per 1000 mensdagen [13]).

Er bestaat relatief veel resistentie tegen antibiotica die veelvuldig worden gebruikt als diergeneesmiddel. Tetracyclinen en combinaties van trimethoprim met een sulfonamide worden frequent gebruikt als diergeneesmiddel, er worden ook hoge resistentiepercentages gevonden. (Fluor)quinolonen worden bij pluimvee meer gebruikt dan bij varkens, de resistentiepercentages liggen dan ook hoger bij pluimvee. Macrolide-antibiotica worden in geringe mate gebruikt als diergeneesmiddel, toch worden hoge resistentiepercentages gevonden. Dit hoge resistentiepercentage wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat het macrolide tylosine en de streptogramine virginiamycine tot de zomer van 1999 nog waren toegelaten als AMGB.

Het effect van de mate van blootstelling op het vóórkomen van resistentievorming is echter moeilijk te kwantificeren; de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan resistentievorming verschillen per antibioticum. Hierdoor verschilt het kwantitatieve effect van het gebruik op de resistentievorming per antibioticum. Bovendien leidt gebruik van antibiotica vaak tot (gedeeltelijke) kruisresistentie van andere antibioticumgroepen. Tot slot moet bedacht worden dat niet alle dieren die in Nederland worden geslacht (en waarvan resistentie is gemeten) in Nederland zijn opgevoerd.

Uit het onderzoek blijkt dat moderne antibiotica die van groot belang geacht worden voor de volksgezondheid betrekkelijk weinig worden gebruikt bij varkens en pluimvee. Vastgesteld is in de literatuur dat horizontale transmissie van dier op mens van resistentiefactoren via de voedselketen voorkomt en dat veterinair gebruik van antibiotica daarom leidt tot een bijdrage aan de pool van resistentiegenen in de bevolking. Ook transmissie van resistentiefactoren tegen minder moderne antibiotica herbergt risico's. Zo is het ontstaan van multiresistente enterobacteriaceae geassocieerd met gebruik van sulfonamiden [14].

Om dierziekten te bestrijden dienen dierenartsen voldoende antibiotica ter beschikking te hebben. Zij dienen deze antibiotica vervolgens restrictief en selectief te gebruiken. Hiervoor is en wordt door de beroepsvereniging van dierenartsen beleid ontwikkeld [15,16,17].

Conclusies

De gekozen methode om de antibioticumblootstelling van voedselproducerende dieren te meten, voldoet in de praktijk. Voor het eerst is in Nederland inzicht in blootstelling aan antibiotica op diersoortniveau (varken, pluimvee). Relevant is het om in de toekomst ook

inzicht te krijgen in antibioticumgebruik per productietype (leghennen, vleeskuikens, zeugen, vleesvarkens).

Antibiotica die veel gebruikt worden zijn tetracyclinen en combinaties van sulfonamiden en trimethoprim. Veruit de meeste antibiotica worden gebruikt als groepsmedicatie.

Resistentie tegen antibiotica bij micro-organismen in gezonde dieren op moment van slachten komt frequent voor. Er lijkt een relatie te bestaan tussen de mate van blootstelling aan therapeutische antibiotica en het vóórkomen van resistentie tegen nauw verwante antibiotica in de darmflora van varkens en pluimvee.

Referenties

1. Fey PD, Safraneck TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Iwen PC et al. Ceftriaxone-resistant salmonella infection acquired by a child from cattle. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1242-1248.
2. Hummel R, Tschäpe H, Witte W. Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. *Journal Basic Microbiology* 1986; 8: 461-466.
3. Endtz HP, Ruijs GJ, Klingeren van B, Jansen WH, Reyden van der T, Mouton P. Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1991; 27: 199-208.
4. McDonald LC, Rossiter S, Mackinson C, Wang YY, Johnson S, Sulklivan M et al. Quinopristin-dalfopristin-resistant enterococcus faecium on chicken and in human stool specimens. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1155-1160.
5. Sørensen TL, Blom M, Monnet DL, Frimodt-Møller N, Poulson RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant enterococcus faecium from chicken and pork, *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1161-1167.
6. White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen C, McDermott S, Wagner DD, Meng J. (2001). The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1147-1154.
7. Bonten MJM, Willems R, Wienstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *The Lancet Infectious Diseases* 2001; 1: 314-325.
8. Wall PG, Morgan D, Lamden K, Griffin M, Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Transmission of multi-resistant strains of *Salmonella typhimurium* from cattle to man. *Veterinary Record* 1995; 136: 591-592.
9. Seppälä H, Klaukka T, Vuopi-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish study group for antimicrobial resistance. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 441-446.
10. Directoraat Generaal Rijkswaterstaat. Milieurisico's van diergeneesmiddelen in Nederlands oppervlaktewater: een verkennende studie. TNO-MEP, Apeldoorn, 2001.
11. Lester SC, Pilar del M, Wang F, Schael IP, Jiang H, O'Brien TF. The carriage of escherichia coli resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela and in Qin Pu, China. *New England Journal of Medicine* 1990; 323: 285-289.
12. Grave K, Greko C, Nilsson L, Odensvik, K, Mørk, T, Rønning M. The usage of veterinary antibacterial drugs for mastitis in cattle in Norway and Sweden during 1990 – 1997. *Preventive Veterinary Medicine* 1999; 42: 45-55.
13. Baart F, Neeling de AJ. Antibioticagebruik buiten het ziekenhuis. *Pharmaceutisch Weekblad* 2001; 136: 786-790.
14. Leverstein-van Hall MA, Box AT, Blok HE, Paauw A, Fluit AC, Verhoef J. Evidence of extensive interspecies transfer of integron-mediated antimicrobial resistance genes among multidrug-resistant Enterobacteriaceae in a clinical setting. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 49-56.
15. Janknegt R, Lohman JJHM. Veterinaire antibiotica: paarden voor de zwijnen? *Pharmaceutisch Weekblad* 1990; 125: 453.
16. Bogaard van den, AEJM, Breeuwsma AJ, Julicher CHJ, Mostert A, Nieuwenhuijs JHM, Vaarkamp H. et al. Veterinair antibioticumbeleid: aanbevelingen van een werkgroep. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 1994; 119: 160-183.
17. Mevius D. Veterinair antibioticumbeleid op de helling? *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 2002; 127: 633-634.

Tabel 1.

Gebruik antibiotica (individuele en groepsmedicatie) bij Nederlandse varkens en pluimvee in 1999 (aantal DDD's per 1000 dierdagen)

	Varken individueel	Varken groep	Varken totaal	Pluimvee individueel	Pluimvee groep	Pluimvee totaal
aminoglycosiden	2,5	0,3	2,8	0,0	0,4	0,4
breed-spectrum penicillinen	1,1	0,4	1,5	0,0	2,1	2,1
smal-spectrum penicillinen	4,2	0,1	4,3	0,0	3,2	3,2
cefalosporinen	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
fluorquinolonen	0,1	0,0	0,1	0,0	2,3	2,3
lincomycine en clindamycine	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0
macroliden	0,1	1,2	1,3	0,0	0,1	0,1
polymyxinen	0,3	4,4	4,7	0,0	0,4	0,4
quinolonen	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	2,6
sulfonamiden	0,3	6,8	7,1	0,0	4,4	4,4
tetracyclinen	0,8	17,8	18,6	0,0	25,8	25,8
trimethoprim	0,5	6,5	7,0	0,0	3,7	3,7
diversen	0,0	0,6	0,6	0,3	0,0	0,3
TOTAAL	9,9	38,4	48,3	0,3	45,0	45,3

Tabel 2.

Vóórkomen van resistenties bij Nederlandse varkens en pluimvee in 1999 tegen antibiotica die gebruikt worden als diergeneesmiddel. Het aantal onderzochte stammen (N) en het percentage resistente stammen (R) is weergegeven.

Resistenties in het gram-negatieve indicatororganisme E.coli

	varken		pluimvee	
	N	R (%)	N	R (%)
β -lactamantibiotica				
Amoxicilline/clavulaanzuur	302	0	301	1
Amoxicilline	302	14	303	36
Fluorquinolonen en Quinolonen				
Ciprofloxacin	299	0	303	3
Flumequine	302	2	303	35
Tetracyclinen				
Doxycycline	302	53	303	64
Aminoglycosiden				
Gentamicine	302	0	303	2
Overig therapeutisch gebruikt				
Trimethoprim	302	33	303	39
Trimethoprim/sulfamethoxazol	302	31	303	38

Resistenties in het gram-positieve indicator micro-organisme E. faecium

	Varken		Pluimvee	
	N	R (%)	N	R (%)
β -lactamantibiotica				
Amoxicilline/clavulaanzuur	158	0	223	0
Amoxicilline	158	0	223	0
Fluorquinolonen en Quinolonen				
Ciprofloxacin	158	0	223	0
Tetracyclinen				
Doxycycline	158	75	223	76
Macroliden				
Erythromycine	158	57	223	61
Tilmicosine	158	56	223	57
Aminoglycosiden				
Gentamicine (> 500 μ g/ml)	158	0	223	2
Streptomycine (> 2000 μ g/ml)	158	10	223	7