

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering
Aan de staatssecretaris van EL&I en de minister van
VWS**

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 19034
3501 DA Utrecht
www.vwa.nl

T (088) 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/AID1248

Datum
21 November 2011

Advies over toediening van antibiotica in de veehouderij

Om de toename van antibioticumresistentie in de landbouwsector tegen te gaan heeft het ministerie van EL&I een convenant afgesloten met de intensieve veehouderij met de titel "Antibioticaresistentie Dierhouderij". Bovendien zijn er aanvullende maatregelen uitgevaardigd. Sommige van die maatregelen zijn gericht op het voorkómen van verontreiniging van veevoer met lage concentraties antibiotica als gevolg van "versleping". Wanneer restanten gemedicineerd voer terecht komen in volgende charges voer geproduceerd met dezelfde machines, kunnen de lage concentraties antibiotica in dat voer resistentie veroorzaken. De veevoedersector is van mening dat de productie van gemedicineerd voer vanwege deze maatregelen niet langer rendabel is en heeft de productie ervan gestaakt.

Antibiotica worden ook nu al in de meeste gevallen via het drinkwater toegediend. Gemedicineerd voer wordt voornamelijk voor de behandeling van varkens gebruikt. De gevolgen van het wegvallen van gemedicineerd voer als middel om koppels dieren met antibiotica te behandelen zijn niet zonder meer evident en er zijn weinig op metingen gebaseerde gegevens voorhanden om die gevolgen te voorspellen. Voor toediening van antibiotica via gemedicineerd voer zijn alternatieven voorhanden, zoals toediening via drinkwater of door het middel op de veehouderij aan het voer toe te voegen. Eén van die methoden, "topdressing", waarbij antibiotica gebonden aan een drager over het voer worden uitgestrooid, kan ongelijkmatige dosering en daarmee onderdosering tot gevolg hebben. Onderdosering veroorzaakt sterke selectie van resistentie.

Wanneer antibiotica via het drinkwater worden toegediend kunnen onvolkomenheden in de drinkwater installaties tot ontwikkeling van resistentie leiden bij micro-organismen aanwezig in deze installaties. Onjuiste aftelling kan te lage dosering van de dieren veroorzaken en daardoor tot extra resistentieontwikkeling bij micro-organismen aanwezig bij deze dieren leiden. Economisch gezien kunnen de noodzakelijke

investeringen voor verbetering van de drinkwatersystemen problematisch zijn voor veehouders, in het bijzonder voor kleinere bedrijven. De gevolgen voor het milieu van de verschuiving naar toediening van antibiotica via drinkwater zijn lastig te voorspellen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Advies over de toediening van antibiotica in de veehouderij

Datum
22 November 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/

Advies

De risico's van het wegvallen van gemedicineerd voer als toedieningsmiddel voor antibiotica kunnen worden opgevangen wanneer deze worden toegediend met behulp van goed ontworpen en goed onderhouden drinkwater installaties. Het verdient daarom aanbeveling:

- Ervoor zorg te dragen dat drinkwaterinstallaties die door veehouderijen bij toediening van antibiotica gebruikt worden technisch in zodanige staat zijn dat geen onnodige selectie voor resistentie ontstaat.
- Te voorkomen dat antibiotica in het milieu terecht komen wanneer drinkwater wordt gebruikt als vehikel voor toediening van antibiotica.
- Het gebruik van topdressing als toedieningswijze voor antibiotica zo veel mogelijk te beperken.

Onderbouwing

Aanleiding

Het Ministerie van EL&I heeft maatregelen genomen om de verspreiding tegen te gaan van resistentie tegen antibiotica in microorganismen uit de landbouwsector. Met de intensieve veehouderij is een convenant "Antibioticaresistentie Dierhouderij" afgesloten. Eén van de maatregelen is het sterk verminderen van "versleping" van antibiotica. Versleping ontstaat door verontreiniging van partijen diervoeder met antibiotica via apparatuur die eerder is gebruikt voor gemedicineerd voer. Niet alleen een therapeutische concentratie, maar ook blootstelling aan lage concentraties antibiotica kan namelijk selecteren voor resistentie. Het voorkómen van versleping is dermate bewerkelijk en duur dat de diervoeder industrie om die reden de productie van veevoer met antibiotica staakt. De toedieningsmethoden die als vervanging voor gemedicineerd veevoer zullen worden gebruikt kunnen echter ook weer ongewenste gevolgen hebben.

Het Ministerie van EL&I heeft het Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering (BuRO) gevraagd om de risico's te beoordelen die kunnen samenhangen met een verschuiving van toediening via voer naar andere methoden bij de koppelgewijze toediening van antibiotica in veehouderijen. Het ministerie stelt specifiek de volgende vragen:

- 1) *Wat zijn de risico's van andere toedieningswegen van antibiotica in de veehouderij?*
- 2) *Welke wijzigingen in de toedieningswegen zouden de genoemde risico's zoveel mogelijk kunnen beperken bij de huidige stand van zaken in de veehouderij?*

Aanpak

Om deze vragen te kunnen beantwoorden heeft BuRO namens het Ministerie van EL&I de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) opdracht

gegeven een onderzoek uit te voeren naar de gevolgen van het beëindigen van de productie van veevoer met antibiotica. Na ontvangst van het rapport is een plan van aanpak opgesteld in overleg met twee ter zake deskundige collegae van BuRO. Daarbij is geconstateerd dat veel van de voor het schrijven van dit advies gewenste kennis ontbreekt. Vervolgens is op basis van het rapport van de GD nagegaan welk advies gegeven kan worden. De heer Erwin van der Wielen van de firma KEWI services, een expert op het terrein van drinkwater installaties voor veehouderijen, is geraadpleegd over mogelijke problemen bij de distributie van antibiotica via het drinkwater die ontstaan door onvolkomenheden in de installaties. Een concept versie van dit advies is aan peer-review onderworpen, zowel intern door een collega van BuRO als extern door een deskundige van het RIVM.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Advies over de toediening van antibiotica in de veehouderij

Datum
22 November 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/

Manieren van toedienen

Antibiotica kunnen oraal en, per injectie, parenteraal worden toegediend. Parenteraal is doorgaans niet geschikt als toedieningswijze voor koppels dieren omdat deze manier van toedienen te arbeidsintensief is. Voor kleine aantallen dieren en ernstig zieke dieren komt deze wijze van toediening wel in aanmerking. Nadelen voor de dieren van toediening per injectie zijn pijn en stress. Wanneer grotere aantallen dieren behandeld moeten worden kan het gebeuren dat sommige dieren per abuis worden overgeslagen.

Oraal toedienen kan via het voer of via het drinkwater. Toediening via drinkwater geeft in principe de meest gelijkmatige verdeling over de dieren en de minste afwijkingen van de beoogde dosis. Beide methoden worden toegepast, maar in verschillende mate, afhankelijk van het dier. Kippen, bijvoorbeeld, worden vrijwel uitsluitend via het drinkwater gemedicineerd. Omdat er meer witvleeskalveren zijn in Nederland dan rosévleeskalveren, wordt een grotere hoeveelheid antibiotica via kalvermelk verstrekt dan via droogvoer. Bij rosékalveren worden antibiotica in een deel van de gevallen aan het drinkwater toegevoegd en in een ander deel aan het voer. Bij varkens wordt voer veel als vehikel voor antibiotica gebruikt. Daarom heeft het eventueel wegvallen van gemedicineerd voer de grootste consequenties voor de varkenssector.

Gemedicineerd voer wordt gemaakt door een premix door het voer te mengen. Doorgaans wordt 5 tot 10 kg premix toegevoegd aan 1000 kg mengvoeder. Een andere mogelijkheid om antibiotica door het voer te mengen is het op de veehouderij toe te voegen door middel van topdressing, waarbij een antibioticum, gebonden aan een drager, over het voer gestrooid wordt. Bij deze methode is een gelijkmatige verdeling van het antibioticum over de dieren niet gegarandeerd. Een derde mogelijkheid is de droge medicijndosator, een systeem dat automatisch antibiotica of andere medicijnen toevoegt aan het (brei)voer. De mate waarin deze laatste methode gebruikt wordt is niet bekend.

De huidige kwantitatieve verdeling van toediening van antibiotica over de verschillende distributiemethoden is niet bekend. Dat maakt het lastig om de gevolgen van het wegvallen van gemedicineerd voer getalsmatig aan te geven. Eén gevolg dat door de nVWA geconstateerd wordt, is dat

doordat er op het bedrijf zelf gemengd wordt, nu vaak afdelingen behandeld worden, waar vroeger een hele stal behandeld zou zijn. Dit zou gunstig zijn omdat dit de hoeveelheid antibiotica die gebruikt wordt zou beperken. De toekomstige MARAN rapportages over het gebruik van antibiotica zullen moeten uitwijzen of dit inderdaad het geval is.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Advies over de toediening van antibiotica in de veehouderij

Datum
22 November 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/

Risico's

De volgende risico's zouden verbonden kunnen zijn aan de overgang naar toediening van antibiotica aan het drinkwater in plaats van toediening met behulp van gemedicineerd voer:

Milieu

Het is denkbaar dat meer antibiotica via restanten drinkwater of gemorst water in het milieu terecht komen dan gebeurd zou zijn als dezelfde behandeling met behulp van gemedicineerd voer zou hebben plaatsgevonden. Hierover zijn echter geen op metingen gebaseerde gegevens beschikbaar. Het is niet waarschijnlijk dat de uitscheiding van antibiotica en metabolieten daarvan veel zal verschillen afhankelijk van de toedieningswijzen

Diergezondheid

Toediening via het drinkwater lijkt gunstiger dan via gemedicineerd voer, omdat zieke dieren de vochtinname minder reduceren dan de hoeveelheid voer die zij eten. Dit mogelijk voordeel wordt alleen realiteit als de technische voorzieningen een constant niveau van antibiotica in het drinkwater bewerkstelligen.

Antibioticaresistentie

Bij toediening via drinkwater kan door onvolkomenheden in de installaties selectie voor resistentie bij daar aanwezige bacteriën optreden. De keuze van de middelen zou beïnvloed kunnen worden door de gewijzigde toedieningswijze. Een verhoogd gebruik van fluoroquinolonen, die goed in water oplosbaar zijn, zou bijvoorbeeld ongunstig zijn omdat resistentie tegen deze klasse van antibiotica sneller wordt opgebouwd dan tegen andere klassen.

Onjuist en oneigenlijk gebruik

Als de veehouder de dosering van antibiotica via het drinkwater kan beïnvloeden, dan is onjuist gebruik mogelijk, bijvoorbeeld een lagere dosis dan voorgeschreven, of een kortere duur van de therapie. De overgebleven antibiotica kunnen dan later zonder tussenkomst van de dierenarts worden ingezet.

Mogelijke problemen bij toediening via drinkwater

Het rapport van de GD geeft aan dat in het algemeen toediening van antibiotica via het drinkwater te prefereren valt boven toediening via het voer. Toediening via het drinkwater leidt echter alleen tot betere resultaten als de drinkwaterinstallaties aan een aantal technische eisen voldoen. De gevolgen van het wegvallen van de mogelijkheid antibiotica via mengvoeders toe te dienen hangen daarom af van de kwaliteit van de drinkwater installaties.

Onvolkomenheden in de drinkwaterinstallaties kunnen aanzienlijke resistentievorming veroorzaken. De norm voor de microbiologische kwaliteit van drinkwater voor dieren is een totaal kiemgetal van 100.000 kolonievormende eenheden (kve) per ml, tegen 100 per ml voor humane

consumptie. Een microbiologisch gezien matige waterkwaliteit is niet uitzonderlijk voor drinkwater bestemd voor dieren. Deze bacteriën bevinden zich niet alleen in het water, maar kunnen ook biofilms vormen aan de binnenkant van de leidingen. Omdat binnen biofilms een gradiënt kan optreden met een lagere concentratie van het antibioticum aan de kant die tegen de leiding aanligt worden bacteriën daar resistent. Deze resistentie wordt vervolgens overgedragen op andere bacteriën in het drinkwatersysteem die daardoor ook ongevoelig zijn voor therapeutische concentraties.

Medicijnen die aan het drinkwater worden toegevoegd kunnen aan de binnenkant van de leiding een afzetting vormen. Ook kan uitvlokking optreden en niet alle antibiotica zijn stabiel na oplossing in water. In al deze situaties wordt de concentratie van het antibioticum in het drinkwater lager. Daardoor kunnen bacteriën in de drinkwaterleiding resistentie opbouwen en worden de dieren met een lagere dosis dan bedoeld behandeld, met eveneens ontwikkeling van resistentie tot gevolg. Als de doorspoeling onvoldoende is of er dode einden zijn in het leidingsysteem is de kans hierop nog groter. Drinkbakken worden in de praktijk onvoldoende frequent gereinigd en zelden tot nooit ontsmet, waardoor ook daar ontwikkeling van resistente populaties bacteriën kan plaatsvinden.

Een goed ontworpen en goed onderhouden drinkwatersysteem met gecontroleerde doseerpompen en doorzichtige PVC slangen en drinknippels in plaats van waterbakken zou de meeste van bovengenoemde problemen ondervangen. In werkelijkheid voldoen weinig drinkwaterinstallaties aan deze beschrijving. Op dit moment is er geen controle op drinkwatersystemen, omdat controle daarop geen onderdeel uitmaakt van de voedselinformatieketen (VKI). Om de gewenste kwaliteit van de installaties te bereiken, zodat op toediening via drinkwater overgeschakeld kan worden, zouden veehouders gedwongen kunnen worden bepaalde investeringen te doen die zij vanwege bedrijfseconomische redenen liever achterwege zouden laten. In het bijzonder voor kleinere bedrijven zouden dergelijke investeringen bezwaarlijk kunnen zijn. Wellicht biedt overleg met zowel de veehouderijsector als hun afnemers mogelijkheden voor de overheid om zonder extra regelgeving verbeteringen ingevoerd te krijgen.

Alternatieven voor gemedicineerd voer

Voor vrijwel alle geregistreerde premixen zijn alternatieven beschikbaar voor dezelfde indicaties voor orale toediening. In een aantal gevallen kan dat alleen door medicatie van het drinkwater, omdat premix de enige geregistreerde vorm van voedermedicatie is. Valnemuline mag als enige actieve stof alleen via premix worden toegediend. Het is echter ook mogelijk dat voor een bepaalde diagnose een ander antibioticum, of een andere combinatie van antibiotica, kan worden toegepast. Niet alle antibiotica zijn stabiel in waterige oplossing. In het geval van antibiotica die relatief snel vervallen in water of breivoer, zoals tetracycline, zal hiermee terdege rekening gehouden moeten worden en zal een toedieningswijze gekozen moeten worden waarbij een kort tijdsverloop tussen het maken van de oplossing en de consumptie door het dier

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Advies over de toediening van antibiotica in de veehouderij

Datum
22 November 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/

gewaarborgd wordt. Zoals bovenvermeld stelt dit weer eisen aan het ontwerp van de drinkwater installaties.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Het stopzetten van de productie van gemedicineerd voer zal voor pluimveehouderijen weinig gevolgen hebben omdat de toediening van antibiotica aan pluimvee via drinkwater al een gangbare methode is. Varkenshouderijen hebben de keuze tussen medicatie via drinkwater of toch door het in het voer te mengen. De meest voor de hand liggende methode om op de veehouderij antibiotica aan het voer toe te voegen, topdressing, is arbeidsintensief en de verdeling van de antibiotica over het voer is niet gelijkmatig. Doordat de verdeling ongelijkmatig is, is de kans op onderdosering en daarmee ontwikkeling van resistentie aanzienlijk. De invloed van nieuwe ontwikkelingen, zoals het "fijndoseertoestel", waarmee een premix met antibiotica tijdens het afleveren van voer op de veehouderij er doorheen gemengd kan worden, valt met de op dit moment beschikbare gegevens niet te voorspellen.

Advies over de toediening van antibiotica in de veehouderij

Datum
22 November 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/

De mogelijkheid kan niet worden uitgesloten dat buitenlandse producenten het vacuüm gaan opvullen dat ontstaat wanneer in Nederland geen gemedicineerd voer geproduceerd wordt. In het bijzonder in de grensgebieden zou dit economisch interessant kunnen zijn voor de veehouder. Zolang het geïmporteerde voer aan dezelfde eisen voldoet als die waar het in Nederland gemaakte voer aan voldeed, zijn er geen bijkomende risico's te verwachten.

Kans dat antibiotica in het milieu geraken

Het risico dat antibiotica vanuit de veehouderij in het milieu terecht komen hangt af van verschillende factoren. De toepassingswijze is slechts één daarvan. Er is geen op meetgegevens gebaseerde informatie beschikbaar om de gevolgen voor het milieu van de verschillende toepassingswijzen met elkaar te vergelijken. Zowel water met antibiotica dat niet opgedronken is, als niet geconsumeerd veevoer kunnen in het milieu terecht komen. Er zijn echter geen gegevens die een vergelijking mogelijk maken tussen de rechtstreekse last voor het milieu van de verschillende toedieningswijzen. De gegevens ontbreken eveneens om een vergelijking te maken tussen de hoeveelheid antibiotica die op deze manier onbedoeld in het milieu komt en de last van antibiotica die via afgevoerde mest en urine van behandelde dieren in de omgeving of in oppervlaktewater belanden.

Oneigenlijk gebruik

Het is niet duidelijk welke wijze van toediening (via voer of via drinkwater) een groter risico voor oneigenlijk gebruik met zich meebrengt. Premix met antibiotica kan opzij gelegd worden door een veehouder wanneer hij de behandeling vroegtijdig wil stopzetten en deze kan later gebruikt worden voor andere doeleinden dan de oorspronkelijke indicatie. Wanneer de veehouder een grote verpakking van antibiotica krijgt om door het water te mengen, bestaat een vergelijkbare mogelijkheid tot oneigenlijk gebruik.

Antwoorden op de vragen van het Ministerie van EL&I

Wat zijn de risico's van andere toedieningwegen van antibiotica in de veehouderij?

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag met zekerheid te beantwoorden. Uit de wel beschikbare informatie blijkt dat er een aantal risico's verbonden zijn aan het van de markt verdwijnen van gemedicineerd voer. Onvolkomenheden in de drinkwatersystemen kunnen leiden tot onderdosering en tot resistentievorming in de leidingen zelf. Het gebruik van topdressing heeft ongelijkmatige dosering tot gevolg en zal in het geval van onderdosering meer ontwikkeling van resistentie tot gevolg hebben. De effecten voor het milieu en de gevolgen voor naleving van de wet- en regelgeving zijn moeilijk te voorspellen.

Welke wijzigingen in de toedieningwegen zouden de genoemde risico's zoveel mogelijk kunnen beperken bij de huidige stand van zaken in de veehouderij?

Goede doseringssystemen in drinkwaterinstallaties die mede met het doel van toediening van medicijnen via het water zijn ontworpen kunnen veel van de risico's sterk reduceren. Op dit moment valt niet te overzien of er meer antibiotica in het milieu terecht zullen komen wanneer de productie van gemedicineerd voer in Nederland gestopt wordt. Mogelijk zullen vaker alleen afdelingen in plaats van gehele stallen behandeld worden als drinkwater gebruikt wordt om de antibiotica toe te dienen en niet het voer. Als dit inderdaad gebeurt zou dit de totale hoeveelheid in de veehouderij gebruikte antibiotica kunnen verminderen.

Hoogachtend,

Prof. dr. E.G. Schouten
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bijlage: Rapport van Gezondheidsdienst voor Dieren
Orale toediening van antibiotica: Gevolgen van het afschaffen van voer gemedicineerd met antibiotica

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Advies over de toediening van antibiotica in de veehouderij

Datum
22 November 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/