



Colistinegebruik in de veehouderij

Onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op varkens (en leghennen)

Lysanne van Bijnen-Hendrikx, Jobke van Hout, Janneke Schreuder, Jeanine Wiegel

Openbaar
Rapport 1424



WAGENINGEN
UNIVERSITY & RESEARCH

Colistinegebruik in de veehouderij

Onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op varkens (en leghennen)

Lysanne van Bijnen-Hendrikx¹, Jobke van Hout², Janneke Schreuder¹, Jeanine Wiegel³

¹ Wageningen Livestock Research – Animal Health & Welfare

² Royal GD – Sector Varken en ³ Sector Pluimvee

Dit onderzoek is uitgevoerd door Wageningen Livestock Research in samenwerking met Royal GD en gesubsidieerd door het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, in het kader van het Beleidsondersteunend onderzoek thema 'Antibiotica reductie' (projectnummer BO-43-111-013).

Wageningen Livestock Research
Wageningen, juni 2023

Rapport 1424

van Bijnen-Hendriks L., J. van Hout, J. Schreuder, J. Wiegel 2022. *Colistinegebruik in de veehouderij – onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op varkens (en leghennen); Colistinegebruik in de varkenshouderij*. Wageningen Livestock Research, Openbaar Rapport 1424.

Samenvatting NL Dit onderzoek was erop gericht nader te onderzoeken waarom het colistinegebruik in de laatste jaren sinds 2017 in de varkens(- en pluimvee)sector is gestegen, en welke stappen kunnen worden gezet om tot een verlaging van het colistinegebruik in de betreffende sectoren te komen. Colistine wordt door de WHO gezien als highly prioritized critically important antibioticum voor de humane geneeskunde, waardoor het gebruik van colistine in de diergeneeskunde onder druk staat. Om het colistinegebruik nader te onderzoeken is er o.a. gebruik gemaakt van veterinaire Antimicrobial Stewardship teams (A-teams), bestaande uit in totaal acht varkensdierenartsen, en een deskstudie. In Nederland vindt het hoogste colistinegebruik plaats bij gespeende biggen, waarbij de belangrijkste oorzaak 'speendiarree' is. Uit het onderzoek zijn geen duidelijke oorzaken aan te wijzen voor de geleidelijke toename van het colistinegebruik na 2017. De A-team deelnemers spraken wel het vermoeden uit dat er een samenhang is met het verbod op zinkoxide en een mismatch in voermanagement. De A-team deelnemers noemden het invullen van de randvoorwaarden voor een goed speenproces en een optimaal voermanagement als basis voor een gezonde speenbig. Naast deze randvoorwaarden werden er door de dierenartsen twee factoren geïdentificeerd die belangrijk zijn voor het voorkomen van speendiarree: speenleeftijd/ -management en voermanagement. Hoewel de A-teams niet expliciet hebben geleid tot een vermindering van het colistinegebruik (voornamelijk omdat de deelnemende dierenartsen al laagvoorschrijvers waren), kwam unaniem naar voren dat het A-team wordt ervaren als een waardevolle vorm van intervisie waar met collega's van andere praktijken gesproken wordt over het antibioticumvoorschrijfgedrag.

Summary UK The aim of this study was to indicate why the use of colistin has increased in the pig (and poultry) sector over the last few years (since 2017), and what steps can be taken to reduce the use of colistin in the relevant sectors. Colistin is regarded by the WHO as a highly prioritized critically important antibiotic for human medicine. As a result, the use of colistin in veterinary medicine has been under pressure in the pig (and poultry) sector. In order to study the use of colistin, two Veterinary Antimicrobial Stewardship teams (A-teams) were formed, consisting of a total of eight pig veterinarians. In the Netherlands, the highest colistin use occurs in weaned piglets, the main cause of which is 'postweaning diarrhoea'. The study did not identify any clear causes for the gradual increase of colistin use after 2017, but the A-team participants suggested there could be a connection with the ban on zinc oxide and a mismatch in feeding management. The A-team participants suggested necessary preconditions for a good weaning process and optimal feed management to ensure the health of newly weaned piglets. In addition to these preconditions, the veterinarians identified two factors that are important for the prevention of postweaning diarrhoea: weaning age/management and feeding management. Although the use of A-teams has not explicitly led to a reduction in colistin use (mainly because the participating veterinarians were already low prescribers), the participants indicated that the A-team is a valuable form of peer group reflection where colleagues from other practices can talk about antibiotic prescribing behavior.

Dit rapport is gratis te downloaden op <https://doi.org/10.18174/631183> of op www.wur.nl/livestock-research (onder Wageningen Livestock Research publicaties).



Dit werk valt onder een Creative Commons Naamsvermelding-Niet Commercieel 4.0 Internationaal-licentie.

© Wageningen Livestock Research, onderdeel van Stichting Wageningen Research, 2023

De gebruiker mag het werk kopiëren, verspreiden en doorgeven en afgeleide werken maken. Materiaal van derden waarvan in het werk gebruik is gemaakt en waarop intellectuele eigendomsrechten berusten, mogen niet zonder voorafgaande toestemming van derden gebruikt worden. De gebruiker dient bij het werk de door de maker of de licentiegever aangegeven naam te vermelden, maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat zij daarmee instemmen met het werk van de gebruiker of het gebruik van het werk. De gebruiker mag het werk niet voor commerciële doeleinden gebruiken.

Wageningen Livestock Research aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele schade voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten van dit onderzoek of de toepassing van de adviezen.

Wageningen Livestock Research is NEN-EN-ISO 9001:2015 gecertificeerd.

Op al onze onderzoeksopdrachten zijn de Algemene Voorwaarden van de Animal Sciences Group van toepassing. Deze zijn gedeponeerd bij de Arrondissementsrechtbank Zwolle.

Openbaar Wageningen Livestock Research Rapport 1424

Inhoud

Woord vooraf	5
Samenvatting	7
1 Aanleiding en doelstelling	11
1.1 Doelstelling	12
2 Materiaal en Methode	13
2.1 Deskstudie	13
2.2 A-teams	13
2.2.1 Bemensing veterinaire A-teams	14
2.2.2 A-team bijeenkomsten	14
2.3 Rapportage	17
3 Omvang en aard colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij	18
3.1 Landelijke omvang en verloop colistinegebruik -SDa gegevens	18
3.1.1 Colistinegebruik in de varkenssector in Nederland	18
3.1.2 Colistinegebruik naar diercategorie	19
3.1.3 Colistinegebruik op speenbiggenbedrijven	20
3.1.4 Bedrijfs grootte en bedrijfssamenstelling	22
3.2 Gegevens A-teams – eerste bijeenkomst	24
3.3 Conclusie en aanbeveling	24
4 Redenen/oorzaken voor (toegenomen) gebruik van colistine in de Nederlandse varkenshouderij	26
4.1 Resultaten data quickscan	26
4.2 Bevindingen A-teams – eerste bijeenkomst	27
4.2.1 Reden voor (veranderde) inzet van colistine	27
4.2.2 Kennis-houding-gedrag factoren	31
4.3 Conclusies en aanbevelingen	32
5 Praktische handelingsperspectieven om colistinegebruik te reduceren	33
5.1 Resistentie	33
5.2 Handelingsperspectieven beschreven in de literatuur	33
5.2.1 Preventie speendiarree en oedeemziekte	34
5.2.2 Preventie kraamdiarree	37
5.3 Bevindingen A-teams – tweede bijeenkomst	38
5.4 Conclusie	45
6 Eind evaluatie & aanbevelingen vanuit A-teams	47
6.1 Evaluatie van het A-team	47
6.2 Evaluatie van colistinevoorschrijfgedrag A-teams	48
6.3 Aanbevelingen vanuit de A-teams	48
7 Conclusies en aanbevelingen vanuit het onderzoekteam	50
7.1 Conclusie over de A-teams	50
7.2 Aanbevelingen over de A-teams	51
7.3 Conclusies uit het onderzoek	51
7.3.1 Wat is de omvang en aard van het colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij?	51

7.3.2	Wat zijn de oorzaken/redenen voor het (toegenomen) gebruik van colistine binnen de varkenshouderij in de afgelopen jaren?	52
7.3.3	Op welke wijze is het colistinegebruik verantwoord te verminderen, zonder negatieve gevolgen voor diergezondheid, dierenwelzijn en volksgezondheid binnen huidige houderijsystemen?	52
7.3.4	Kunnen veterinaire A-teams een bijdrage leveren aan het verminderen en verfijnen van het colistinegebruik?	53
7.4	Aanbevelingen vanuit het onderzoek	53
8	Rapportage Colistinegebruik in de pluimveesector	54
	Colistinegebruik in de veehouderij – onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op leghennen	54
	Bijlage 1 NL BO Research 2021	70
9	Referenties	71
Bijlage 1	Werkbeschrijving Antimicrobial Stewardship teams van, voor en door varkenspractici	73
Bijlage 2	– Enquête ‘nulmeting’	76
Bijlage 3	– Eind enquête	77
Bijlage 4	– Antibioticumgebruiksgegevens A-team deelnemers	81
Bijlage 5	– Overzicht vaccins ter preventie van <i>E. coli</i> en/of <i>Clostridium</i>	84

Woord vooraf

In deze rapportage wordt in het kader van het project '(BO-43-111-013): *Colistinegebruik in de veehouderij – onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op varkens (en leghennen)*' een verdiepende beschrijving van het colistinegebruik gegeven en wordt ingegaan op praktische handelingsalternatieven om de inzet van colistine te reduceren. Hierbij is gebruik gemaakt van informatie uit de wetenschappelijke literatuur, rapportages, informatie van de SDa en de bevindingen uit de A-team bijeenkomsten. In hoofdstuk 1 tot en met 7 zijn de materiaal en methoden, resultaten en aanbevelingen met de focus op varkens beschreven; in hoofdstuk 8 is het resultaat voor de leghennen beschreven. Na de geraadpleegde bronnen (hoofdstuk 9), zijn de relevante bijlagen weergegeven (hoofdstuk 10).



Samenvatting

Het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit heeft opdracht gegeven aan Wageningen Livestock Research om onderzoek uit te voeren naar (1) achterliggende redenen van de toename in het colistinegebruik in de varkenshouderij en leghennensector en (2) mogelijkheden om dit gebruik te verminderen.

Het antibioticumgebruik in de veehouderij is in de afgelopen jaren met ca. 70% afgenomen. Daarbij is het gebruik van derde keuze middelen tot een minimum gereduceerd. Het gebruik van colistine (of Polymyxine E) is in de periode 2009-2017 met 80% afgenomen, echter in de laatste jaren wordt weer een toename gezien. Ten opzichte van 2017, was het colistinegebruik in 2019 met 62,1% toegenomen. Het grootste aandeel van deze toename is toe te wijzen aan de varkenssector. Colistine valt conform de WVAB-richtlijn voor veterinair gebruik in de categorie tweede keuze middelen; in de EMA/AMEG indeling wordt colistine in de 'B' categorie ingedeeld (dezelfde classificatie als de derde keuze middelen (EMA 2019)). Vanaf 2015/2016 is op basis van een EMA advies aan alle bijsluiters van colistine monopreparaten het advies 'Indien mogelijk dient colistine alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstests' toegevoegd (EMA: Annex I from Article 35). Colistine wordt door de WHO gezien als 'Highly Prioritized Critically Important Antimicrobial' voor de humane gezondheidszorg. Door de huidige EMA/AMEG en WHO classificatie van colistine en de waargenomen toename in het gebruik, staat het toepassen van colistine in de diergeneeskunde onder druk ondanks het feit dat het colistinegebruik in de Nederlandse veehouderij onder de EMA-benchmarkwaarde van 1 mg colistine/PCU ligt (EMA 2016). Dit onderzoek was erop gericht te onderzoeken waarom het colistinegebruik in de laatste jaren is gestegen, en welke stappen kunnen worden gezet om tot een verlaging van het colistinegebruik in de betreffende sectoren (varkens en pluimvee) te komen. Hiervoor is o.a. gebruik gemaakt van veterinaire Antimicrobial Stewardship teams (A-teams); Antimicrobial Stewardship teams worden al veelvuldig binnen de humane gezondheidszorg ingezet voor het bevorderen van prudent en rationeel gebruik van antibiotica. Tevens is er nader onderzocht of er in het buitenland ontwikkelingen in het colistinegebruik en de aanpak met handelingsalternatieven zijn waar de Nederlandse pluimvee- en specifiek de leghennensector leerpunten uit kan halen. De inventarisatie is gedaan middels een deskstudie, directe benadering van experts en een enquête uitgezet door FVE.

Methodiek

Dit onderzoek betrof zowel de varkens- als de pluimveesector; het onderzoek in de pluimveesector is apart beschreven in hoofdstuk 8. Tenzij expliciet vermeld, heeft de navolgende tekst betrekking op het varken.

Het varkensonderzoek bestond uit twee onderdelen. Het eerste onderdeel was een deskstudie waarbij rapporten van de SDA en de wetenschappelijke literatuur (inclusief gegevens van de landelijke varkensgezondheidsmonitoring) zijn geëvalueerd met betrekking tot (redenen voor) colistinegebruik. Het tweede onderdeel betrof het oprichten en uitrollen van twee veterinaire A-teams met 4 à 5 deelnemers per A-team. De A-teams bestonden uit varkensdierenartsen die allen tenminste sinds 2019 in de praktijk werkzaam waren.

Beide A-teams kwamen in 2022 driemaal bijeen om verschillende vraagstellingen te bediscussiëren. De bijeenkomsten waren opgezet als een vorm van intervisie, waarbij de onderzoekers de rol hadden van intervisiebegeleider en met de deelnemers een open gesprek voerden over de verschillende vraagstellingen. Iedere bijeenkomst had een specifiek doel. De eerste bijeenkomst was gericht op het verkrijgen van inzicht in het colistinegebruik en de redenen voor toename van het colistinegebruik. In de tweede bijeenkomst lag de nadruk op het bespreken van handelingsalternatieven om het colistinegebruik te verlagen of te voorkómen.

De derde bijeenkomst was een verdiepende bijeenkomst waarbij met experts op het gebied van voeding, de mogelijke rol en beïnvloeding van het microbioom van het maag-darmstelsel ten gunste van het verminderen van het colistinegebruik besproken en bediscussieerd werd.

De deelnemers leverden, waar nodig, voorafgaand aan de bijeenkomsten extra gegevens, o.a. over de inzet van colistine bij hun varkensbedrijven. Per A-team bijeenkomst werd een samenvatting geschreven van de belangrijkste bevindingen. Deze samenvattingen zijn in deze rapportage gecombineerd met de bevindingen uit de deskstudie.

Resultaten

Landelijk gezien vind het hoogste colistinegebruik plaats bij de gespeende biggen, met name op gespecialiseerde speenbiggenbedrijven, waarbij de belangrijkste oorzaak 'speendiarree' is. Het hoge colistinegebruik wordt vaker gevonden op bedrijven met een hoog overall antibioticumgebruik dan op bedrijven met een laag gebruik.

Hoewel er veel minder colistine bij de zuigende biggen ingezet wordt, wezen de deelnemers van de A-teams erop dat zij vrezen voor grote welzijnsproblemen bij deze diercategorie wanneer inzet van colistine niet meer (of zeer moeilijk) mogelijk is: neonatale diarree komt regelmatig voor en kenmerkt zich door een snel verlopend ziektebeeld met hoog risico op veel uitval. Dit vraagt om een behandeling die snel goed effect heeft zoals de A-team deelnemers met colistine ervaren, en geeft geen ruimte om eerst andere antibiotica in te zetten die volgens de A-team deelnemers minder effectief zouden zijn. Het colistinevoorschrijfgedrag van nagenoeg alle A-team deelnemers karakteriseerde zich als 'laag', wat de deelnemers bij toezegging om deel te nemen niet allemaal per se zo ingeschat hadden.

Er zijn uit de verschillende geraadpleegde bronnen geen duidelijke oorzaken aan te wijzen voor de geleidelijke toename van het colistinegebruik na 2017. De A-team deelnemers spreken het vermoeden uit dat er een samenhang is met het verbod op zinkoxide en een mismatch in voermanagement. De belangrijkste handelingsperspectieven om het colistinegebruik in met name gespeende biggen te verminderen waren, naar mening van de A-team deelnemers, het invullen van de randvoorwaarden voor een goed speenproces en een optimaal voermanagement. Daarnaast werden er door de dierenartsen twee factoren geïdentificeerd die in hoge mate invloed hebben op het voorkomen van speendiarree: speenleeftijd en management rondom het spenen en het voermanagement. Vooral de voersamenstelling werd door de deelnemers gezien als een 'black box', waardoor geadviseerd werd om de dialoog tussen dierenarts en veevoerbranche te optimaliseren om zo tot concrete acties en oplossingen te komen teneinde de zorg voor gezondheid en welzijn van de varkens verder te optimaliseren. Beïnvloeding van het microbioom als mogelijke 'tool' ter preventie van colistine inzet werd uitgebreid bediscussieerd maar wordt op dit moment door experts en A-team leden als te complex gezien om praktische interventies op het bedrijf mogelijk te maken, maar is wellicht een interessant onderwerp voor verder onderzoek.

Het colistinegebruik binnen de pluimveesector wordt nader gespecificeerd per land in het ESVAC rapport (EMA, 2022) over de verkoop van veterinaire antibiotica in Europese landen. Een aantal landen presenteert meer details in aanvullende rapportages. Deze gegevens aangevuld met de informatie van experts en de enquête laten zien dat bij pluimvee infecties met *E. coli* de voornaamste reden zijn om een behandeling met colistine in te stellen. De effectiviteit van behandelingen blijkt vaak tegen te vallen (AVINED en VMP, 2021). Er zijn maar weinig antibiotische middelen beschikbaar voor behandelingen van *E. coli* infecties bij leghennen. Via de cascaderегeling (EU, 2018) wordt onder andere colistine ingezet. Men focust zich met name op alternatieve behandelingen en preventieve maatregelen ter voorkoming van *E. coli* infecties. Specifiek voor leghennen worden vaccinaties regelmatig genoemd als preventieve optie. Uit de enquêtes blijken maatregelen gerelateerd aan de inzet van colistine effectief te zijn om tot een verlaging van het gebruik te komen. De genoemde maatregelen zijn divers, variërend van een sterkere doorweging van colistine bij de beoordeling van het antibioticumgebruik van een bedrijf tot een (vrijwillig) verbod op het gebruik van colistine.

Conclusies en aanbevelingen

Om speendiarree te voorkomen in de varkenshouderij – en daarmee de inzet van colistine te verminderen –, moeten de zogenoemde randvoorwaarden (voor een gezonde speenbig) op orde zijn, zoals hygiëne, klimaat, biestmanagement en watermanagement. Hierbij de kanttekening dat een enkele maatregel of randvoorwaarde niet 'de' oplossing is, het gaat juist om de opvolging en samenhang van de verschillende maatregelen en voorwaarden. Naast deze randvoorwaarden werd vooral het voermanagement door alle dierenartsen gezien als een kritiek punt in het voorkomen van speendiarree en als gevolg daarvan colistinegebruik. In dit opzicht zou de samenwerking in de driehoek dierenarts – varkenshouder – voervoorlichter optimaler benut kunnen en moeten worden. Een goede dialoog tussen dierenarts en voervoorlichter is daarbij essentieel. Voeding kan een goede aanpak ondersteunen, maar is geen wondermiddel om te compenseren voor niet-optimale factoren in management en/of diergeneeskundige begeleiding.

Door het koppelen van colistine-gebruikgegevens met meer aanvullende bedrijfsgegevens zoals speenleeftijd, bedrijfsgrootte, bedrijfssysteem (week- of meerwekensysteem) en ras/genetische achtergrond, kunnen 'risico' bedrijven mogelijk beter te identificeren zijn. Deze kennis in combinatie met een open communicatie tussen varkenshouders onderling en in combinatie met dierenartsen over het gebruik van colistine en de bijbehorende kennis (zoals de status van colistine en waarom het gebruik van dit middel beperkt dient te worden) zouden bij kunnen dragen aan een breder draagvlak om minder colistine in te zetten. Het inzichtelijk maken van het antibioticumgebruik is in het antibioticumreductie beleid van de afgelopen jaren een heel belangrijk middel gebleken om tot reductie te komen en werd ook door de A-team deelnemers als waardevol gezien. Om dit op diergeneeskundig vlak verder te vergroten wordt er aanbevolen om binnen de bestaande registratiesystemen, meer opties voor het visualiseren van gebruik per dierenarts over zijn/haar bedrijven heen (type antibioticum, verloop in de tijd etc.) mogelijk te maken.

De deelnemende dierenartsen benadrukken het belang om colistine – als snel werkend, effectief antibioticum bij geboortediarree – beschikbaar te houden, om zo welzijnsproblemen te voorkomen bij de zuigende biggen. Naast het bestaande Formularium Varken is door de A-teamleden aangegeven dat een duidelijk kader waarbinnen colistine wel ingezet mag worden essentieel is. Het is belangrijk dat binnen dit kader het welzijn van de zuigende en gespeende biggen de aandacht heeft en dat er een duidelijke onderbouwing/aandacht is voor de inzet van andere antibiotica dan colistine ter behandeling van door *E. coli* veroorzaakte diarree.

Uit de eindenquête blijkt dat de deelnemende dierenartsen de Antimicrobial Stewardship teams zagen als een geschikte vorm van intervisie om een bijdrage te leveren aan het verminderen en verfijnen van het colistinegebruik, en om het prudent, rationeel gebruik van colistine te bediscussiëren en concretiseren teneinde het voorschrijfgedrag van colistine te optimaliseren. Daarnaast werden de A-teams ervaren als een veilige omgeving waar open en eerlijk over het colistinevoorschrijfgedrag gesproken kon worden met collega's van andere praktijken.

Hoewel de A-teams niet expliciet hebben geleid tot een vermindering van het colistinegebruik (voornamelijk omdat de deelnemende dierenartsen al laagvoorschrijvers waren), hebben deze volgens de eindenquête wel bijgedragen een meer inzicht en bewustwording over het eigen colistinevoorschrijfgedrag. Uit de eindenquête kwam unaniem naar voren dat het A-team wordt ervaren als een waardevolle vorm van intervisie waar met collega's van andere praktijken gesproken wordt over het antibioticumvoorschrijfgedrag. Uit de eindenquête kwam ook naar voren dat er in wisselende mate over het voorschrijfgedrag of praktijkbeleid (m.b.t. colistine) gesproken werd met collega's binnen de eigen praktijk naar aanleiding van de A-teambijeenkomsten. Het discussiëren onder leiding van een externe discussieleider over colistinegebruik binnen eigen praktijken (in plaats van over andere praktijken zoals in dit project) zou de mogelijkheid kunnen bieden om binnen praktijken op colistine voorschrijfgedrag te reflecteren, waarbij bijvoorbeeld aanvullende bedrijfsgezondheidsplannen en uitgevoerde zelfevaluaties meegenomen kunnen worden voor inhoudelijke bespreking. Het wordt aanbevolen om de A-team structuur verder uit te rollen over praktijken voor wat betreft antibioticumgebruiks/voorschrijfgedragdiscussies.

Het colistinegebruik in de Nederlandse leghennensector is na een stijging in de periode 2016-2019, in 2020 en 2021 en 2022 fors gedaald (AVINED, 2023). Aanbevolen wordt, voor verdere verlaging van het colistinegebruik, te focussen op onderzoek naar risicofactoren voor *E. coli* uitbraken en effectiviteit van alternatieven en vaccins voor *E. coli* problemen bij leghennen. De pluimveesector en -dierenartsen hebben de afgelopen jaren ingezet op onderzoek en bewustwording omtrent het gebruik van colistine. Uit dit onderzoek bleek dat de effectiviteit van behandelingen met colistine geregeld te wensen over liet. Met behulp van bewustwording, aangepaste verbeterplannen, aanpassingen aan de benchmarkrapporten en een aangepast formularium is het gebruik van colistine fors gedaald in de legsector. Gezien de dalende trend is het wenselijk om het colistine gebruik onder de aandacht van zowel veehouders als dierenartsen te blijven houden.

1 Aanleiding en doelstelling

Het gebruik van colistine (polymyxine E) is in de periode 2009-2017 in Nederland met 80% afgenomen. In de daaropvolgende jaren werd echter weer een toename gezien: het colistingebruik was in 2019 met 16,5% gestegen ten opzichte van 2018 en met 47,0% ten opzichte van 2017 (SDa 2019). Ook in 2020 kent het totale gebruik van colistine een toename van 96 kg (7.3% meer dan in 2019) wat op een totale stijging van 62,1% (ten opzichte van 2017) komt; deze toename in 2020 is bijna volledig aan de varkenssector toe te schrijven (SDa 2020).

Colistine wordt voor veterinaire gebruik conform de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB) - richtlijn van de KNMvD aangemerkt als tweede keuze antibioticum, waarbij het als 'laagste prioriteit' binnen de tweede keuze antibiotica benoemd wordt; in de EMA/AMEG indeling wordt colistine in de 'B' categorie ingedeeld (dezelfde classificatie als de derde keuze middelen (EMA 2019)). Vanaf 2015/2016 is op basis van een EMA advies aan alle bijsluiters van colistine monopreparaten het advies 'Indien mogelijk dient colistine alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstests' toegevoegd (EMA: Annex I from Article 35).

Het aantonen van het *mcr* gen in 2015 (RIVM-briefrapport 2021, Liu et al. 2016 heeft het aannemelijk gemaakt dat niet alleen verticale transmissie van colistineresistentie mogelijk is (zoals tot die tijd als enige optie aangenomen werd) maar ook horizontale transmissie. Dit heeft er mede toe geleid dat de WHO en de EU colistine als een last-resort antibioticum (de zogenaamde Highly Prioritized Critically Important Antimicrobials) voor de humane gezondheidszorg zijn gaan beschouwen (WHO 2016). Door de huidige EMA/AMEG en WHO classificatie van colistine en de waargenomen toename in het gebruik, staat het gebruik van colistine in de diergeneeskunde in Nederland (en in Europa) onder druk, ongeacht het lage colistinegebruik (onder de EMA-benchmarkwaarde van 1 mg colistine/PCU (EMA 2016)) en de zeer lage colistineresistentie percentages (in zowel ziekteverwekkende *E. coli*'s als commensale *E. coli*'s (en *Salmonella Typhimurium*) afkomstig van varkens en pluimvee (RIVM-briefrapport 2021, MARAN 2018, GD monitoring 2021)) in Nederland.

De toename in het colistinegebruik in de Nederlandse veehouderij en de classificering van colistine als 'van groot belang voor de humane gezondheidszorg', hebben er toe geleid dat begin 2021 dit onderzoek, gericht op reductiemogelijkheden voor het colistinegebruik in de veehouderij in Nederland (met focus op varkens), opgestart is. Bij de start (in 2021) werd het belang van dit onderzoek nogmaals bevestigd door de bovengenoemde, verdere toename van het colistinegebruik in 2020.

Centraal in dit onderzoek staan (1) het identificeren van de redenen voor de stijging in het colistinegebruik in de afgelopen twee jaar en (2) het onderzoeken van de reductiemogelijkheden voor het gebruik van colistine in de varkens(- en pluimveehouderij) in Nederland. Om dit op een semi-gestructureerde manier te onderzoeken is gewerkt met veterinaire Antimicrobial Stewardship teams (A-teams). Antimicrobial Stewardship betreft het prudent, rationeel gebruik van antibiotica waarbij aan de ene kant effectieve, correcte behandeling van een ziekte mogelijk wordt gemaakt en waarbij aan de andere kant zodanig gewerkt wordt dat de effectiviteit van antimicrobiële middelen gehandhaafd blijft. A-teams zijn voor het waarborgen van humane gezondheidszorg al veelvuldig in gebruik, maar in de veehouderij wordt deze opzet nog maar zeer beperkt toegepast.

1.1 Doelstelling

De doelstelling van dit onderzoek was het identificeren van redenen voor toegenomen colistinegebruik en het onderzoeken van mogelijkheden om het colistinegebruik te reduceren in de varkenshouderij. Hiertoe zijn de volgende onderzoeksvragen in deze rapportage uitgewerkt:

1. Wat is de omvang en aard van het colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij?
2. Wat zijn de oorzaken/redenen voor het (toegenomen) gebruik van colistine binnen de varkenshouderij in de afgelopen jaren?
3. Op welke wijze kan het colistinegebruik verantwoord worden verminderd, zonder negatieve gevolgen voor diergezondheid, dierenwelzijn en volksgezondheid?
4. Kunnen veterinaire A-teams een bijdrage leveren aan het verminderen en verfijnen van het colistinegebruik?

Vertegenwoordigers van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD), het Collectief Praktiserende Dierenartsen (CPD), de Universiteit Utrecht (VMDC), de Producentenorganisatie Varkenshouderij (POV) en AVINED hadden naast het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit zitting in de stuurgroep, die het onderzoeksteam heeft begeleid tijdens de uitvoer van het onderzoek.

2 Materiaal en Methode

Dit onderzoek bestond uit twee onderdelen, te weten een verdiepende deskstudie en een praktische fase waarin met A-teams is gewerkt. De werkwijze voor beide onderdelen wordt hieronder besproken.

2.1 Deskstudie

De deskstudie bestond uit een 'data wrap-up', waarin het colistinegebruik in de varkenshouderij over de afgelopen jaren beschreven werd, op basis van de beschikbare data van de SDa, een aanvullende notitie van de SDa 'Analyse van het colistinegebruik bij varkens' en een 'quickscan' van de literatuur (inclusief gegevens van de landelijke varkensgezondheidsmonitoring). Met de quickscan is informatie uit de landelijke diergezondheidsmonitor en recente publicaties over belangrijkste indicaties/redenen voor inzet van colistine en de beschikbaarheid van effectieve alternatieven geëvalueerd.

De resultaten uit de deskstudie zijn door de onderzoekers geïntegreerd met de door de dierenartsen verstrekte gegevens en de uitkomsten van de A-team bijeenkomsten; het geheel is weergegeven in de hierna volgende hoofdstukken van dit rapport.

2.2 A-teams

Voor dit onderzoek zijn twee veterinaire A-teams opgezet die gedurende het onderzoek driemaal bijeengekomen zijn. Om de werkwijze van de A-teams enigszins te borgen, is er een werkbeschrijving voor de A-teams opgesteld, binnen het kader 'reductie colistinegebruik' (zie bijlage 1).

De veterinaire A-teams bestonden uit een vaste 'kern' van varkensdierenartsen, begeleid door twee onderzoekers uit het onderzoeksteam. De onderzoekers hadden hierbij de rol van 'intervisiebegeleider' en borgden dat er in een zo open en vertrouwd mogelijke sfeer gediscussieerd werd over de relevante vraagstellingen, zodat er gereflecteerd kon worden op het eigen voorschrijfgedrag en dat een ieder actief aan de discussie deelnam. Tijdens de derde bijeenkomst was er naast de vaste 'kern' een 'satelliet'-team actief, waarin, afgestemd op de specifieke vraagstelling, verschillende humane, veterinaire en zoötechnische expertises vertegenwoordigd konden zijn die de vaste kern van het A-team op afroep ondersteunden. Zo werd een structuur gecreëerd waarin verschillende relevante kennisgebieden samenkwamen, en waarbinnen een verantwoord gebruik van antibiotica in het algemeen, en gedurende de onderzoeksperiode, van colistine in het bijzonder, op structurele wijze werd bediscussieerd en concreet gemaakt.

De A-teams zijn tijdens de onderzoeksperiode drie maal bij elkaar gekomen als onderdeel van de beantwoording van de onderzoeksvragen. Van deze drie bijeenkomsten vonden de eerste twee bijeenkomsten digitaal plaats (januari 2022 en juni/juli 2022). De derde bijeenkomst (oktober 2022) was een fysieke bijeenkomst. Tijdens deze derde bijeenkomst werd een satellietteam van drie experts ingeschakeld.

2.2.1 Bemensing veterinaire A-teams

Het doel was om twee A-teams op te richten met elk vijf praktiserende varkensdierenartsen. Als criteria voor deelname werden aangehouden:

1. Minimaal sinds 1 januari 2019 werkzaam als varkensdierenarts
2. Merendeel van praktijkuren besteed aan varkensgezondheid
3. Bereidheid om pro-actief deel te nemen in de A-teams
4. Interesse hebben in het verlagen van het colistinegebruik
5. Regelmatig aandoeningen tegenkomen in de praktijk die zouden kunnen leiden tot het voorschrijven van colistine
6. Helemaal geen of juist wel colistine voorschrijven.

Daarnaast is er voor gezorgd dat dierenartsen zo veel mogelijk uit verschillende samenwerkingsverbanden en/of praktijken en regio's afkomstig waren.

Op basis van de selectiecriteria, zijn vervolgens uit het netwerk van de onderzoekers een aantal varkensdierenartsen telefonisch benaderd aan de hand van een belscript. Dit resulteerde in negen deelnemende dierenartsen, verdeeld over twee A-teams: team één met vier praktiserende varkensdierenartsen en team twee met vijf praktiserende dierenartsen.

Alle A-team deelnemers waren praktiserend, geborgd varkensdierenarts en hadden tijdens het onderzoek tussen de 3 en 30 jaar praktijkervaring. Gedurende de uitvoering van het onderzoek werd i.v.m. zwangerschapsverlof één A-teamlid vervangen door een directe collega. Een ander A-teamlid moest in verband met tijdsgebrek na de eerste bijeenkomst stoppen waardoor beide A-teams ná de eerste bijeenkomst uit vier praktiserende varkensdierenartsen bestonden.

Alle deelnemende dierenartsen hebben voorafgaand aan de bijeenkomsten een deelnemersovereenkomst getekend, om zo de privacy van de door hen verstrekte gegevens en bijgewoonde bijeenkomsten te waarborgen.

2.2.2 A-team bijeenkomsten

In 2022 waren er 3 A-team bijeenkomsten. Iedere bijeenkomst had een specifiek(e) doel en inhoud, en per bijeenkomst zijn er verschillende gegevens en resultaten van de A-team deelnemers verkregen. De doelstelling van de verschillende A-team bijeenkomsten en de besproken onderwerpen zijn weergegeven in Tabel 2.1; in Figuur 2.1 is de samenhang tussen de verschillende bijeenkomsten gevisualiseerd.

2.2.2.1 Eerste A-team bijeenkomst – januari 2022

Voorafgaand aan deze eerste bijeenkomst hebben de A-team deelnemers een korte enquête ingevuld als 'nulmeting' (zie bijlage 2). Deze was gericht op het verkrijgen van meer informatie over:

- Wat zijn de belangrijkste redenen voor het inzetten van colistine door dierenartsen?
- Op welke wijze wordt colistine ingezet (koppel/ individueel, oraal/parenteraal, toedieningsvorm)?
- Welke factoren van kennis, houding en gedrag spelen een rol bij deze inzet?

Voorafgaand aan de eerste A-team bijeenkomst hebben de dierenartsen inzicht gegeven in hun antibioticumvoorschrijfgedrag. Alle dierenartsen hebben per bedrijf waar zij een één-op-één relatie mee hadden, de volgende gegevens verstrekt:

- Dierdagdoseringen colistine per diercategorie
- Dierdagdoseringen van het totale antibioticumgebruik per diercategorie
- Dierdagdoseringen van eerste keuze antibiotica per diercategorie
- Dierdagdosering van tweede keuze middelen per diercategorie

Na de eerste A-team bijeenkomst, is op verzoek van de A-team deelnemers de volgende aanvullende informatie verzameld:

- Speenleeftijd (in dagen) van de gespeende biggen
- Bedrijfs grootte (in aantallen) per diercategorie (zuigende biggen, gespeende biggen, fokzeugen, opfokzeugen/gelten, vleesvarkens)
- Bedrijfsysteem (week- of meerwekensysteem)
- Ras en genetische achtergrond zeug*beer per diercategorie/bedrijf

De onderzoekers hebben deze aanvullende informatie op beschrijvende wijze afgezet tegen het colistinegebruik en de resultaten gedeeld in de tweede A-team bijeenkomst (zie hierna).

2.2.2.2 Tweede A-team bijeenkomst – juni/juli 2022

Voor aanvang van de tweede bijeenkomst moesten de deelnemers een 'top vier' opstellen van preventieve maatregelen, die volgens hen het meest essentieel zijn voor het reduceren van het colistinegebruik. Hierbij is de nadruk gelegd op preventieve maatregelen ten aanzien van speendiarree omdat dit de indicatie is waarvoor de grootste hoeveelheid colistine ingezet wordt (en waar dus ook de meeste reductie mogelijk is). Vervolgens werden deze 'tops' tussen de deelnemers vergeleken en bediscussieerd, en zijn de individuele top-vieren samengevoegd tot één top-vier per A-team. Van de maatregelen aangegeven in deze top-vier werden vervolgens verschillende aspecten (zoals voor- en nadelen) bediscussieerd.

Omdat tijdens beide A-team bijeenkomsten bleek dat er onderscheid gemaakt werd tussen 'rand- of basisvoorwaarden' die ingevuld moeten worden om een correct speenproces te realiseren enerzijds, en daarmee een zo klein mogelijke kans op speendiarree en mogelijke 'interventies' anderzijds, werd na de A-team bijeenkomsten een aparte tabel met de verschillende rand-/basisvoorwaarden en interventies opgemaakt door de onderzoekers. De concepttabel werd naar de A-team deelnemers toegestuurd voor feedback.

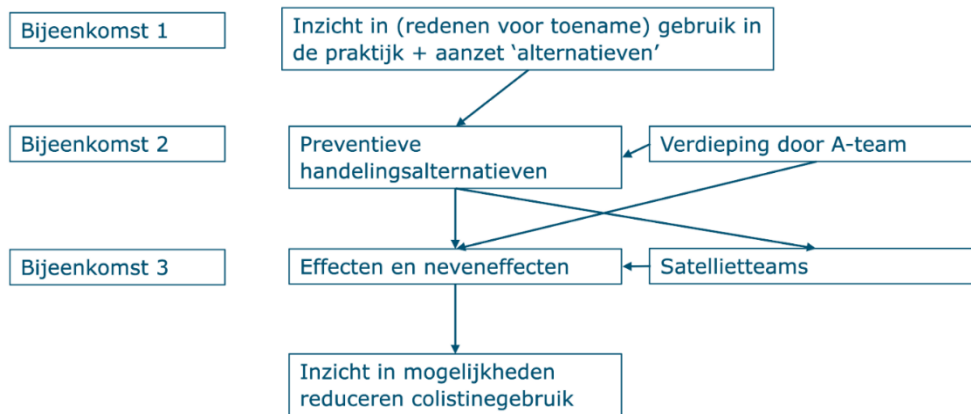
Tabel 2 Globale weergave van de doelstellingen en besproken onderwerpen per A-team bijeenkomst.

A-team bijeenkomst	Doelstelling(en)	Besproken onderwerpen(en)	Resultaat in...
Eerste A-team bijeenkomst	Inzicht krijgen in colistinegebruik in de praktijk en mogelijke redenen voor de toename in gebruik te onderzoeken. Aanzet maken voor mogelijke handelingsalternatieven ter vermindering van colistinegebruik.	<ul style="list-style-type: none">- Resultaten enquête 'nulmeting'.- Resultaten voorschrijfgedrag A-team deelnemers.- Landelijke cijfers colistinegebruik en informatie varkensgezondheidsmonitoring.	Hoofdstuk 3 Hoofdstuk 4 Bijlage 4
Tweede A-team bijeenkomst	Evaluëren welke preventieve handelingsperspectieven beschikbaar zijn om de inzet van colistine te reduceren.	<ul style="list-style-type: none">- Aanvullende informatie (speenleeftijd etc.) in relatie tot colistinegebruik A-team deelnemers.- Toepasbare handelingsalternatieven zoals vermeld in handboeken en wetenschappelijke literatuur (focus op speendiarree).- De door de deelnemers aangeleverde Top-4 van preventieve maatregelen.	Hoofdstuk 5
Derde A-team bijeenkomst	Verstrekken inhoudelijke kennis aan A-team deelnemers ter ondersteuning van verdere afname colistinegebruik.	<ul style="list-style-type: none">- De tabel met rand-basisvoorwaarden voor een optimaal speenproces.- Inhoudelijke presentaties experts.- Evaluatiepunten A-team deelnemers.	Hoofdstuk 6

In deze tabel is per A-team bijeenkomst weergegeven wat de doelstelling(en) was (waren), welke onderwerpen besproken zijn en in welk hoofdstuk van deze rapportage de resultaten beschreven zijn.

Derde bijeenkomst – oktober 2022

Deze bijeenkomst was gericht op het verstrekken van meer diepgaande kennis aan de A-team deelnemers over een bepaald onderwerp zodat ze meer bagage zouden krijgen om de inzet van colistine in de praktijk, voor de meest voorkomende indicatie, te kunnen verminderen. Hiertoe werden drie experts ingeschakeld (het zogenaamde satellietteam). Voor de derde bijeenkomst werd geen specifieke voorbereiding van de A-team deelnemers gevraagd.



Figuur 2.1 Globale weergave van de doelstellingen per bijeenkomst.

2.2.2.3 Evaluatie

Ter afronding en evaluatie van de A-teambijeenkomsten werd de enquête 'eindmeting' na de derde bijeenkomst rondgestuurd naar de A-team deelnemers. De resultaten van de eindenquête zijn beschrijvend weergegeven in deze rapportage. De volgende vragen stonden centraal in de eind enquête (zie bijlage 3):

- Is het colistinevoorschrijfgedrag veranderd naar aanleiding van de A-team bijeenkomsten?
- Worden de A-teams beschouwd als zinvolle 'tools' in de reductie van het colistinegebruik, en ter bespreking van antibioticumgebruik vraagstukken in algemene zin?

De resultaten van de eindenquête zijn beschrijvend weergegeven in deze rapportage.

2.3 Rapportage

Na elke A-team bijeenkomst werd er van de verschillende bevindingen uit beide A-teams één overkoepelende conceptrapportage gemaakt door het onderzoeksteam en deze werd ter verificatie, aanvulling of aanpassing teruggelegd bij beide A-teams (via email). Deze rapportages zijn in dit eindrapport geïntegreerd in de bevindingen van de deskstudie. Er werd tussentijds gerapporteerd aan de stuurgroep, welke ook inzage had in de rapportages.

3 Omvang en aard colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij

In hoofdstuk 3.1 en 3.2 zijn resultaten op basis van 'SDa gegevens' weergegeven; deze resultaten zijn afkomstig uit drie verschillende bronnen:

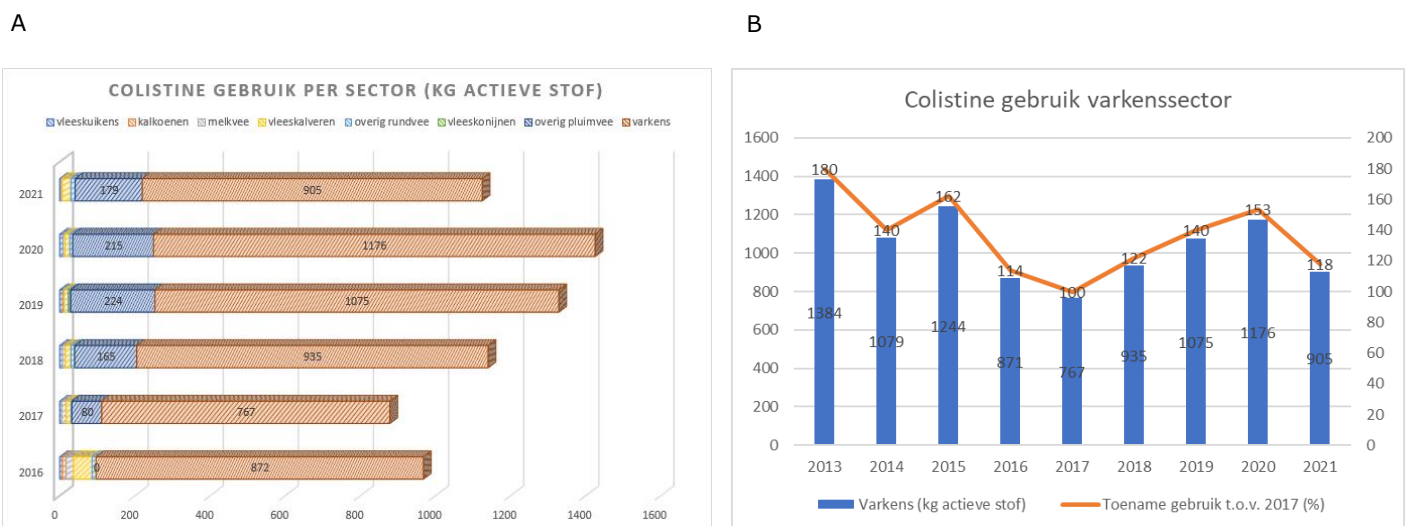
- SDa rapportage "Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2019".
- SDa rapportage "Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2020".
- Aanvullende SDa notitie 'Analyse van het colistinegebruik bij varkens'.

3.1 Landelijke omvang en verloop colistinegebruik -SDa gegevens

3.1.1 Colistinegebruik in de varkenssector in Nederland

Het SDa-rapport over het antibioticumgebruik in 2020, gepubliceerd in juni 2021, laat zien dat het colistinegebruik in dierdagdoseringen de afgelopen jaren (2015 tot en met 2020) over alle diersectoren in totaal met 62,1% gestegen is, met een duidelijke stijging t.o.v. 2017. In 2020 is het colistinegebruik binnen de veehouderij, over alle gerapporteerde diersoorten heen, met 96 kg actieve stof gestegen, dit is een toename van 7,3% ten opzichte van 2019. Het grootste deel van deze toename valt toe te schrijven aan het colistinegebruik in de varkenssector, waar het gebruik dat jaar met 100,2 kg is toegenomen (Figuur 3.1A en 3.1B).

Het meest recente SDa-rapport, over het antibioticumgebruik in 2021 (gepubliceerd in juni 2022) laat een duidelijke daling (21,2%) zien van het totale colistinegebruik gemeten in kilogrammen actieve stof. Deze daling is met name toe te kennen aan een daling (23,1%) in het colistinegebruik binnen de varkenssector, maar ook door een daling van het gebruik binnen de melkveesector, de vleeskuikensector en overig pluimvee.



Figuur 3.1 A. Colistinegebruik (kg actieve stof) over de verschillende diersectoren in Nederland over 2016-2021 en B. Colistinegebruik (kg actieve stof) in de varkenssector van 2015-2021 en het % toename t.o.v. 2017.

Figuur 3.1B geeft het colistinegebruik in kilogram actieve stof voor de varkenssector weer, gebaseerd op verkoopgegevens zoals vermeld in de SDA rapportages. Uit deze figuur, blijkt dat het colistinegebruik vanaf 2013 daalde van 1384 kg naar 905 kg in 2021, een daling van 34,6 %. Daarnaast laat Figuur 3.1B zien dat binnen de varkenssector, het colistinegebruik sinds 2017 tot 2020 overall met 409 kg actieve stof (53%) toegenomen is. In 2021 (dit onderzoek is opgestart in 2021) was er een duidelijke afname in het colistinegebruik zichtbaar, waarbij het aantal kilogram actieve stof gedaald is van 1176 kg naar 905 kg (Figuur 3.1A). Dit is een daling van 23% ten opzichte van 2020.

Als er gekeken wordt naar verkoopcijfers (uitgedrukt in een andere eenheid namelijk mg per PCU¹) van de European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) database ([Oracle BI Interactive Dashboards - Annual Report \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/health/eu_surveillance_of_antimicrobial_consumption/)), dan blijkt dat het colistinegebruik van Nederland in 2010 nog 2,29 mg per PCU was, waarna een dalende trend zich voortzette tot 2017 (0,29 mg per PCU). In de jaren 2018, 2019 en 2020 vond een lichte stijging plaats vergeleken met 2017 (respectievelijk 0,39/0,45/0,45), waarna in 2021 weer een daling inzette tot 0,38 mg per PCU. Deze trend is vergelijkbaar met de cijfers van de SDA in Nederland.

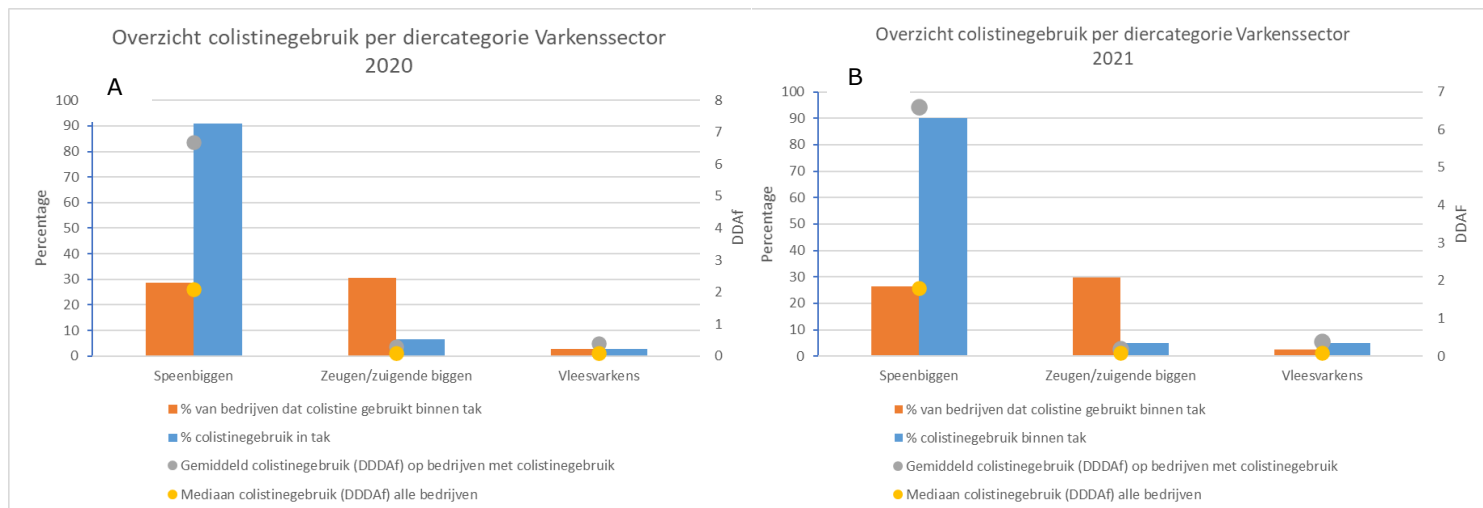
3.1.2 Colistinegebruik naar diercategorie

Over alle diercategorieën (zeugen/biggen, gespeende biggen, vleesvarkens)/varkensbedrijven heen gekeken, blijkt dat de meeste bedrijven geen colistine inzetten. Colistine werd in 2020 op circa 30% van de bedrijven met zeugen/zuigende biggen of gespeende biggen ingezet en op 2,7% van de bedrijven met vleesvarkens (Figuur 3.2A en 3.2B). Ondanks dat hetzelfde percentage bedrijven colistine gebruikt bij de speenbiggen en zeugen/zuigende biggen, ligt de dierdagdosering bij de speenbiggen ($1,65-2,13 \text{DDDA}_F^2$) een stuk hoger, en gaat het bij de zeugen/zuigende biggen om relatief beperkte hoeveelheden (0,10-0,13 DDDA_F). Zeugen/zuigende biggen dragen dus weinig bij aan het totale colistinegebruik in de varkenssector. Een soortgelijk beeld is zichtbaar in 2021. In dat jaar lag het gemiddelde colistinegebruik op bedrijven *die colistine inzetten* bij de speenbiggen (6,6 DDDA_F in 2021, 6,7 DDDA_F in 2020) wederom hoger dan bij de zeugen/zuigende biggen (0,2 DDDA_F in 2021, 0,3 DDDA_F in 2020) en de vleesvarkens (0,4 DDDA_F in 2021, 0,4 DDDA_F in 2020).

Daarnaast vond er in 2021 een daling plaats van het totaal aantal varkensbedrijven, en het aantal bedrijven dat colistine inzette bij de zuigende en gespeende biggen: waar in 2020 binnen de varkenssector 91% van de gebruikte kilogrammen colistine (in kilogrammen actieve stof) voorgeschreven werd aan speenbiggen, verdeeld over 504 speenbiggenbedrijven, is dat in 2021 90%, verdeeld over 440 speenbiggenbedrijven.

¹ De Population Correction Unit (PCU) is een theoretische eenheid van meting ontwikkeld door de EMA in 2009 en aangenomen in heel Europa. Het houdt rekening met de dierpopulatie van een land gedurende een jaar, samen met het geschatte gewicht van elke specifieke soort op het moment van behandeling met antibiotica.

² Defined Daily Dose Animal Farm: Dierdagdosering per jaar op bedrijfsniveau

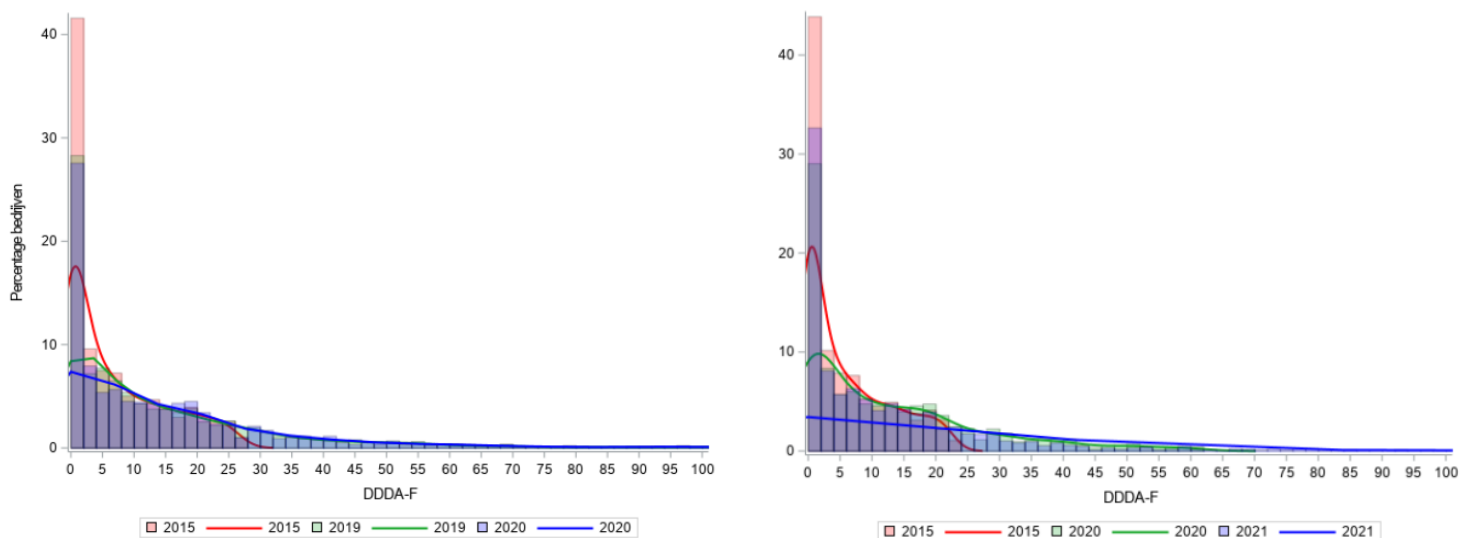


Figuur 3.2 Overzicht van het colistinegebruik in 2020 (A) en 2021 (B) binnen de varkenshouderij.

Het gemiddelde colistinegebruik over alle speenbiggenbedrijven (ongeacht of ze wel of geen colistine inzetten) in 2020 was 1,91 DDDA_F (mediaan 0,00), dit is 9.3% van het totale antibioticumgebruik op deze bedrijven. Het gemiddelde colistinegebruik over alle zeugen/zuigende biggen bedrijven was 0.08 DDDA_F (mediaan 0,00), dit is 2.2% van het totale antibioticumgebruik op deze bedrijven. In 2021 was het gemiddelde colistinegebruik over alle speenbiggenbedrijven (ongeacht of ze wel of geen colistine inzetten) 1,7 DDDA_F (mediaan 0,0), dit is 8,5% van het totale antibioticumgebruik op deze bedrijven. Het gemiddelde colistinegebruik over alle zeugen/zuigende biggen bedrijven in 2021 was 0.08 DDDA_F (mediaan 0,00), dit is 2.5% van het totale antibioticumgebruik op deze bedrijven. Bij alle diercategorieën wordt colistine voornamelijk ingezet als groepsbehandeling (respectievelijk 6,06 DDDA_F bij de speenbiggen en 0,11 DDDA_F bij zeugen en zuigende biggen).

3.1.3 Colistinegebruik op speenbiggenbedrijven

Het gemiddelde colistinegebruik over alle speenbiggenbedrijven (d.w.z. bedrijven met speenbiggen) is vanaf 2017-2020 gestegen van 1,34 DDDA_F naar 1,91 DDDA_F (mediaan 0,00 voor alle jaren). Bij bedrijven waar colistine ook daadwerkelijk ingezet werd, liggen de dierdagdoseringen voor colistine een stuk hoger. In 2017 was de gemiddelde DDDA_F 3,76 (mediaan 1,70), en steeg over de jaren naar 6,71 DDDA_F (mediaan 2,10) in 2020. In diezelfde periode veranderde het aantal bedrijven waar colistine voorgeschreven werd nauwelijks, van 31% in 2017 naar 29% in 2020. Dit geeft aan dat op de bedrijven waar colistine voorgeschreven werd in 2017, er in 2020 op hetzelfde aantal bedrijven meer colistine voorgeschreven werd. Figuur 3.3 geeft de spreiding van het colistinegebruik over de bedrijven weer. Hierin is te zien dat er in 2015 een piek is voor bedrijven waar geen tot weinig colistine werd voorschreven, en er maar weinig speenbiggenbedrijven zijn die boven de voorlopige SDa benchmarkwaarde uitkomen (>20 DDDA_F; overall voor totale antibioticumgebruik). In 2020 is deze piek in laaggebruikers minder waarneembaar, en is er sprake van een 'lange staart', waarbij een aantal bedrijven hoge dierdagdoseringen hebben. Deze trend zet zich voort in 2021, in dit jaar is het percentage bedrijven dat colistine voorschrijft lager en is de spreiding gelijkmatiger verdeeld (de lijn vlakkt af).



Figuur 3.3 DDDAF verdelingen van 2015, 2019 en 2020 en 2015, 2020 en 2021 voor speenbiggenbedrijven.

Nadere analyse toont aan dat het vaak *dezelfde* bedrijven zijn die in achtereenvolgende jaren colistine inzetten. Zo hebben in 2018 594 speenbiggenbedrijven colistine gebruikt, terwijl een jaar later 60,3% van deze bedrijven weer colistine gebruikt hebben. 43,8% van deze 594 bedrijven hebben in 2019 en in 2020 ook colistine gebruikt, wat aangeeft dat structureel gebruik regelmatig voorkomt (zie Tabel 3.1). De correlatie in colistinegebruik tussen direct opvolgende jaren is hoger dan wanneer er een of meer jaren tussen zit.

Tabel 3.1 Kruistabel van het aantal bedrijven dat, naast in 2018, ook in 2019 en/of 2020 colistine heeft gebruikt.

		Gebruik colistine in 2020		
		Nee	Ja	Totaal
Gebruik colistine in 2019	Nee	194 (33%)	42 (7%)	236 (40%)
	Ja	98 (17%)	260 (44%)	358 (60%)
	Totaal	292 (49%)	302 (51%)	594

Het rode vak geeft het aantal bedrijven weer dat in 2018 colistine gebruikte, en in 2019 en 2020.

Afgaande op deze gegevens van de SDa kan geconcludeerd worden dat op een meerderheid van de speenbiggenbedrijven geen colistine gebruikt wordt, en dat op bedrijven waar colistine wel gebruikt wordt, dit op regelmatige basis (structureel) gebeurt (>5 DDDA_F gemiddeld).

Wat betreft een mogelijke associatie tussen colistinegebruik en totaal antibioticumgebruik bij speenbiggen, is uit nadere analyse door de SDa het volgende naar voren gekomen: uitgaande van de definities 'hoog colistinegebruik = gebruik hoger dan het 90^{ste} percentiel' en 'structureel hoog antibioticumgebruik = twee achtereenvolgende jaren een gebruik boven de geldende SDa-actiewaarde', bleek dat van de 175 speenbiggenbedrijven met een hoog colistinegebruik in 2020, 48,6% ook structureel hooggebruiker was (zie Tabel 3.2).

Tabel 3.2 Kruistabel waarin het hoog gebruik van colistine bij speenbiggen (de 10% bedrijven met het hoogste colistinegebruik) wordt uitgezet tegen algeheel structureel hoog gebruik.

Structureel hooggebruik overall over 2019-2020				
		Nee	Ja	Totaal
Hooggebruiker colistine in 2020	Nee	1.385	199	1.584
	Ja	90	85	175
	Totaal	1.475	284	1.759

Het rode vak geeft bijvoorbeeld het aantal bedrijven dat in 2020 hooggebruiker van colistine was en structureel hooggebruiker.

Van de overige speenbiggenbedrijven (zonder hoog colistinegebruik) is 12,6% structureel hooggebruiker. Ook in 2017 t/m 2019 is het percentage structureel hooggebruikers aanzienlijk hoger onder speenbiggenbedrijven met een hoog colistinegebruik. Uit de Chi-kwadraat toets bleek er een significantie associatie te zijn tussen hoog gebruik van colistine en structureel hooggebruik ($p < 0,001$ voor alle onderzochte jaren).

3.1.4 Bedrijfs grootte en bedrijfssamenstelling

Uit cijfers van de SDA is gebleken dat de correlatie (Spearman=0,37) tussen bedrijfs grootte (gedefinieerd als kilogrammen speenbig) en het colistinegebruik bij speenbiggen zwak is; ook met gebruik van mixed models kon er geen significante associatie gevonden worden. Als er gekeken wordt naar het Kritische Succes Factoren onderzoek uitgevoerd door de Universiteit van Utrecht, dan blijkt dat er in de varkenssector (en de rundveesector) een significante ($p < 0,05$) positieve associatie gevonden is tussen de gemiddelde bedrijfsomvang (uitgedrukt in kg dier per UBN) van bedrijven waarmee een dierenarts één-op-één relaties mee heeft en de DDDA_F. Deze associatie verklaart binnen de varkenssector naar schatting 29% van de variantie tussen dierenartsen. Een gemiddelde varkensdierenarts met grotere bedrijven schrijft 69% meer antibiotica voor (Speksnijder et al., 2020). Een associatie tussen de hoogte van het voorschrijfpatroon en de bedrijfsomvang van de bedrijven waar een één-op-één relatie mee is blijkt niet alleen te gelden op dierenartsniveau, maar ook op praktijkniveau. Uit het rapport 'Analyse van het antibioticumgebruik over de periode 2013 t/m het 1^{ste} halfjaar van 2016 & Karakteristieke eigenschappen van hoog- en laaggebruikende varkensbedrijven met zeugen/biggen' kwam wel een associatie tussen overall antibioticumgebruik en bedrijfsomvang naar voren: structurele laaggebruikers hadden, vergeleken met structurele hooggebruikers, vaker minder zeugen. In datzelfde rapport wordt echter ook vermeld dat er ook grote bedrijven met een structureel laag antibioticumgebruik zijn. Ook in verdere literatuur blijkt er geen eenduidige associatie te zijn tussen bedrijfs grootte en het antibioticumgebruik. Zo werd er in een onderzoek door van der Fels-Klerx et al. 2011 gekeken naar bedrijfsgegevens van 300 bedrijven in Nederland over een periode van 2004-2007. Hieruit bleek dat onder andere het aantal zeugen een positieve correlatie had met het antibioticumgebruik. Een recente publicatie van Mallioris et al., 2022, en een publicatie van Vieira et al., 2011 toont het tegenovergestelde aan: grotere dieraantallen zijn geassocieerd met een lager antibioticumgebruik.

In de voorgaande paragrafen is besproken hoe het colistinegebruik ligt bij de verschillende diercategorieën en op speenbiggenbedrijven (d.w.z. bedrijven met speenbiggen). Daarnaast is het colistinegebruik ook geëvalueerd voor de verschillende *bedrijfssamenstellingen*: uit de SDA cijfers is gebleken dat het gemiddelde colistinegebruik significant hoger ligt op de gespecialiseerde speenbiggenbedrijven (waar meer dan 90% van het totaal aantal dieren speenbig is) dan op gecombineerde bedrijven in 2016-2019. In 2020 ligt de mediaan, voor de colistine-gebruikende bedrijven, wel hoger op gespecialiseerde bedrijven (2,50 DDDA_F) dan op gecombineerde bedrijven (2,01 DDA_F), maar is het gemiddelde colistinegebruik een stuk hoger op de gecombineerde bedrijven (7,06 DDDA_F t.o.v. 3,75 DDDA_F voor gespecialiseerde bedrijven); hier is geen duidelijke verklaring voor. Uit analyses met mixed models bleek ook dat het colistinegebruik op gespecialiseerde bedrijven significant hoger is ($p < 0,05$).

Uit de A-team bijeenkomsten (zie ook hoofdstuk 4) kwam naar voren dat men op gespecialiseerde speenbiggenbedrijven (bedrijven waar alleen speenbiggen aanwezig zijn) bij problemen, in vergelijking

met bedrijven met zeugen en speenbiggen, eerder geneigd is om colistine voor te schrijven (in plaats van afwachten of een ander antibioticum proberen) omdat men op deze bedrijven gevoelsmatig zeker wil zijn dat het antibioticum goed werkt bij problemen: als het fout gaat, dan gaat het op dit soort bedrijven ook gelijk goed fout (grote groep gevoelige dieren).

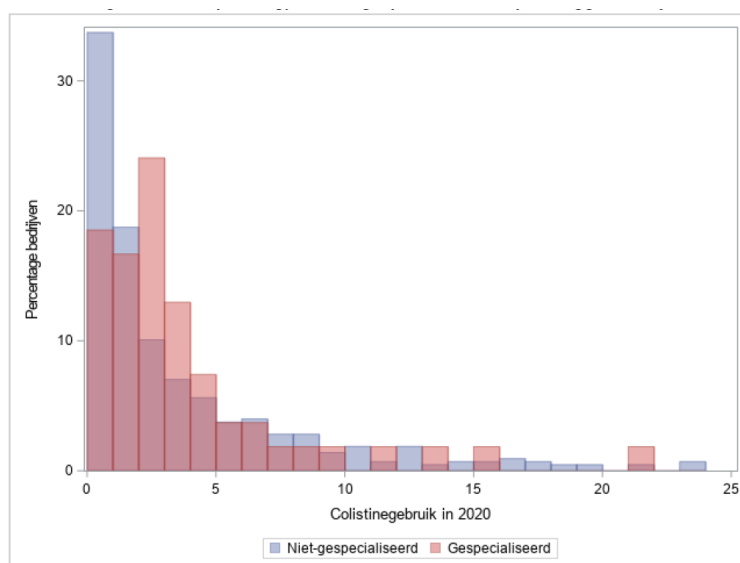
Wanneer structureel hooggebruik van antibiotica, afgezet tegen het colistinegebruik, vergeleken wordt voor zowel gespecialiseerde als gecombineerde speenbiggenbedrijven, blijkt dat zowel onder de gespecialiseerde als de niet-gespecialiseerde speenbiggenbedrijven het percentage structureel hooggebruikers aanzienlijk hoger is op bedrijven met een hoog colistinegebruik dan op overige bedrijven (zie Tabel 3.3).

Tabel 3.3 Percentage structureel hooggebruikers op gespecialiseerde en niet-gespecialiseerde speenbigbedrijven over 2017-2020.

Jaar	Percentage structureel hooggebruikers onder:					
	Gespecialiseerde bedrijven			Niet-gespecialiseerde bedrijven		
	Colistine hooggebruikers	Overige bedrijven	Ratio	Colistine Hooggebruikers	Overige bedrijven	Ratio
2017	30,5%	6,8%	4,5	34,6%	8,9%	3,9
2018	37,5%	6,3%	6,0	29,2%	5,5%	5,3
2019	36,4%	8,2%	4,4	32,7%	5,6%	5,8
2020	50,0%	19,2%	2,6	48,4%	12,0%	4,0

Het percentage structureel hooggebruikers onder speenbiggenbedrijven met een hoog colistinegebruik (de 10% bedrijven met het hoogste colistinegebruik) en speenbiggenbedrijven die geen hoog colistinegebruik hebben, uitgesplitst naar gespecialiseerde en niet-gespecialiseerde bedrijven.

In Figuur 3.6 is het colistinegebruik op gespecialiseerde en niet-gespecialiseerde speenbiggenbedrijven grafisch weergegeven.



Figuur 3.6 De verdeling van het colistinegebruik in DDDAF op gespecialiseerde (meer dan 90% van de aanwezige dieren is speenbig) en niet-gespecialiseerde speenbiggenbedrijven voor 2020.

Overall komt uit de SDA gegevens naar voren dat over de periode 2016-2020 het aantal bedrijven met speenbiggen blijft verminderen (ongeacht of deze bedrijven gespecialiseerd zijn). Daarnaast is er een lichte stijging (68% in 2016 naar 72% in 2020) waarneembaar in het %-nulgebruik op gecombineerde speenbiggenbedrijven, terwijl bij gespecialiseerde speenbiggenbedrijven het nulgebruik van colistine over de jaren heen veel meer schommelt (61% in 2016, 69% in 2019 en 60% in 2020).

3.2 Gegevens A-teams – eerste bijeenkomst

Uit de door de A-team deelnemers verstrekte gegevens over hun colistinevoorschrijfgedrag, bleek dat ze over de gehele periode (vanaf 2017 of 2019 (afhankelijk van jaren in de praktijk) t/m 2021) onder de grens van 5 DDD_F colistine per jaar bleven en geen structureel colistine-hooggebruikende bedrijven begeleidde. Eén dierenarts had in het jaar 2021 een gecombineerd bedrijf met een DDD van 6 bij de speenbiggen voor colistine. De meeste A-team deelnemers schreven geen of weinig colistine voor op de bedrijven waarmee zij een één-op-één relatie hebben; op bedrijven waar wel colistine voorgeschreven werd, gebeurde dit voornamelijk bij de zuigende biggen in plaats van bij de gespeende biggen (zie bijlage 4).

De dierenartsen gaven gevarieerd antwoord op de vraag of er voornamelijk sprake was van behandeling van een individueel dier of groepen varkens. Zo varieerde bijvoorbeeld de behandeling van gespeende biggen met colistine tussen een enkel hok in een afdeling of een hele afdeling. De A-teams gaven aan dat deze variatie onder meer komt door het type bedrijf en de beschikbare mankracht (weinig tijd? Dan wordt het complete hok behandeld in plaats van een individueel dier).

Uit de gegevens van de deelnemers van de A-teams (zie bijlage 4) bleek dat bij de gespeende biggen er vaker sprake was van meerjarig (6-29%) gebruik dan eenjarig (3-12%) voorschrijven van colistine. Hierbij is alleen gekeken naar het gebruik in de periode van 2017-2021. Verder viel in de gegevens van de A-team deelnemers op dat wanneer er op bedrijven colistine voorgeschreven werd, dit niet per definitie geassocieerd leek te zijn met een hoger (totaal) antibioticumgebruik bij de desbetreffende diercategorie of het bedrijf (in tegenstelling tot de SDA gegevens). Dit betreft dan het voorschrijven op de één-op-één bedrijven. Enkele A-team deelnemers voerden ook bedrijfsbezoeken uit als vervanger van een collega en dan kwamen zij wel in aanraking met bedrijven waar langdurig, structureel colistine voorgeschreven werd (er is niet besproken wat de aanleiding voor dit hoge colistinegebruik was), maar zelf zetten de A-team deelnemers colistine incidenteel in. Dit is waarschijnlijk inherent aan het feit dat alle A-team deelnemers intrinsiek gemotiveerd zijn om kritisch naar hun eigen colistine voorschrijfgedrag te kijken: er is een zekere bias. Alle A-team deelnemers geven aan dat hoewel zij weinig of zelfs geen colistine voorschrijven, zij als de situatie zich voordoet, wél colistine voor zullen schrijven.

De SDA cijfers laten een hoger colistinegebruik op gespecialiseerde dan op gecombineerde speenbiggenbedrijven zien. De A-team deelnemers kunnen niet eenduidig aangeven of zij dit herkennen omdat slechts enkele A-team deelnemers (twee van de negen³) één of meerdere gespecialiseerde speenbiggenlocaties (waarvan een enkele met vleesvarkens) begeleidde en daar werd op een enkele uitzondering na géén colistine ingezet.

Op verzoek van de A-team deelnemers is door het onderzoeksteam geëvalueerd of er relaties/associaties tussen colistinegebruik en verschillende bedrijfsfactoren (speenleeftijd, bedrijfsgrootte, bedrijfssysteem, ras/genetische achtergrond) zichtbaar gemaakt konden worden in de voorschrijfgegevens van de A-team deelnemers. Tijdens de bespreking van deze gegevens binnen de A-teams, werd geconcludeerd dat - omdat slechts op weinig bedrijven colistine voorgeschreven werd door de A-team deelnemers - het niet mogelijk was om hier conclusies aan te verbinden. Daarom zijn deze gegevens niet in dit rapport opgenomen.

3.3 Conclusie en aanbeveling

Uit de SDA gegevens komt duidelijk naar voren dat in de diercategorie 'speenbiggen' het grootste colistinegebruik plaatsvindt, waarbij het hoogste gebruik wat betreft 'bedrijfstype' op gespecialiseerde speenbiggenbedrijven plaatsvindt. Door het lage colistinegebruik op de bedrijven van de A-team deelnemers en het feit dat zij geen tot hooguit enkele gespecialiseerde speenbiggenbedrijven begeleidde, werd dit door de A-team deelnemers niet zo ervaren.

Ondanks dat de A-team deelnemers bij de werving voor de A-teams gevraagd was of zij met regelmaat colistine voorschreven, en zij frequent 'ja' geantwoord hadden, bleek dat toen hun voorschrijfgedrag

³ Na de eerste A-team bijeenkomst is één deelnemer afgefallen; daarom waren er tijdens de eerste A-team bijeenkomst negen in plaats van acht deelnemers.

daadwerkelijk inzichtelijk gemaakt was door de onderzoekers, zij in de meeste gevallen veel minder colistine voorschreven dan ze zelf ingeschat hadden.

Daarnaast is gebleken dat wanneer op speenbiggenbedrijven colistine ingezet wordt, dit vaak structureel is; dit komt zowel uit de SDA gegevens als uit het voorschrijfgedrag van de A-team deelnemers naar voren. Er wordt door de dierenartsen aangegeven dat de neuzen (van ondernemer en erfbetreders) allemaal dezelfde kant op moeten staan om structureel gebruik van colistine tegen te gaan, wat een uitdaging kan zijn. Vaak hebben structureel hooggebruikers niet alle randvoorwaarden op hun bedrijf op orde (zie tabel 5.4), wat infectierisico's met zich meebrengt. Dat in de gegevens van de A-team deelnemers geen relatie gezien wordt tussen 'hoog colistinegebruik' en 'structureel hoog antibioticumgebruik' bij de speenbiggen en in de SDA gegevens wel, wordt zeer waarschijnlijk wederom veroorzaakt door de lage colistine inzet van de A-team deelnemers. Overigens leidt deze associatie ('hoog colistinegebruik' en 'structureel hoog totaal antibioticumgebruik') wel tot de aanbeveling om het overall antibioticumgebruik in de speenbiggen terug te brengen: dit zal ook het colistinegebruik doen verminderen.

Hoewel de A-team deelnemers zoals aangegeven niet tot de colistine veelvoorschrijvers blijken te behoren, herkennen zij de mate van colistine inzet bij onder meer de speenbiggen wel van collega's. De A-team deelnemers onderschrijven het belang van het terugbrengen van het colistinegebruik maar geven ook duidelijk aan dat het belangrijk is dat er goede behandelopties voor zieke biggen moeten blijven bestaan; hier wordt in het volgende hoofdstuk dieper op ingegaan.

Het wordt aanbevolen om de colistinegebruik gegevens te koppelen met meer aanvullende gegevens zoals speenleeftijd, bedrijfsgrootte, bedrijfssysteem (week- of meerweekensysteem) en ras/genetische achtergrond, om 'risico' bedrijven beter te kunnen identificeren. Omdat het de onderzoekers opviel dat het bijeenbrengen van specifieke voorschrijfgegevens om het colistinevoorschrijfgedrag per A-team deelnemer te visualiseren, vrij complex en tijdrovend was, wordt het ook aanbevolen om binnen de bestaande registratiesystemen (InfoVarken en DGBase), meer opties voor het visualiseren van gebruik per dierenarts over zijn/haar bedrijven heen (type antibioticum, verloop in de tijd, totaalgegevens en per bedrijf etc.) mogelijk te maken. Het inzichtelijk maken van het antibioticumgebruik is in het antibioticumreductiebeleid van de afgelopen jaren een heel belangrijk middel gebleken om tot reductie te komen en werd ook door de A-team deelnemers als waardevol gezien.

4 Redenen/oorzaken voor (toegenomen) gebruik van colistine in de Nederlandse varkenshouderij

4.1 Resultaten data quickscan

In Nederland is colistine in het formularium Varken van 2019 een tweede keuze middel voor de indicaties 'neonatale diarree' en 'speendiarree/oedeemziekte' veroorzaakt door *E. coli* (KNMvD 2019). Binnen de tweede keuze middelen, is colistine de laatste optie wat betekent dat colistine alleen mag worden ingezet als andere tweede keuze middelen niet werkzaam zijn. Daarnaast geldt als voorwaarde voor het voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen bij zowel individuele behandeling als koppelbehandeling dat er een nadere onderbouwing van de keuze moet zijn. Dit houdt in dat de betreffende dierenarts eerst het betreffende bedrijf moet bezoeken en/of het dier/koppel moet onderzoeken, klinische (koppel) diagnostiek moet uitvoeren en het initiatief moet nemen tot aanvullend onderzoek. In de startenquête wordt aangegeven dat de dierenartsen regelmatig colistine voorschrijven aan de hand van aanvullende diagnostiek, zoals het aantonen van de ziekteverwekker (83%) of een antibioticumgevoeligheidsbepaling (66%). Uit de SDA cijfers (zie hoofdstuk 3) blijkt dat colistine met name in gespeende biggen toegepast wordt en meestal als koppelbehandeling. Uit de wetenschappelijke literatuur komt naar voren dat colistine regelmatig ingezet wordt ter orale behandeling van biggen met speendiarree (AMCRA 2018; Rhouma et al., 2017). Deze vorm van diarree ontstaat vaak in de eerste twee weken na spenen en wordt gekarakteriseerd door stoppen met eten, sufheid, diarree, dehydratie, groeiachterstanden in aangetaste biggen en plotselinge sterfte. De diagnose speendiarree kan gesteld worden via sectie in combinatie met het aantonen van *E. coli*-infectie door middel van bacteriologisch onderzoek. Gevoeligheidsbepaling kan hierna worden uitgevoerd om de gevoeligheid van de bacterie te bepalen en te bepalen of er, op basis van de gevoeligheidsbepaling, alternatieven zijn voor de inzet van colistine.

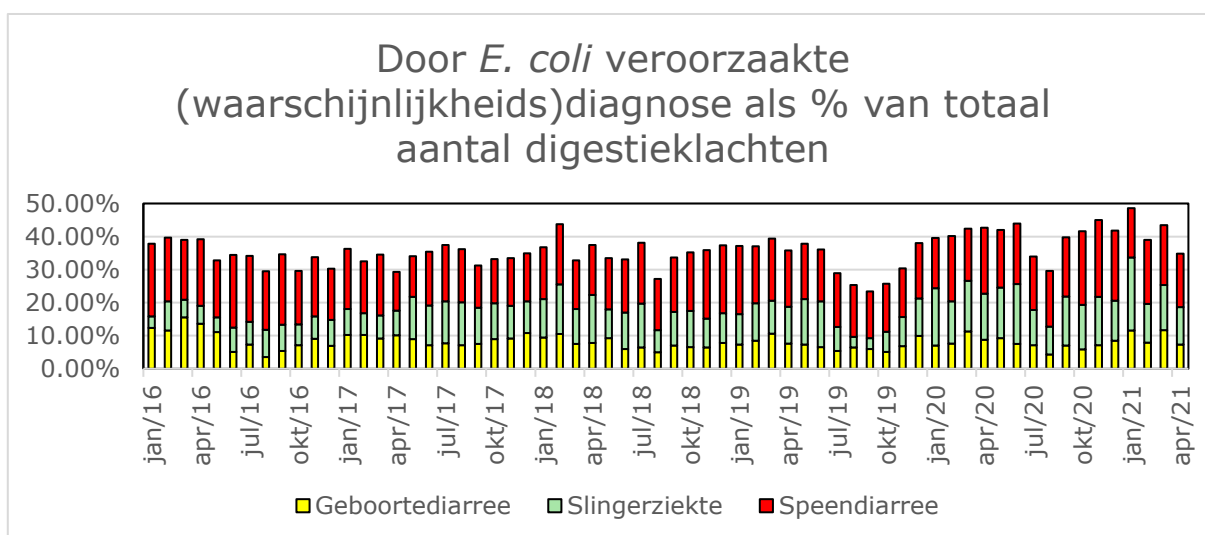
Om inzicht te krijgen of er na 2017 een stijging in de prevalentie van ziektebeelden die zouden kunnen leiden tot inzet van colistine (bijvoorbeeld speendiarree) heeft plaatsgevonden, is er gekeken naar de data uit de landelijke varkensgezondheidsmonitoring. Deze monitoring wordt uitgevoerd door Royal GD, in opdracht van de overheid en de varkenssector. Binnen de monitoring worden meerdere 'tools' benut om informatie over de landelijke varkensgezondheid te verkrijgen: de Veekijker, de Online Monitor en pathologie resultaten⁴.

- De Veekijker is een telefonische helpdesk voor dierenartsen en veehouders waar gespecialiseerde dierenartsen van GD hulp en advies op maat bieden.
 - o Vragen over *E. coli* en diarree maken een belangrijk deel uit van het totaal aantal vragen dat aan de Veekijker gesteld wordt. Bij deze gegevens wordt niet altijd vastgelegd welke diercategorie de vraag betrof; in de gevallen waarin het wel vastgelegd wordt betreft het met name zuigende en gespeende biggen. Het percentage vragen dat gesteld wordt over *E. coli* kent duidelijke pieken en dalen. De afgelopen drie jaar (Q2 2018 t/m Q1 2021) betrof 4.7% van het totaal aantal gestelde vragen de ziekte '*E. coli*' (gedeelde zevende plaats op een totaal van 63 ziekten waarover vragen geregistreerd worden). Over de totale periode betrof dit percentage 3.6 (elfde plaats op een totaal van 63 ziekten). Het percentage vragen dat gesteld wordt over de aandoening diarree (afwijkende mest) kent ook duidelijke pieken en dalen. De afgelopen drie jaar (Q2 2018 t/m Q1 2021) betrof 10.1% van het totaal aantal gestelde vragen de aandoening diarree (derde plaats op een totaal van 50 aandoeningen

⁴ [Diergezondheidsmonitoring \(gddiergezondheid.nl\)](http://gddiergezondheidsmonitoring.gddiergezondheid.nl)

waarover vragen geregistreerd worden). Over de totale periode betrof dit percentage 9.4 (tweede plaats op een totaal van 50 aandoeningen).

- Er worden zelden vragen specifiek over colistine/polymyxine E gesteld aan de Veekijker; de vragen gaan meestal over diagnostiek en zelden over behandeling. Zoeken op de term 'colistine' in de database waarin alle Veekijker telefoongesprekken vastgelegd wordt, leverde slechts één treffer op (over de hele periode van januari 2011 t/m 2021).
- Binnen de Online Monitor worden regelmatig digestieklachten ingevoerd als gezondheidsklacht. Een belangrijk aandeel van deze digestieklachten werd door de practici toegewezen aan *E. coli* ((waarschijnlijkheids)diagnose). Overall is de meest genoemde waarschijnlijkheidsdiagnose bij digestieklachten in de Online Monitor Lawsonia met *E. coli* als goede tweede. Het grootste aandeel van *E. coli* gerelateerde digestieklachten wordt ingenomen door speendiarree. Gemiddeld, over de periode van januari 2016 t/m april 2021, wordt ruim een derde van de digestieklachten toegeschreven aan *E. coli* (35%; respectievelijk 8% geboortediarree, 10% slingerziekte en 17% speendiarree) (Figuur 4.1). *E. coli* werd vrijwel uitsluitend bij biggen gemeld en er was geen duidelijke toename van het aantal hulpvragen de afgelopen jaren.
- Wat betreft de resultaten uit de pathologie, blijkt dat het aandeel *E. coli* infecties, uitgedrukt als percentage van het totaal aantal gestelde diagnoses bij varkens die bij GD aangeboden zijn voor sectie, fluctueert, maar niet duidelijk is toegenomen over de afgelopen jaren.



Figuur 4.1 Door *E.coli* veroorzaakte (waarschijnlijkheids)diagnose als % van totaal aantal digestieklachten (bron: Online Monitor).

4.2 Bevindingen A-teams – eerste bijeenkomst

4.2.1 Reden voor (veranderde) inzet van colistine

Als belangrijkste redenen om colistine voor te schrijven bij de verschillende diercategorieën werden de volgende oorzaken aangegeven door de A-team deelnemers in de enquête nulmeting:

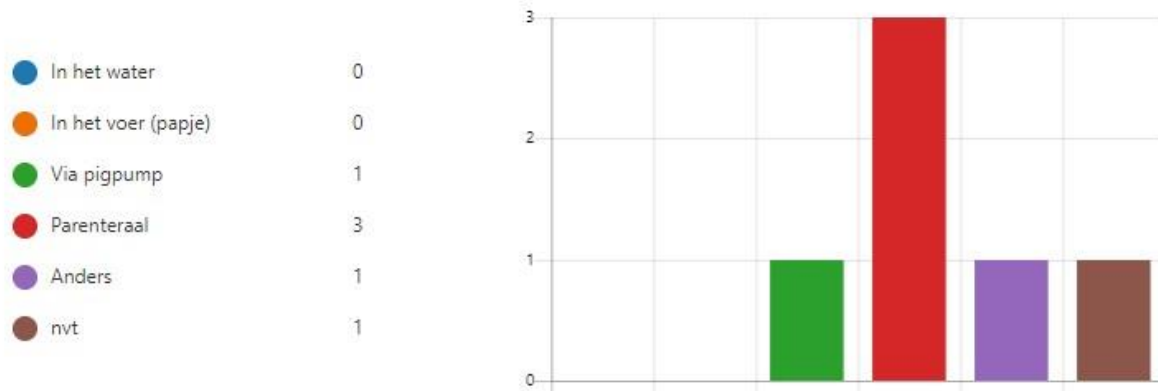
- zuigende biggen – geboortediarree door *E. coli*
- gespeende biggen – speendiarree door *E. coli* of oedeemziekte door *E. coli*
- vleesvarkens – diarree door *E. coli*, diarree door Salmonella of n.v.t.
- opfokgelten – diarree door Salmonella.

In de A-team bijeenkomsten is de prioritering van deze redenen besproken: geboortediarree bij zuigende biggen en speendiarree bij gespeende biggen werden afwisselend op de eerste en tweede plaats gezet als meest voorkomende oorzaak om colistine voor te schrijven. Acht van de negen⁵ A-team deelnemers

⁵ Na de eerste A-team bijeenkomst is één deelnemer afgefallen; daarom waren er tijdens de eerste A-team bijeenkomst negen in plaats van acht deelnemers.

zetten oedeemziekte op de derde plaats; één deelnemer ervaart juist dit laatste jaar (2021) veel meer problemen met oedeemziekte en zet oedeemziekte dan ook op de eerste plaats. De overige indicaties werden unaniem als zelden voorkomend aangemerkt.

Uit de enquête 'nulmeting' bleek dat colistine voornamelijk oraal werd toegepast (in het water bij gespeende biggen, in het water of het voer bij vleesvarkens, door het voer bij opfokgelten). Bij zuigende biggen werd colistine vaak in combinatie met amoxicilline toegediend, waardoor de toedieningswijzen verschillen (zie Figuur 4.2).



Figuur 4.2 Toedieningswijze van colistine bij zuigende biggen (resultaat enquête 'nulmeting').

Tijdens de A-team bijeenkomsten werd een toelichting gegeven door de deelnemers over de bevinding dat colistine bij neonatale diarree zelden als monopreparaat ingezet werd:

- Een geschikte farmaceutische formulering is niet/nauwelijks beschikbaar;
- In de kraamstal wordt met regelmaat de combinatie van colistine met amoxicilline oraal ingezet (registratie is parenteraal, orale inzet is off-label use en niet toegestaan (zie kader Formularium Varken hieronder)), met als belangrijkste reden: geboortediarree door een combinatie van *E. coli* en *Clostridium perfringens*. In het Formularium varken is zowel voor *E. coli* als *Clostridium perfringens* een eerste keuze antibioticum beschikbaar maar dit zijn verschillende werkzame stoffen die niet samen in een geschikte farmaceutische formulering voorhanden zijn; er is niet één eerste keuze antibioticum tegen beide bacteriën beschikbaar.

Aansluitend hierop werd door de A-teams de volgende zorg geuit: hoewel – wat betreft kilogrammen – het hoogste colistinegebruik bij de gespeende biggen zit, maken zij zich zorgen dat de *impact* op diergezondheid/dierenwelzijn van het het mogelijk niet meer beschikbaar hebben van colistine juist in de zuigende biggen groot zal zijn. Als belangrijkste argument werd hier aangegeven dat neonatale diarree door *E. coli* en *Clostridium perfringens* regelmatig voorkomt, een snel verloop heeft (dieren snel zieker, hoge uitval) en er naar ervaring van de A-teamleden niet een ander eerste of tweede keuze antibioticum beschikbaar is dat altijd even effectief is als colistine (soms werkt een ander antibioticum wel, soms niet).

Het behandelen van speendiarree – informatiebronnen die in bedrijfsspecifieke casuïstieken naast de specifieke diagnostiek en bedrijfshistorie, bijdragen aan de verantwoorde keuze voor een antibioticum:

1. Het Formularium varken:

Zie https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2019/09/formularium-varken_230919.pdf

3.2.3 SPEENDIARREE/OEDEEMZIEKTE Bacteriespecies *E. COLI*

Antibioticumkeuze Parenteraal:

- Eerste keus: 1 Trimethoprim /sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine
- Tweede keus: 1 Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
2 Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
3 Amoxicilline
3 Ampicilline

Antibioticumkeuze Oraal:

- Eerste keus: Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfachloorpyridazine
- Tweede keus: 1 Flumequine
1 Neomycine
1 Paromomycine
1 Spectinomycine
2 Apramycine
2 Gentamicine
3 Amoxicilline
3 Ampicilline
3 Amoxicilline / Clavulaanzuur
4 Colistine

Overwegingen • Oxytetracycline is als eerste keuze geschrapt vanwege de grote mate van resistentie. • Landelijk gezien bestaat er voor middelen genoemd onder eerste keuze veel resistentie dus er moet altijd worden gekozen naar aanleiding van een antibiogram. • Wanneer kennis over bedrijfsgebonden gevoeligheid ontbreekt (vanwege het optreden van infectie voor de eerste keer) en indien uit de landelijke monitoringsgegevens bekend is dat een hoog percentage van de isolaten resistent is voor de eerste keuze antimicrobiële middelen, kan in ernstige gevallen de dierenarts op basis van klinische noodzaak direct kiezen voor tweede keuze antimicrobiële middelen met aangetoonde effectiviteit vanuit de landelijke monitoringsgegevens.

2. Landelijke antibioticumgevoeligheidsinformatie:

Zie <https://www.gddiergezondheid.nl/nl/Diergezondheid/Antibioticumgevoeligheid>.

3. De bijsluiter:

De adviezen in de bijsluiter, waaronder bijvoorbeeld het uitvoeren van bacteriologisch onderzoek en antibioticumgevoeligheidsbepalingen, dienen altijd opgevolgd te worden.

In de enquête 'nulmeting' zijn meerdere vragen aan de A-team deelnemers gesteld om inzicht te krijgen hoe de diergeneeskundige praktijk de colistineproblematiek ervaart. Deze vragen hadden betrekking op knelpunten, adviezen en oorzaken. Een deel van de respons is ter illustratie in Tabel 4.1 weergegeven.

Tabel 4.1 Respons op open vragen uit de enquête 'nulmeting', verspreid onder deelnemende dierenartsen A-teams.

Antwoord oorzaken: (Wat is naar uw mening de belangrijkste oorzaak voor het toenemen van het colistinegebruik in de varkenshouderij de afgelopen jaren?)	
1	uitfaseren zink producten. Groter aantal geboren biggen
2	Voeding
3	Verbod op gebruik van zink. Mogelijk spelen andere aangescherpte normen op mineralen in voer een rol (koper?)
4	Voerwetgeving zink Grotere tomen, iets makkelijker geboortediarree
5	Voer is veranderd (bijv. lager koper, maar ook andere grondstoffen), en ook slechte varkensprijzen waardoor druk op kosten (zie boven: vaccinaties duurder dan inzet antibioticum).
6	Meer biggen per zeug per jaar gespeend dus meer biggen in dezelfde ruimte. Soms is het stalklimaat dan ook niet in orden. Omstandigheden zijn minder. Snelgroeende rassen zijn hier denk ik ook iets gevoeliger voor.
Antwoord Knelpunten (Waar zit naar uw mening het grootste knelpunt om het colistinegebruik in de varkenshouderij te verminderen?)	
1	Aantal geboren biggen, waardoor meer over- en doorgelegd moet worden, dus zoogperiodelengte korter, ontwikkeling mdk van big nog niet optimaal, speengewicht te matig, zelf-onderhoudende voeropname capaciteit speenbig te matig etc.
2	Voeding
3	Het is nog te makkelijk om slechte voeding te compenseren met antibiotica; in de driehoek dierenarts-voervehouder wordt er te weinig druk uitgeoefend op voer door de overheid. Dierenarts en veehouder worden afgerekend op antibioticumgebruik, maar voer niet. Terwijl deze adviseurs op veel bedrijven in meer of mindere mate invloed hebben op het antibioticumgebruik.
4	Voeding rondom spenen is niet altijd eenvoudig te beïnvloeden, soms moeilijk te overtuigen veehouder die het vrij 'gewoon' vinden om colistine in te zetten, geboortediarree kraamstal
5	Prijs: goed voer is doorgaans duurder en ook zijn biggenvaccinaties duurder dan inzet antibioticum.
6	Bij oedeemziekte gaan er in korte tijd veel biggen snel dood. Vaak dood voordat je symptomen ziet. Dus dan moet mijns inziens een koppelbehandeling worden ingezet. Gebrek aan legale alternatieven.
	Ondanks weinig ervaring met colistinegebruik heb ik op enkele bedrijven gezien dat het goed mogelijk is om met een goede speenstrategie de problemen rond spenen te verminderen. Uiteindelijk denk ik dat het kennisniveau van de personen die de dieren verzorgen het belangrijkste is om gezondheidsproblemen te signaleren en zo ook adequater (preventief) te kunnen ingrijpen.
	Te gemakkelijk om in te zetten.

Enkele deelnemers gaven aan dat het uitfaseren van zinkbevattende preparaten tot een toename van speendiarree en oedeemziekte geleid heeft waardoor vaker colistine ingezet moest worden. Een trend in toenemende colistine inzet is bij één van de deelnemers terug te zien in de dierdagdoseringen, al is dit zeer minimaal. Op de vraag of er daadwerkelijk een duidelijke toe- of afname van bepaalde ziekteproblematiek gezien wordt, en welke ziekteproblematiek, werd verdeeld (ja of nee) gereageerd door de A-team deelnemers. Daarnaast werd er opgemerkt dat er effectieve preventieve interventies zoals *vaccinatie* beschikbaar zijn waardoor het colistinegebruik per saldo niet toegenomen is. Alle deelnemers spraken het vermoeden uit dat er nog wel zink gebruikt wordt. Echter, omdat dit zonder tussenkomst van de dierenarts plaatsvindt blijft dit bij een vermoeden. De A-team deelnemers vroegen zich daarom ook af of een verbod op colistine zal leiden tot een toename van dit (niet toegestane) zinkgebruik.

Ander factoren die genoemd werden binnen de A-teams, die mogelijk verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor een toename van het colistinegebruik waren de volgende:

- Speenleeftijd – de A-teams zien veel problemen omtrent speenleeftijd en speendiarree. Niet spenen voor 26 dagen kan problemen voorkomen.
- Bedrijfsomvang – uit de gegevens van de SDA blijkt dat bedrijfsomvang geen invloed heeft op het colistinegebruik, maar de A-team deelnemers zetten vraagtekens bij deze conclusie. Daarnaast is er discussie of er juist sprake is van een hoger gebruik bij grote bedrijven (hebben de 'zaken' beter op orde) of juist kleine bedrijven (minder dieren, makkelijk te 'onderhouden').

- Genetica – bepaalde rassen/lijnen lijken gepredisponeerd te zijn voor speendiarree problematiek. Door het A-team wordt gesuggereerd dat voeropnamecapaciteit en/of hoge groeisnelheid hier een rol spelen.
- Factor 'mens' (de ondernemer en zijn/haar medewerkers) – vakmanschap maar ook het niet opvolgen van adviezen, onvoldoende beschikbaar zijn van goed personeel.
- Economische overwegingen – colistine is goedkoop, adviezen om colistinegebruik te verminderen leiden soms tot investeringen die zich niet terugverdienen, gezien huidige economische situatie in de houderij is er geen ruimte voor investeringen (zoals stalaanpassingen), goedkoop voeren.
- Andere antibiotica – van andere antibiotica wordt minder klinische effectiviteit ervaren dan van colistine en/of ze zijn duurder dan colistine en/of ze zijn niet beschikbaar (niet te koop). Nader onderzoek zal duidelijk moeten maken of andere antibiotica dan colistine inderdaad minder effectief zijn.
- Kennisniveau voerleveranciers – komt de kennis van voeding wel altijd in voldoende mate op het bedrijf terecht? Onthouden voerleveranciers zich van antibioticum toedieningsadviezen?
- Tijdelijk niet beschikbaar zijn van andere diergeneesmiddelen (niet antibiotica maar bijvoorbeeld een bepaald vaccin).

Daarnaast zijn met de A-team deelnemers kort de handelingsalternatieven besproken die aangegeven zijn in de enquête 'nulmeting' (doel: verminderen colistinegebruik), met de vraag deze op volgorde te zetten in de mate van belang. Hierbij werd in beide A-teams de volgende volgorde benoemd:

1. Goede voeding, passend bij het levensstadium van het big/varken;
2. Later gaan spenen;
3. Inzet van alternatieven voor antibiotica (zoals vaccinatie);
4. Alle neuzen (erfbetreders, varkenshouder, dierenarts) dezelfde kant op;
5. Handvatten op het vlak van kennis, houding, gedrag om varkenshouders tot een gedragsverandering aan te zetten;
6. Voorlichting op structureel hooggebruikende bedrijven.

Hierbij moet vermeld worden dat vooral voeding en speenleeftijd volgens de A-teams een grote rol spelen, en dat de rest een ondergeschikte rol speelt. De 'handelingsalternatieven' worden verder uitgediept in hoofdstuk 5.

4.2.2 Kennis-houding-gedrag factoren

Uit de enquête 'nulmeting' en de A-team bijeenkomsten kwamen verschillende overtuigingen naar voren die een mogelijke belemmering zijn om in bepaalde situaties minder colistine voor te schrijven:

- 'Durven':
 - Binnen de A-teams wordt aangegeven dat het klinische verloop van diarree (veroorzaakt door *E. coli*) vaak veel sneller is dan het verloop van een luchtwegaandoening. Daarnaast is de ervaring van de A-teamleden dat colistine snel en goed helpt (zowel als mono-preparaat als in combinatie met amoxicilline). Dat maakt het gevoelsmatig heel uitdagend om éérst een ander antibioticum (eerste keuze) in te zetten in deze situaties, te evalueren (werkt de ene keer wel de andere keer niet) en dan alsnog ná uitval van biggen over te stappen naar colistine. Gevoelsmatig ontstaat dan bij de A-team deelnemers de voorkeur om éérst colistine in te zetten.
 - Op gespecialiseerde speenbiggenbedrijven (bedrijven waar alleen speenbiggen aanwezig zijn) is men bij problemen, in vergelijking met bedrijven met zeugen en speenbiggen, eerder geneigd om colistine voor te schrijven (in plaats van afwachten of een ander antibioticum proberen) omdat men op deze bedrijven gevoelsmatig zeker wil zijn dat het antibioticum goed werkt bij problemen: als het fout gaat, dan gaat het op dit soort bedrijven ook gelijk goed fout (grote groep gevoelige dieren). Colistine werkt snel en goed is de ervaring van de A-team deelnemers.
- 'Kunnen':
 - Adviezen die leiden tot vermindering van colistinegebruik op het bedrijf, kunnen in sommige situaties tot hoge kosten en daarmee economische verliezen op het bedrijf leiden. Deze adviezen leiden tot ambivalentie bij de dierenartsen: de dierenarts wil zaken adviseren maar realiseert zich ook dat het binnen het bedrijf economisch gezien geen haalbare kaart is.
 - Men geeft adviezen die zullen leiden tot verminderd colistinegebruik maar de adviezen worden niet opgevolgd door de ondernemer.
- 'Kennen':
 - A-team deelnemers hebben behoefte aan meer kennis en ervaring over het gebruik en het klinische effect van *andere* antibiotica dan colistine voor de behandeling van *E. coli* gerelateerde ziektebeelden.

-
- 'Willen':
 - Een deel van de A-team deelnemers gaf aan zeker bereid te zijn minder colistine voor te gaan schrijven. Tegelijk wordt aangegeven dat hier beperkingen zijn (zoals het niet opvolgen van adviezen door ondernemers).
 - 'Mogen':
 - A-team deelnemers geven aan zich goed te realiseren dat colistine de 'laatste' keuze binnen de tweede keuze antibiotica is en dat ze zich bewust zijn dat de handhavende instantie commentaar op hun voorschrijfgedrag kan geven. Wel geven zij aan met grote regelmaat aanvullend onderzoek (bacteriologisch onderzoek met antibioticumgevoeligheidsbepaling) uit te voeren in deze situaties. De mogelijke gevolgen van het gebruik van colistine voor de volksgezondheid zijn niet expliciet uitgevraagd aan de dierenartsen, er is met name gekeken naar hun visie op diergezondheid en dierenwelzijn, maar dit zou een interessant punt geweest kunnen zijn voor de nulmeting.

Uit beide (eerste) A-team bijeenkomsten kwam naar voren dat men het als leerzaam en inzichtelijk ervaarde om dieper op het eigen colistine voorschrijfgedrag in te gaan. Op een enkele uitzondering na had men vaak geen duidelijk beeld maar was men door de (voorbereidingen op de) A-team bijeenkomst bewuster geworden van het eigen colistine voorschrijfgedrag (zoals ook weergegeven in hoofdstuk 3) Ook gaven alle A-team deelnemers aan bereid te zijn minder colistine voor te gaan schrijven: zij denken dat dat mogelijk is maar dat het 'acuut' verbieden van colistine een duidelijk probleem voor diergezondheid en dierenwelzijn op zou leveren omdat er naar hun mening onvoldoende effectieve, alternatieve antibiotica lijken te zijn.

4.3 Conclusies en aanbevelingen

Uit de gegevens van de landelijke varkensgezondheidsmonitoring is geen duidelijke toe- of afname zichtbaar van ziektebeelden die na 2017 een toename van colistine inzet zou kunnen verklaren. De A-team deelnemers geven ook geen eenduidige toe- of afname van dergelijke ziektebeelden aan. Uit de discussies met de A-team deelnemers komt ook geen andere, eenduidige oorzaak voor toename van het colistinegebruik na 2017 naar voren maar gevoelsmatig duiden de A-team deelnemers op 'het verbod op zinkbevattende preparaten' welke ingezet is eind 2016 (Groen kennisnet, 2017).

Gezien de discussie tussen de A-team deelnemers over andere antibiotica dan colistine die ingezet zouden kunnen worden ter behandeling van door *E. coli* veroorzaakte diarree, verdient het aanbeveling dit verder uit te werken in het POV colistine onderzoek 'Vermindering en verfijning van het colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij'. Daarnaast verdient het aanbeveling om in dit POV colistine onderzoek het landelijke voorschrijfgedrag van de dierenartsen op basis van SDa gegevens nader te analyseren (hoeveel dierenartsen schrijven geen colistine voor, schrijven dierenartsen 'structureel' colistine voor of niet).

Uit de enquête 'nulmeting' bleek dat een deel van de A-team deelnemers bereid is om (nog) minder colistine voor te schrijven (4 helemaal eens/eens, 2 neutraal) maar zij drongen wel aan op het beschikbaar houden van colistine in die gevallen dat het echt nodig is (snel verlopend ziektebeeld met hoog risico op veel uitval)). Daarnaast is het van belang dat men zich realiseert dat de *kilogrammen* colistinegebruik bij de gespeende biggen zitten, maar dat – in het geval colistine niet meer beschikbaar zou zijn – juist bij de zuigende biggen een *welzijnsprobleem* kan ontstaan omdat de A-team deelnemers verwachten dat andere antibiotica dan colistine minder effectief zullen zijn waardoor meer ziekte en uitval op zal treden. Het wordt aanbevolen om in het POV colistine onderzoek nader in te gaan om de effectiviteit van *andere* antibiotica dan colistine ter behandeling van geboorte- of speendiarree veroorzaakt door *E. coli* (zoals ook elders in dit rapport aangegeven).

5 Praktische handelingsperspectieven om colistinegebruik te reduceren

In dit hoofdstuk worden de praktische handelingsperspectieven om het colistinegebruik te reduceren beschreven, op basis van de wetenschappelijke literatuur en de input van de A-team deelnemers. Ter introductie wordt een paragraaf aan 'colistineresistentie' gewijd, omdat juist dit aspect heeft geleid tot de discussie omtrent het colistinegebruik in de dierhouderij.

5.1 Resistentie

Over het algemeen wordt colistine weinig gebruikt in de humane gezondheidszorg: alleen bij infecties met multiresistente bacteriën en op de intensive care bij selectieve decontaminatie van de darm. Het RIVM heeft onderzoek gedaan naar de prevalentie van colistineresistente *E. coli* en *Klebsiella pneumoniae* onder veterinaire zorgmedewerkers in vergelijking met de algemene bevolking. Hieruit bleek dat het vóórkomen van deze resistente bacteriën niet verschilde van de rest van de bevolking, wat veronderstelt dat contact met dieren geen belangrijke risicofactor is voor dragerschap van colistineresistente bacteriën (RIVM-briefrapport 2021-0029). Zoals aangegeven wordt colistine in de humane gezondheidszorg weinig gebruikt en de verwachting is dat de bevolking dus weinig in aanraking komt met colistine en geen resistentie opbouwt. Toch was de colistineresistentieprevalentie hoger dan verwacht: dragerschap komt voor bij ongeveer 5-8% van de bevolking, wat haast zo hoog is als de prevalentie beschreven bij patiënten die wel een behandeling met colistine ondergingen. Omdat de prevalentie relatief hoog is, is er baat bij het zo min mogelijk gebruiken van colistine, ook in de dierhouderij (RIVM-briefrapport 2021-0029).

Ondanks dat de focus van dit onderzoek niet lag op de mate van resistentie tegen colistine, heeft de relatief hoge prevalentie van resistentie bij mensen, een verhoogd gebruik van colistine in de humane zorg en de ontdekking van resistente *mcr1*⁶ en *mcr2*⁶ genen geleid tot een classificatie als 'Highly Prioritized Critically Important Antimicrobial', wat het colistinegebruik in de dierhouderij ter discussie stelt (WHO 2016). Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2017 constateerde een lage prevalentie van het *mcr-1* gen in *E. coli* (*E. coli* is een goede indicatorbacterie voor het colistineresistentieniveau) in vee (1%) en vlees (2%), en in *Salmonella* in kippenvlees (1%) binnen Nederland over de periode 2010-2015. Daarnaast werden er in 2017 geen *mcr-1* genen gevonden in een steekproefgewijze collectie van mestmonsters, wat mogelijk een indicatie is voor een dalende trend in het voorkomen van colistineresistentiegenen (MARAN 2018).

5.2 Handelingsperspectieven beschreven in de literatuur

De belangrijkste indicaties voor colistine-inzet bij gespeende biggen zijn speendiarree en oedeemziekte; preventie van deze aandoeningen is dus van groot belang om het colistinegebruik te verminderen. Speendiarree is een multifactoriële aandoening met infectieuze en niet-infectieuze oorzaken.

De belangrijkste infectieuze veroorzaker is enterotoxigene *Escherichia coli*.

Daarnaast spelen rotavirussen een rol bij het ontstaan van speendiarree bij menginfecties met *E. coli*, alsmede andere bacteriële (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*), virale en parasitaire pathogenen (Katsuda et al. 2006).

Naast infectieuze agentia, predisponeren stressvolle omstandigheden/veranderingen tijdens en na het spenen van de biggen en omgevingsfactoren voor speendiarree. Het wegvallen van lactogene immuniteit,

⁶ Een mobiel stukje DNA wat ertoe leidt dat genetische informatie gemakkelijk overgedragen wordt tussen bacteriën, wat resistentie ontwikkeling bevordert.

het wijzigen van het dieet en een veranderend stalklimaat leidt tot morfologische wijzigingen van het darmepitheel, wat de darm vatbaarder maakt voor de adhesie en kolonisatie van enterotoxigene *E. coli* (Luppi 2017 ; Rhouma et al. 2017). Deze bacteriën produceren enterotoxines die diarree veroorzaken (zogenaamde 'hypersecretie diarree') of – afhankelijk van het subtype *E. coli* – het ziektebeeld oedeemziekte veroorzaken. De bacteriën die spendiarree en oedeemziekte veroorzaken delen bepaalde virulentiefactoren en sommige stammen van *E. coli* kunnen beide ziekten veroorzaken. Bij spendiarree en oedeemziekte is altijd sprake van *E. coli* stammen die aanhechtingsfactoren bezitten, waardoor de bacteriën de dunne darm kunnen koloniseren en een of meerdere eiwit-exotoxinen kunnen produceren (Rhodes 1993).

Hoewel geboortediarree, voorkomend bij pasgeboren biggen van 0-4 dagen oud, niet tot een groot colistinegebruik leidt, wordt colistine in de praktijk – zoals benoemd door de A-team deelnemers – wel gezien als een uitermate belangrijk antibioticum voor behandeling van geboortediarree. Vaak is hier sprake van een combinatie met amoxicilline om de twee belangrijkste veroorzakers van geboortediarree, *E. coli* en *Clostridium perfringens*, te bestrijden. Stel dat in de toekomst colistine niet meer ingezet zou mogen worden, dan verwachten A-team deelnemers duidelijke welzijnsproblemen bij deze pasgeboren biggen met geboortediarree. Daarom zal hierna, náást nadrukkelijke aandacht voor preventie van spendiarree/oedeemziekte, ook kort aandacht gegeven worden aan de preventie van geboortediarree.

5.2.1 Preventie spendiarree en oedeemziekte

Preventie van spendiarree en oedeemziekte is op verschillende wijzen mogelijk; hieronder een toelichting.

5.2.1.1 Spenen en voermaatregelen

De leeftijd van de biggen bij het spenen is essentieel in het voorkómen van spendiarree. Te jonge biggen hebben een minder ver ontwikkeld gastro-intestinaal immuunstelsel en hebben veel baat bij passieve lactogene immuniteit. Daarom wordt het aanbevolen om biggen niet eerder dan 26-28 dagen te spenen (Madec et al., 1998; Main et al., 2004). Postma et al. (2016) vonden een duidelijke associatie tussen speenleeftijd en antibioticumgebruik, waarbij biggen die voor 24 dagen gespeend werden significant meer antibiotica nodig hadden.

Een ander aspect van later spenen is dat oudere biggen voor en direct na het spenen een betere voeropname hebben, vanwege een langere aanpassingsperiode aan voerveranderingen tijdens de kraamperiode. Hierdoor groeien de dieren beter en hebben ze een betere weerstand tegen infecties. Een verminderde voeropname in de eerste dagen na het spenen, evenals verminderde enzymactiviteit, heeft een negatieve impact op het darmepitheel, waardoor pathogene bacteriën gemakkelijker aanhechten en koloniseren (AMCRA 2018). In deze situatie is het van belang het darmepitheel te ondersteunen, wat gedaan kan worden door de consumptie van nat i.p.v. droogvoer. Nat voer zorgt voor een betere voeropname, wat een positieve invloed heeft op de energieopname en de lengte van de villi. Om negatieve invloeden van verminderde voeropname te voorkómen is het belangrijk om vanaf 7-14 dagen leeftijd licht verteerbaar voer te verstrekken in de kraamstal en in het kraamhok alvast te starten met speenvoeder (4-7 dagen voor het spenen). Na het spenen is het van belang om vers voer aan te bieden en zo vaak mogelijk per dag voer te verstrekken (5 à 6 maal). Het beste is om voer te verstrekken over genoeg voederplaatsen, die gemakkelijk benaderbaar zijn en voldoende verlicht om zo competitie te voorkomen (AMCRA 2018).

De kwaliteit van het voer is van belang om goede voeropname te bewerkstelligen. Qua samenstelling van het speenvoer, zou de energie voornamelijk uit zetmeel moeten komen en niet uit vet, aangezien de activiteit van lipase daalt in de eerste fase na het spenen.

Daarnaast moet het voer goed verteerbaar zijn, voldoende eiwit bevatten en vol onoplosbare vezels zitten. Onoplosbare vezels verminderen de retentietijd van het voer en verhinderen proliferatie van pathogenen. Na 10-14 dagen moet het voer langzaam vervangen worden door biggenvoer, wat een hogere nutritionele waarde heeft (Rhodes 1993).

Naast de voeding, is het van belang om *ad lib* water aan te bieden ten tijde van de speenfase. Daarnaast heeft onderzoek uitgewezen dat het toevoegen van organische zuren aan het drinkwater spendiarree vermindert en de groei van jonge biggen bevordert. Daarnaast stimuleren organische zuren de omzetting

van eiwitten in de darm wat de voederconversie verbetert en leidt tot een efficiëntere enzymactiviteit (De Busser et al., 2011; Suiryanrayna and Ramana, 2015).

5.2.1.2 Pre- en probiotica

Ook het gebruik van prebiotica en probiotica kan de werking en groei van het darmepitheel bevorderen, waardoor ziekteverwekkers minder makkelijk het darmepitheel binnen dringen. Probiotica moeten verplicht als veevoederadditieven geregistreerd worden (EC 1831/2003). Tijdens de beoordelingsprocedure voor registratie wordt de werkzaamheid en veiligheid van de producten door de overheid getoetst en slechts producten met een bewezen goede werking worden geregistreerd (Groot et al., 2016).

Er is nog een aantal minder bekende veevoederadditieven die mogelijk een positief effect hebben op het darmepitheel en/of de darmflora, zoals bloedplasma of enzymen. Het toevoegen van gedroogd bloedplasma of eidooier kan leiden tot een verhoging van de antistoffen tegen enterotoxigene *E. coli*, maar de precieze werking is niet bekend. De lokale aanwezigheid van bloedplasma met antistoffen in de darm, zou de darm kunnen beschermen tegen pathogene bacteriën. Het toevoegen van enzymen aan voer wordt al in de pluimveesector uitgevoerd, en zou de intestinale microbiota kunnen beïnvloeden. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan of het toevoegen van enzymen daadwerkelijk een effect heeft op de preventie van speendiarree.

5.2.1.3 Management

Het verbeteren van het management wordt gedaan door enerzijds de stress rondom en na het spenen te beperken, het nemen van biosecurity- en omgevingsmaatregelen en door anderzijds de gastro-intestinale weerstand te verhogen in biggen (AMCRA 2018). Ook wordt wel gesproken over selectie van ongevoelige dieren in de fokkerij, bijvoorbeeld door het fokken van biggen zonder receptoren voor enterotoxigene *E. coli* maar dit is een complexe aangelegenheid en niet eenvoudig beïnvloedbaar op het bedrijf. Daarom wordt hier niet verder op ingegaan.

Stress voorkomen

Het voorkómen van stress rondom spenen is van groot belang. Denk hierbij aan het voorkomen van stress door (onnodig) mengen van tomen, verkleumen, transport en het huisvesten in een nieuwe omgeving.

Biosecurity maatregelen

Zoals voor alle infectieziekten, zijn basis hygiënemaatregelen van groot belang om verspreiding van ziekteverwekkers tegen te gaan en algehele infectiedruk te verlagen. In het kader van speendiarree/oedeemziektepreventie zijn van belang:

- All-in-all out per afdeling;
- Grondige reiniging en desinfectie, ook van waterleidingen;
- Niet mengen van tomen.

Klimaat & Huisvestiging

Qua huisvesting is het van belang om een optimaal stalklimaat te creëren. De thermoneutrale zone van pas gespeende biggen is 26-28 graden Celsius, waardoor het aangeraden wordt om de temperatuur constant te houden tussen deze grenzen. Om rust te bewaren in de toom is het van belang deze zo min mogelijk te mengen en de groepsgrootte aangepast te hebben aan de voorzieningen, waardoor er genoeg voedingsplaatsen zijn en onbeperkte aanvoer van water (AMCRA 2018).

5.2.1.4 Vaccinatie van de biggen

Een andere vorm van preventie is het gebruik van vaccins. Omdat enterotoxigene *E. coli* actief zijn in de dunne darm, geen systemische infectie veroorzaken en niet invasief zijn, is het van belang dat het desbetreffende vaccin actieve mucosale immuniteit opwekt. Deze immuniteit wordt in de darm voornamelijk verkregen door IgM en IgA, die de adhesie en kolonisatie van bacteriën verhinderen. Daarnaast zorgen antistoffen ook voor neutralisatie van de enterotoxines (Fairbrother et al., 2005). Er is in Nederland momenteel een vaccin beschikbaar dat specifiek tegen speendiarree werkt (zie Bijlage 5). Dit is de orale suspensie Coliprotec® F4/F18 lyofilisaat voor varkens. De werkzame bestanddelen bevatten levende niet-pathogene *E. coli* stammen O8:K87 en O141:K94. Het vaccin kan bij 18 dagen

oude biggen ingezet worden tegen enterotoxigene F4-positieve en F18-positieve *E. coli*. De European Medicines Agency heeft de werking van Coliprotec® F4/F18 (EMA 2016a) onderzocht en geeft aan dat het vaccin in vier studies bestudeerd is, waarbij twee keer van een F4 stam en twee keer van een F18 stam gebruik is gemaakt. Deze studies lieten zien dat het vaccin inderdaad het aantal varkens met middelmatige tot erge diarree verminderden vergeleken met niet gevaccineerde varkens, en dat het vaccin effectief is na 7 dagen, waarbij twee studies aangaven dat het tot 21 dagen na vaccinatie nog bescherming gaf.

5.2.1.5 Zinkoxide

In maart 2017 gaf het Committee on Veterinary Medicinal Products van de European Medicines Agency een negatief advies af over het gebruik van zinkoxide in de diergezondheidszorg (EMA 2017). Binnen de veehouderij werd zink tot dan als reguliere toevoeging in het voer en in hoge veterinaire doseringen (2500 mg zink/ kg voer) toegediend aan varkens, vooral om speendiarree bij gespeende biggen te voorkomen. Deze hoge dosering zinkoxide mocht alleen op attest van de dierenarts toegediend worden op bedrijven die kampten met speendiarreeproblemen (AMCRA 2018 ; groen kennisnet 2017). De reden van het negatieve advies voor het gebruik van zinkoxide is het feit dat zink een zwaar metaal is, dat onoplosbaar is in water en zich stapelt in de bodem. Zink is in geringe mate toxisch voor mens en dier, maar is wel schadelijk voor de bodem, planten en oppervlaktewater-organismen. Daarnaast wordt 80-90% van het toegediende zink niet opgenomen en verlaat het lichaam via de mest.

Zinkoxide werd in de varkenshouderij gebruikt vanwege de antimicrobiële werking, waardoor het gebruikt kon worden als vervanger van antibiotica bij de preventie/behandeling van speendiarree (groenkennisnet 2017). Echter, onderzoek wees uit dat er een verband is tussen zinkresistentie en MRSA. MRSA-bacteriën gevonden in de veehouderij dragen vaak een zinkresistentie-gen. Dit gen schept voordelen voor MRSA bij het gebruik van zinkoxide (selectie van MRSA). Mede hierdoor en vanwege de schadelijke effecten voor het milieu, is besloten dat het enige veterinaire toegelaten zinkoxide-middel (gutaal (feedmix gutal 58% van Huvepharma), wordt gemengd door speenbiggenvoer) sinds 2018 verboden is.

5.2.2 Preventie kraamdiarree

De omstandigheden voor biggen in het vroege leven hebben effect op latere leeftijd. Hierdoor kan de zorg voor de zeug effect hebben op de prestatie van haar biggen. Goed management en dierenwelzijn van zeugen met zuigende biggen is daarom van belang. Onderzoek heeft uitgewezen dat het verbeteren van huisvesting van dragende zeugen, het verminderen van pijn tijdens het werpen, het faciliteren van goede en vroege opname van colostrum, sociale interactie tussen tomen en het aanvullend voeren van zeugen tijdens de lactatieperiode een positief effect hebben op het dierenwelzijn (Blavi et al.,2021). In Tabel 5.1 zijn de belangrijkste preventieve maatregelen voor kraamdiarree weergegeven.

Tabel 5.1 Preventieve maatregelen tegen kraamdiarree veroorzaakt door *Clostridium perfringens* en *Escherichia coli*.

Biestmanagement
Darmgezondheid zeug
Huisvesting/omgevingsfactoren
Strikte biosecurity
Vaccinatie tijdens dracht zeug tegen <i>E. coli</i>
Vaccinatie big tegen <i>Clostridium perfringens</i>

Volgens de wetenschappelijke literatuur is de etiologische rol van *Clostridium perfringens* type C in het ontstaan van kraamdiarree (necrotiserende hemorrhagische enteritis) duidelijk. Preventie wordt het best bereikt door zeugen te vaccineren met type C-toxoid halverwege dracht en 2-3 weken voor het werpen. Commerciële toxoïdevaccins zijn behoorlijk effectief en vaccinatie elimineert de ziekte meestal binnen één cyclus (zie bijlage 5 voor een overzicht van beschikbare vaccins). Decimering van de mortaliteit komt vaak voor (Ripley en Gush 1983), uitgaande van een normale respons van de zeug op vaccinatie (Rhodes 1993) en opname van voldoende hoeveelheden biest door de biggen. Booster-injecties met het vaccin moeten ongeveer 3 weken voor de volgende worp worden gegeven.

De etiologische rol van *Clostridium perfringens* type A in het ontstaan van kraamdiarree is een stuk minder duidelijk: het is enerzijds niet mogelijk om via inoculatie met deze kiem ziekte op te wekken in zuigende biggen maar het is anderzijds een kiem die door veel praktici gezien wordt als oorzaak van neonatale diarree. Hoewel de exacte pathogenese en rol van *Clostridium perfringens* type A in neonatale diarree niet duidelijk is, kunnen dezelfde preventieve maatregelen als genoemd bij *Clostridium perfringens* type C toegepast worden.

Een andere veelvoorkomende ziekteverwekker bij het ontstaan van neonatale diarree is *Escherichia coli*. Deze entorotoxinogene bacterie veroorzaakt vaak diarree bij de big op de leeftijd van 0 tot 4 dagen. De pasgeboren big komt bij het verlaten van de baarmoeder en voordat het de spenen van de zeug bereikt, in contact met mest in de kraamstal en de huid van de zeug, wat resulteert in opname van microben uit de darmmicrobiota van de zeug en de omgeving. Onder slechte hygiënische omstandigheden of in een continu-kraamsysteem neemt door de toegenomen infectiedruk van pathogene *E. coli*'s het risico op ziekte toe. Preventie van *E. coli* diarree moet gericht zijn op het verminderen van het aantal pathogene *E. coli*'s in de omgeving door goede hygiëne en het handhaven van geschikte omgevingsomstandigheden. Daarnaast kunnen zeugen tijdens de dracht gevaccineerd worden waarbij het vervolgens cruciaal is dat de biggen voldoende biest van goede kwaliteit opnemen (Rhodes 1993)(zie bijlage 5 voor een overzicht van beschikbare vaccins).

Naast specifieke maatregelen om de infectiedruk van *C. perfringens* en *E. coli* laag te houden, zijn er ook algemene maatregelen die het welzijn en de weerstand van de big kunnen behouden/verbeteren. Het reguleren van de juiste temperatuur in het biggenest en een aangepaste temperatuur voor de zeug (voor de zeug 22 graden en voor de biggen 30-34 graden), het voorkomen van tocht, een goede kwaliteit vloer (geen vloer die warmte onttrekt aan biggen) en het aanbieden van een droge warme omgeving zijn hier voorbeelden van. Biosecurity maatregelen ter preventie van geboorte diarree zijn uitermate belangrijk, zoals een all-in-all out systeem per kraamafdeling, het schoonmaken, desinfecteren en drogen van de kraamstal na iedere ronde, het opruimen van mest achter de zeug en het gebruiken van 'eigen' materialen per afdeling (Rhodes 1993).

5.3 Bevindingen A-teams – tweede bijeenkomst

Zoals aangegeven in hoofdstuk 2, werd voor aanvang van de tweede A-teambijeenkomst aan de deelnemers gevraagd een 'top vier' van preventieve maatregelen voor speendiarree op te stellen, die volgens hen het meest essentieel zijn voor het reduceren van colistinegebruik. In het ene A-team resulteerde dit in de top 4 vermeld in Tabel 5.2, in het andere A-team resulteerde dit in Tabel 5.3. De deelnemers gaven aan dat zij duidelijke (structurele) randvoorwaarden zien waar éérst aan voldaan moet worden voor men verder gaat met de interventies genoemd in Tabel 5.2 en 5.3. Daarnaast gaven zij aan 'hulpmiddelen' te onderscheiden: vaccinaties, inzet van organische zuren, inzet van pre- en probiotica en in uiterste gevallen antibiotica. Daarbij werd aangegeven dat deze hulpmiddelen echt als 'laatste redmiddel' gezien worden; als aan alle randvoorwaarden is voldaan en als alle punten genoemd in Tabel 5.2 en 5.3 geoptimaliseerd zijn (of het is niet mogelijk om aan al deze punten te voldoen), dan worden de hulpmiddelen ingezet bij aanhoudende ziekteproblematiek.

Tabel 5.2 Top 4 preventieve maatregelen voor speendiarree.

Volgorde	Deelnemer 1	Deelnemer 2	Deelnemer 3	Gezamenlijke top - 4
1	Voermanagement	Voeropname kraamstal	in Voeropname in kraamstal	Randvoorwaarden (zoals speenleeftijd, watermanagement, genetica en verzorging)
2	Voermanagement	voersamenstelling	Voeropname na spenen (dag 1-3)	Voermanagement
3	Voermanagement		Speengewicht/uniformiteit	
4	Voermanagement			

Zoals uit Tabel 5.2 en 5.3 blijkt, lag de nadruk unaniem op voeding, variërend van onderdelen van het voedingsmanagement (zoals opname in de kraamstal) tot het complete voermanagement. Het voermanagement omvat alle aspecten van het voer: de samenstelling van het voer, de vorm waarin het aangeboden wordt (korrel, kruim), de wijze waarop het in de hokken aangeboden wordt (vreetplaatsen: type, locatie, aantal, bereikbaarheid), de opname door de dieren vóór en na het spenen.

Tabel 5.3 Top preventieve maatregelen voor speendiarree.

Volgorde	Deelnemer 1	Deelnemer 2	Deelnemer 3	Deelnemer 4	Gezamenlijke top - 4
1	Voer (opname voor spenen/samenstelling /momenten van schakelen/bereikbaarheid)	Voermanagement na spenen	Voeropname voor spenen	Voeropname voor spenen, gebaseerd op speenleeftijd	Voermanagement voor spenen
2	Watervoorziening	Klimaat/omgeving/hygiëne na spenen	(Voer)management na spenen	Voeropname na spenen	Voer-/watermanagement na spenen
3	Speenproces	Water	Voersamenstelling	Tomen bij elkaar	Omgeving
4	Additief/toevoegingen	Vaccinatie biggen	Huisvesting (klimaat)	Animal handling	Biestopname en vaccinatie big
5			Genetica		
6			Speenleeftijd		

In overleg met de A-team deelnemers is een Tabel 5.4 opgesteld die de verschillende randvoorwaarden weergeeft om geboorte- en/of speendiarree te voorkomen teneinde de noodzaak om colistine (of andere antibiotica) in te zetten te verminderen. De tabel geeft grotendeels een soort 'tijdelijk' weer van elkaar opvolgende maatregelen/randvoorwaarden. Eén enkele maatregel of randvoorwaarde is dus niet 'de' oplossing, het gaat juist om de opvolging en samenhang van de verschillende maatregelen en voorwaarden. De A-team deelnemers hebben Tabel 5.4 beoordeeld op volledigheid en correctheid, vanuit hun eigen praktijkervaring. Daarbij hebben ze in kolom 'prioriteit mediaan' de mate (uit 1-5) aangegeven in hoeverre deze maatregelen/randvoorwaarden naar hun mening van belang zijn, wat geresulteerd heeft in een 'ranking' binnen de verschillende randvoorwaarden.

Tabel 5.4 Weergave van verschillende randvoorwaarden (algemeen, voor het spenen, rond het speenproces en na het spenen) die in bepaalde mate invloed hebben op het voorkómen van geboorte- en/of speendiarree. Voor alle randvoorwaarden zijn weergegeven: voor- en nadelen, kansen en belemmeringen, het relatieve effect op colistineinzet, de termijn waarop het effect optreedt, de uitvoerbaarheid en of deze randvoorwaarde als laaghangend fruit gezien wordt. In de laatste kolom wordt weergegeven in hoeverre deze randvoorwaarde door de dierenartsen gezien van belang is (schaal 1 – 5 met 1 grootste belang en 5 minste belang).

	Maatregel	Voordelen	Nadelen	Kans	Belemmering	Relatief effect op colistine (klein/wisselend/groot)	Termijn effect (kort/lang)	Uitvoerbaarheid (goed/ neutraal/ slecht)	Laaghangend fruit (ja/nee)	Mediaan (1-5)
<i>Algemeen</i>	Hygiëne									
	Gereinigde, ont-vette, gedesinfecteerde kraam- en speenhokken, all-in all-out materiaal per afdeling etc.	Makkelijk te verbeteren, preventie van méér dan alleen speen-diarree mindert uitval/ diarree	Arbeid	Makkelijk inzetbaar, gunstig voor preventie van meerdere infectieziekten	Houder vindt hygiëne al op orde	Groot	Kort	Goed/ neutraal	Ja	2
	Klimaat									
	Temperatuur binnen thermoneurale zone	Kost biggen minder energie om op temperatuur te blijven, meer energie voor groei en weerstand	Kosten	Makkelijk inzetbaar	Hoge kosten als het hele systeem vervangen moet worden	Klein	Kort	Goed	Ja	1
	Luchtkwaliteit	Goede luchtkwaliteit/ventilatie vermindert infectiedruk	Kosten	(Niet altijd) makkelijk inzetbaar	Hoge kosten als het hele systeem vervangen moet worden	Klein	Kort	Goed	Ja	3
	Genetica									
	<i>E. coli</i> F18 (en F4) genetisch	'Van nature' resistent tegen <i>E. coli</i>	Mogelijk mindere productiviteit,	Zeer afhankelijk van attitude varkenshouder	Uitgebreide kennis over genetica noodzakelijk	Groot	Lang	Slecht	Nee Niet praktijkrijp	5

Maatregel	Voordelen	Nadelen	Kans	Belemmering	Relatief effect op colistine (klein/wisselend/groot)	Termijn effect (kort/lang)	Uitvoerbaarheid (goed/ neutraal/ slecht)	Laaghangend fruit (ja/nee)	Mediaan (1-5)
resistente dieren		recessief kenmerk							
Vaccinatie									
Inzet Coliprotec® F4/F18 lyofilisaat voor orale sus-pensie voor varkens	Minder uitval/ diarree	Arbeid, kosten	Inzetbaar als 'diagnostische test'/praktisch inzetbaar om periode van rust te creëren vóórdat effect van andere maatregelen zichtbaar is.	Werkt maar tegen bepaalde stammen	Groot/wisselend Als de basis niet klopt, is effect laag!	Lang	Goed	Nee, last resort	4
Ecoporc Shiga® suspensie voor injectie voor varkens	Minder uitval (geen werking tegen diarree)	Kosten, arbeid, werkt alleen tegen Shiga (STx2E) toxines	Werkt alleen als het om oedeemziekte gaat. Inzetbaar als 'diagnostische test'/praktisch inzetbaar om periode van rust te creëren vóórdat effect van andere maatregelen zichtbaar is.	Bouwt geen immuniteit op	Groot effect bij specifieke problemen. Enkel een kans als al het andere niet helpt.	Kort	Goed	Nee	5
Voor spenen									
Biestmanagement									
Opname van minimaal 250 gram biest van goede kwaliteit per big	Betere darmgezondheid en weerstand	Soms moeilijk stuurbaar/arbeid	Makkelijk inzetbaar, Positief effect op meerdere vlakken	Personeel/ arbeid	Groot	Kort	Goed	Ja	2
Voermanagement									
Voeropname vóór spenen	Goede gewenning darm aan vast	Arbeid, kosten	Makkelijk inzetbaar, behalve gewenning	Arbeid	Groot	Kort	Goed	Ja	1

	Maatregel	Voordelen	Nadelen	Kans	Belemmering	Relatief effect op colistine (klein/wisselend/groot)	Termijn effect (kort/lang)	Uitvoerbaarheid (goed/ neutraal/ slecht)	Laaghangend fruit (ja/nee)	Mediaan (1-5)
	minimaal 150 gram (spenen of 21 dagen) op 300 gram (spenen op 28 dagen)	voedsel, betere overgang bij spenen		aan vast voer ook gewenning aan voerbak						
	Voeren van transitievoer voor opleg	Goede gewenning darm en big aan voer	Echt maatwerk, Arbeid, kosten	Makkelijk inzetbaar	Arbeid	Groot	Kort	Goed	Ja	3
Watermanagement - voldoende wateropname van goede kwaliteit										
	Drinknippel op biggenhoogte (min 1 per 10 biggen)	Gewenning: water leren drinken uit nippel	Kosten	Makkelijk inzetbaar	Installatie schoonhouden	Klein	Kort	Goed	Ja	2
<i>Speenproces</i>	Speenleeftijd na 28 dagen	Betere voeropname, darm beter ontwikkeld	Lastig aan te passen, onbespreekbaar bij sommige houders	Biggen meer resiliënt tegen andere infecties in verdere leven	Type meerwekensysteem bepaalt of wel/niet eenvoudig inpasbaar, attitude varkenshouder	Groot	Kort	Goed	Ja	1
	Voorkomen stress door tomen niet te mengen bij spenen, kraam-opfok in te zetten en/of biggen niet te vervoeren	Betere voeropname en weerstand	Minder overleggen	Wisselend inzetbaar	Attitude Varkenshouder, hokgrootte speenafdeling.	Groot	Kort	Goed tot slecht	Ja	2

	Maatregel	Voordelen	Nadelen	Kans	Belemmering	Relatief effect op colistine (klein/wisselend/groot)	Termijn effect (kort/lang)	Uitvoerbaarheid (goed/ neutraal/ slecht)	Laaghangend fruit (ja/nee)	Mediaan (1-5)
<i>Na het spenen</i>	Watermanagement - voldoende wateropname van goede kwaliteit									
	Aantal drinknippels	Minder concurrentie	Soms nodig systeem om te bouwen	Matig inzetbaar	Kosten	Wisselend	Kort	Neutraal	Nee	1
	Debiet drinknippels	Minder concurrentie	Mogelijk prijzige aanpassingen	Moeilijk inzetbaar	Praktisch moeilijk/ arbeid	Wisselend	Kort	Neutraal	Nee	2
	Goede kwaliteit drinkwater		geen	Makkelijk inzetbaar	Ondergeschoven kindje / snel in vergetelheid als eenmaal gecontroleerd is.					1
	Voermanagement – direct na spenen goede voeropname									
	Voldoende en goed bereikbare vreetplekken	Makkelijk aan te passen	Soms nodig systeem om te bouwen	Matig inzetbaar	Kost ruimte, minder biggen/hok mogelijk./ investeringskosten	Wisselend	Kort	Goed	Ja	1
	Zelfde voer als in kraamstal	Kennen het voer	Geen	Makkelijk inzetbaar	Soms andere voerleverancier	Wisselend	Kort	Goed	Ja	1
	Gevulde vaste en losse voerbakken bij opleg (inclusief regelmatige controle)	Direct kunnen beginnen met eten	Arbeid	Makkelijk inzetbaar	Mengen/uitillen van biggen wordt soms lastiger	Groot	Kort	Goed	Ja	1
	Voermanagement – inzet additieven om darmgezondheid te verbeteren									

Maatregel	Voordelen	Nadelen	Kans	Belemmering	Relatief effect op colistine (klein/wisselend/groot)	Termijn effect (kort/lang)	Uitvoerbaarheid (goed/ neutraal/ slecht)	Laaghangend fruit (ja/nee)	Mediaan (1-5)
Pre-/probiotica	Betere darmgezondheid	Kosten	Makkelijk inzetbaar	Attitude Varkenshouder en voerforlichter	Klein	Kort	Goed	Ja	4
Organische zuren	Betere darmgezondheid	Kosten	Makkelijk inzetbaar	Attitude Varkenshouder en voerforlichter	Klein	Kort	Goed	Ja	3
Zinkoxide door het voer	Zeer effectief	Negatieve milieu effecten, antibioticum-resistentie-selecterend effect	Opnamenorm zinkoxide over hele periode van geboorte tot slacht stellen, op bedrijf bepalen in welk patroon toe te dienen	Gebruik Europees verboden	Groot	Kort	Slecht (wettelijk niet toegestaan)	Nee	3
Voersamenstelling									
Optimaliseer voersamenstelling	Betere voeropname, betere weerstand	Kosten, 'black box'	Makkelijk inzetbaar	Attitude Varkenshouder en voerforlichter	Wisselend	Kort	Goed	Ja	1
Goede kwaliteit grondstoffen	Betere voeropname, betere weerstand	Kosten, 'black box'	Makkelijk inzetbaar	Attitude Varkenshouder en voerforlichter	Wisselend	Kort	Goed	Ja	1

5.4 Conclusie

Wat betreft geboortediarrée veroorzaakt door *E. coli* (en *Clostridium perfringens*) zijn op basis van de wetenschappelijke vakliteratuur verschillende preventieve maatregelen, waaronder bepaalde huisvestings- en omgevingsfactoren, strikte biosecurity en vaccinatie, naar voren gekomen. Dit is niet verder bediscussieerd binnen de A-teams. Binnen de A-teams is er, in aanvulling op de preventieve maatregelen die uit de literatuur naar voren kwamen, wel gediscussieerd over de preventieve handelingsmogelijkheden voor speendiarree. Samengevat werd er door alle A-team deelnemers aangegeven dat er verschillende basismaatregelen (randvoorwaarden) zijn ter preventie van speendiarree, wat aansluit op de bevindingen uit de literatuur.

De interventies 'vaccinatie' en 'toevoegingsmiddelen' werden niet gezien als preventieve interventies maar als hulpmiddelen. Alleen als alle randvoorwaarden ingevuld zijn en alle voermanagement interventies (zie Tabel 5.4) toegepast zijn/niet volledig toepasbaar waren (bijvoorbeeld: de vereiste verandering in voersamenstelling wordt niet gerealiseerd), én de speendiarreeproblematiek nog steeds aanhoudt, werd tijdelijk vaccinatie geadviseerd/ingezet door de A-team deelnemers. Daarnaast werden vaccinaties voornamelijk gezien als een manier om aan te geven dat er bepaalde aanpassingen op het bedrijf noodzakelijk zijn, als met vaccinatie de speendiarreeproblematiek verminderd (de vaccinatie bewijst als het ware dat het bedrijf niet alle randvoorwaarden op orde heeft, en dat de speendiarree wel 'weg' te krijgen is op het bedrijf). De A-team deelnemers zien speendiarree daarom als een problematiek die met nadruk op andere manieren voorkómen kan worden dan met vaccinatie (let wel, dit gaat om vaccinatie tegen speendiarree, niet om vaccinatie tegen geboortediarrée, waar de dierenartsen aanbevelen tegen te vaccineren).

Unaniem werd 'voermanagement' genoemd als de allerbelangrijkste interventie om speendiarree te voorkómen, volgend op de randvoorwaarden goede hygiëne, goed klimaat, voorkómen van stress en goed biestmanagement. Het voermanagement valt daarbij uiteen in het voermanagement vóór en na spenen; de voeropname vóór het spenen is van grote invloed op de voeropname ná spenen en daarmee de fysiologische en morfologische veranderingen in de dunne darm die aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van speendiarree.

Door de A-team deelnemers werden verschillende opmerkingen geplaatst bij het voermanagement:

- Vaak zijn veranderingen snel door te voeren en soms kun je dit 'proefsgewijs' doen: bijvoorbeeld door bij een aantal hokken wel en een aantal hokken niet de interventie door te voeren en dan het effect te evalueren teneinde de varkenshouder te motiveren de maatregel door te voeren.
- Het voer zelf wordt als 'black box' ervaren: de samenstelling in de zin van de hoeveelheid ruw eiwit, ruw vet, koolhydraten, organische stof, anorganische stof, vitamines, mineralen en sporenelementen is wel bekend via de voerbond maar het type grondstof wat gebruikt is, is vaak niet inzichtelijk. Dit terwijl type grondstof benoemd wordt als belangrijke risicofactor in het ontstaan van speendiarree. Een ander aspect van dit 'black box' gevoel is dat biggen op een bepaald voer wel speendiarree krijgen maar na een voerverandering – waarbij vaak niet duidelijk is wat de voerverandering precies inhoudt – geen speendiarree meer hebben.
- De samenwerking in de driehoek dierenarts – varkenshouder – voervoorlichter wordt niet altijd als optimaal ervaren. Soms zijn de overtuigingen van de voervoorlichter en daarmee ook van de varkenshouder dat het voer 'gewoon goed is' en dan kan er ondanks aanhoudende speendiarreeproblematiek geen oplossing komen in de zin van een aangepast voer.

-
- Het blijft maatwerk per bedrijf, zo ook bij biggen op maat voeren. Op sommige bedrijven werkt het erg goed om biggen te categoriseren (mager, gemiddeld, groot) en deze ander voer te geven, op andere bedrijven werkt allemaal hetzelfde voer juist weer het beste.
 - Er is veel kennis over voer en ook over voertoevoegingen in het kader van speendiarree, maar men ervaart nog niet dat deze kennis op ook op een praktisch toepasbare manier bij de dierenartsen terecht komt.

6 Eind evaluatie & aanbevelingen vanuit A-teams

Na afloop van de derde en tevens laatste bijeenkomst kregen de deelnemende dierenartsen een eind enquête toegestuurd met daarin vragen die specifiek over het A-team en over de bijeenkomsten gingen. Daarnaast was het doel van de eind enquête om te evalueren of de deelnemers op een andere manier zijn gaan kijken naar hun colistinevoorschrijfgedrag. De enquête bestond uit 33 meerkeuzevragen (met als opties helemaal eens- eens- neutraal- oneens – helemaal oneens) en twee open vragen en is door zes van de acht deelnemers ingevuld. Zie bijlage 3 voor de volledige enquête en uitslag.

6.1 Evaluatie van het A-team

Over het algemeen keken de deelnemers positief terug op hun deelname aan de A-teams. Er werd door alle dierenartsen (5 helemaal eens/eens, 1 neutraal) aangegeven dat het A-team een relevante aanvulling was op andere vormen van intervisie, waarbij een deel (3 helemaal eens/eens, 2 neutraal, 1 oneens) aangaf dat het A-team geschikt zou zijn als vast onderdeel in het bespreken van het antibioticumgebruik om zo onderbouwd beslissingen te nemen omtrent behandeling van dieren waarbij zowel diergezondheid, volksgezondheid als de omgeving in acht genomen worden. Het prudent, rationeel gebruik van colistine werd volgens de dierenartsen bediscussieerd en geconcretiseerd teneinde het voorschrijfgedrag van colistine te optimaliseren (6 helemaal eens/eens). Daarnaast werd het A-team gezien als een veilige omgeving waar er open en eerlijk over het colistinevoorschrijfgedrag gesproken kon worden (5 eens, 1 neutraal). Het A-team werd ervaren als een leerzame en waardevolle vorm van intervisie, met als voordeel om collega's uit andere praktijken te spreken en ervaringen te delen. Ook werd er aangegeven dat een aantal dierenartsen (4 helemaal eens/eens, 2 neutraal) binnen hun eigen praktijk/samenwerkingsverband meer discussie kregen over het colistinevoorschrijfgedrag/-beleid. Of de dierenartsen het praktijkbeleid na deelname aan het A-team opnieuw geëvalueerd hebben, verschilde tussen de dierenartsen (2 eens, 3 oneens, 1 nog niet aan toe gekomen).

Alle deelnemers kijken unaniem positief terug op de bijeenkomst met de voedingsexperts (6 eens/helemaal eens) en in het algemeen werd er erg positief teruggekeken op alle drie de bijeenkomsten. Uit de enquête bleek verder dat deelname aan de bijeenkomsten de deelnemers niet perse nieuwe inzichten heeft gegeven over het verminderen van het colistinegebruik (6 neutraal), of ze bewuster gemaakt van het eigen colistine-voorschrijfgedrag (2 eens/3 neutraal/1 oneens) wat goed samen kan hangen met het feit dat de A-teams deelnemers heel beperkt colistine voorschreven.

In tabel 6.1 is als voorbeeld een van de open vragen weergegeven waarbij de vraag was welke aanpassing het A-team eventueel zou verbeteren.

Tabel 6.1 Respons op de vraag 'Welke aanpassing zou u eventueel aan de A-teams willen maken om ze blijvend tot een succes te maken?' uit de eind enquête.

Welke aanpassing zou u eventueel aan de A-teams willen maken om ze blijvend tot een succes te maken?

Ik zou expertmeetings en intervisie meer vermengen, concreet: bij bijeenkomst 2 al een expert uitnodigen met daarbij intervisie en dat ook doen bij latere bijeenkomsten.

Was op zich al goed, misschien is het ook goed als de dierenartsen nog meer hun kennis en ervaringen kunnen delen, bijv. aan de hand van cases uit de praktijk.

Goed format, in eerste instantie niks aan veranderen, maar meer inzetten bij antibioticumdiscussies.

Veel van dit project is herkenning en bevestiging (in de positieve zin bedoeld).

A-teams in regioverband, of in samenwerkend praktijkverband oprichten??

6.2 Evaluatie van colistinevoorschrijfgedrag A-teams

Ondanks dat de deelnemers allen erg gemotiveerd waren als het gaat om hun antibioticumvoorschrijfgedrag (zie hoofdstuk 4), was de reactie wisselend op de vraag of hun voorschrijfgedrag ten opzichte van vóór het onderzoek ten positieve was veranderd (2 eens/2 neutraal/ 2 oneens/helemaal oneens) door het onderzoek. Als toevoeging op de enquête kregen we deze feedback 'Als je de enquête invult als iemand die al weinig colistine voorschrijft, kun je de indruk krijgen dat je niks leert in het A-team op het gebied van voorschrijfgedrag en zou je de indruk kunnen wekken, dat je weinig leert van deelname in het A-team, maar dat is niet zo'.

Of de dierenartsen na hun deelname aan het A-team meer nadenken over het gebruik van alternatieven om zo de inzet van colistine te verminderen in de toekomst is wisselend (4 eens, 1 neutraal, 1 oneens), maar de meeste dierenartsen staan hier meer bij stil (alternatieven waren niet nader gespecificeerd in de vraagstelling). Dit onderwerp is tijdens de bijeenkomsten meermaals aan bod gekomen, waaruit bleek dat de dierenartsen op verschillende manieren keken naar het inzetten van alternatieven.

De deelnemers gaven aan dat de gegevens die ze teruggekoppeld kregen over het eigen voorschrijfgedrag leidde tot meer inzicht (4 eens/ 2 neutraal), met daarbij de kanttekening dat de systemen waarin het antibioticumgebruik vastgelegd werd, niet voor elke deelnemer erg makkelijk was om snel inzicht te krijgen op het colistine-voorschrijfgedrag op de verschillende bedrijven waar ze een één-op-één relatie mee hadden (2 eens/ 1 neutraal/ 2 oneens/ 1 helemaal oneens).

6.3 Aanbevelingen vanuit de A-teams

Uit de tweede bijeenkomst van de A-teams bleek duidelijk dat colistinegebruik samenhangt met het voedingsmanagement. Aan de hand van deze kennis zijn voor de derde bijeenkomst drie experts op het gebied van het microbiom en voeding uitgenodigd voor inhoudelijke presentaties die dieper ingegaan zijn op het microbiom en de rol van voeding in het kader van spendiarreepreventie. Zowel het gegeven dat deze experts uitgenodigd zijn en de bevindingen uit de tweede bijeenkomst hebben ertoe geleid dat bij een groot deel van de aanbevelingen de nadruk ligt op het voermanagement. Hierbij kwam vooral het voermanagement naar voren, waarbij meer inzicht in de voersamenstelling gewenst is. In de beleving van de dierenartsen, hebben voervoorlichters een belangrijke rol (voer is de hoogste kostenpost voor varkenshouder), waardoor de inbreng vanuit de driehoek adviseur/veehouder/dierenarts niet altijd gelijk verdeeld is. Hierbij ontstond in de A-teams ook discussie over het gegeven dat er voor varkenshouders en dierenartsen benchmarking van het antibioticumgebruik, respectievelijk antibioticumvoorschrijfgedrag plaatsvindt maar dat niet inzichtelijk is hoe antibioticumgebruik op varkensbedrijven per voerfirma verdeeld is. De A-team deelnemers benadrukten dat het van belang is dat iedereen zich bezig blijft houden met het eigen kennisveld; een dierenarts kan zeker zaken signaleren die relevant zijn voor de voeradviseur en andersom, maar een voeradviseur kan bijvoorbeeld geen advies geven om antibiotica in te gaan zetten aldus de A-team deelnemers.

Omdat colistinegebruik vanwege spendiarree volgens de A-team deelnemers grotendeels een voermanagement gerelateerd probleem is, is de samenwerking met voervoorlichters van essentieel belang.

Hierbij zou meer transparantie over voersamenstelling en praktische kennis over voer(samenstelling) en de interactie met darmgezondheid van belang zijn.

Daarnaast werd het colistinegebruik door de A-team deelnemers gezien als een ketenbreed probleem, waardoor een ketenbrede benadering van belang is. De deelnemers zouden graag zien dat de problematiek gedragen wordt door alle ketenpartners (rol voor POV, IKB) waarbij gezamenlijk uitgestraald wordt dat een reductie in het gebruik van colistine belangrijk is. Daarnaast vonden A-team deelnemers het belangrijk dat er meer aandacht komt voor positieve communicatie. Uit het recent gepubliceerde SDA-rapport (juni 2022) blijkt bijvoorbeeld dat het gebruik van colistine in 2021 is gedaald, en de dierenartsen zouden dit graag meer terug zien in de communicatie zodat het duidelijk is dat er gewerkt wordt aan deze problematiek.

Ook geven de A-team deelnemers aan dat veel punten (zoals het al dan niet opvolgen van adviezen) binnen de varkenshouderij samenhangen met de opbrengstprijzen voor de biggen. Een groot deel van de randvoorwaarden en interventies – om het colistinegebruik te reduceren – hangen af van arbeid of financiële middelen, waardoor een hogere opbrengstprijs voor de biggen effect kan hebben op het verminderen van colistinegebruik. Zo wordt er als voorbeeld door de A-team deelnemers genoemd dat in plaats van een verplichte minimale speenleeftijd op te leggen, er beter concepten ontwikkeld kunnen worden waarbij de marktwaarde voor biggen gespeend op 33 dagen beter is.

Als laatste punt wordt zinkoxide kort aangehaald door de A-team deelnemers. Hierbij wordt aangegeven dat het prettiger zou zijn als de wettelijke normen voor voer niet meer uitgedrukt worden per kg voer, maar per dag per kg big. Dit geldt ook voor andere vitamines en mineralen waarvoor normen per kg voer zijn vastgelegd. Dieren die efficiënt groeien kunnen op die manier beter op behoefte gevoerd worden.

In deze derde bijeenkomst is ter afsluiting ook besproken wat de dierenarts nodig heeft vanuit het Ministerie van LNV en/of de varkenssector om eventuele preventieve handelingsopties uit te voeren. Deze punten staan hieronder weergegeven.

Tot slot werden de volgende, andere zaken genoemd door de A-team deelnemers:

- Colistine moet beschikbaar blijven ter behandeling van spendiarree en geboortediarree. Als het goed gaat kun je zonder, maar als het niet goed gaat, wil je colistine in kunnen zetten.
- Behoud colistine als tweede keuze antibioticum (en niet als derde keuze).
- Vaccinaties worden alleen maar duurder en dat maakt het uitdagender om vaccinaties te implementeren in plaats van andere (goedkopere) interventies, zoals antibiotica.
- Heeft de overheid oog voor het illegale circuit (importeurs die rondrijden met 'grondstoffen' waarbij deze grondstoffen 'van alles' kunnen zijn waaronder zaken die niet met de wet stroken)?
- Hoe omschrijf je de situatie waarin je colistine wél in zult moeten/mogen zetten? Denk aan effectiviteit van de behandeling: wat is de kennis hierover? Is het mogelijk hier een praktisch bruikbaar protocol over op te stellen? En wat is een goede behandeling, waarom werken andere antibiotica niet goed? Of denken we dat? En waar leggen we, op een praktisch toepasbare manier, de grens m.b.t. welzijn van het dier in bijvoorbeeld de keuze om tóch colistine in te zetten? *Noot: deze punten zullen grotendeels meegenomen worden in het vervolgonderzoek colistine dat vanuit de POV gefinancierd wordt en door Royal GD uitgevoerd wordt.*
- Gezamenlijk gezondheid verbeteren - er is winst te behalen in driehoek dierenarts/voervoerlichter/varkenshouder. De neuzen staan in deze driehoek niet altijd dezelfde kant op en soms is ook niet iedereen even goed (men 'ziet het niet', 'Kan iedereen het beeld in de stal vertalen naar het goede recept?').
- Op vlak communicatie is ook veel te halen: niet 'je voer is niet goed' maar 'we gaan met voermanagement aan de slag'.
- Verbeter de kennis van de dierenarts over voer en zorg dat dierenartsen inzicht krijgen in grondstofsamenstelling maar vooral ook de kwaliteit van de grondstoffen.

7 Conclusies en aanbevelingen vanuit het onderzoekteam

De conclusie en aanbevelingen vanuit het onderzoeksteam zijn opgesplitst in conclusies en aanbevelingen specifiek over de werking van het A-team en een overkoepelende conclusie en aanbevelingen vanuit het gehele onderzoek.

7.1 Conclusie over de A-teams

In het najaar van 2021 zijn de onderzoekers actief begonnen met het werven van deelnemers voor het onderzoek met het doel 10 gemotiveerde varkensartsen te selecteren. Naast de selectie van de dierenartsen werd de werkwijze van de veterinaire A-teams opgesteld met aandacht voor de doelstelling, de samenstelling van de A-teams, de A-team bijeenkomsten (begeleiding, nascholingspunten), de dialoog tussen praktijk en vertegenwoordiger A-team en tot slot de borging van vertrouwelijkheid binnen de A-teams. Zie de gedetailleerde werkbeschrijving in bijlage 1.

De onderzoekers hebben de A-teams opgezet en uitgevoerd conform de bovenstaande werkbeschrijving. De *doelstelling* van de A-teams was binnen het kader 'colistinegebruik', het creëren van een structuur waar het prudent, rationeel gebruik van colistine bediscussieerd, transparant en geconcretiseerd werd en waarbij gereflecteerd kon worden op en geleerd kon worden van elkaar teneinde het voorschrijfgedrag van colistine verder te optimaliseren (en het gebruik te verminderen). Uit de eind enquête blijkt dat alle dierenartsen vonden dat de A-teams een geschikte methode was om het prudent, rationeel gebruik van colistine te bediscussieren en concretiseren teneinde het voorschrijfgedrag van colistine te optimaliseren. Daarnaast werd het A-team gezien als een veilige omgeving waar er open en eerlijk over het colistinevoorschrijfgedrag gesproken kon worden. Het A-team werd door alle deelnemers ervaren als een leerzame en waardevolle vorm van intervisie, waarbij het antibioticumgebruik met collega's van andere praktijken besproken werd.

De onderzoekers waren erg tevreden over de deelnemende dierenartsen en hun open en proactieve houding ten opzichte van het delen van informatie over hun colistine- en antibioticumvoorschrijfgedrag en kennis, ervaringen, kansen en belemmeringen op het gebied van inzet van antibiotica (en specifiek colistine) op hun één-op-één bedrijven. Hierdoor werden A-team bijeenkomsten levendige bijeenkomsten met actieve inbreng en goed meedenken van de deelnemers wat het onderzoek ten goede kwam. Daarnaast werd in samenspraak met de A-team deelnemers bepaald welke experts passend zouden zijn in het satellietteam en reageerden de A-team deelnemers actief met feedback en/of aandachtspunten op de overkoepelende conceptrapportages (die door het onderzoeksteam gemaakt en gedeeld werden na iedere A-team bijeenkomst).

De deelnemende dierenartsen werd gevraagd de ervaringen, kennis en ideeën die zij opdeden in de A-team bijeenkomsten *te delen* met hun praktijkcollega's middels reguliere bijeenkomsten (zoals een vaste maandelijks vergadering) waar het onderwerp geagendeerd kon worden. Uit de eindenquête bleek dat de helft van de dierenartsen meer discussie had binnen de praktijk-/samenwerkingsverband over het colistinevoorschrijfgedrag/beleid, maar dat de meeste dierenartsen het colistinevoorschrijfbeleid op hun praktijk niet opnieuw geëvalueerd hebben.

Om de *vertrouwelijkheid* te borgen binnen de A-teams hadden alle deelnemers een vertrouwelijkheidsverklaring getekend, waarin benadrukt werd dat de discussies en data gedeeld in de bijeenkomsten niet gedeeld mochten worden met derden. Uit de eindenquête bleek dat alle deelnemers de A-team bijeenkomsten hebben ervaren als een veilige omgeving waar open over het colistinevoorschrijfgedrag en de bijkomende praktijk-/bedrijfsgebonden discussiepunten kon worden gesproken.

Eén van de deelvragen van dit onderzoek was gericht op de functie van de A-teams: kunnen veterinaire A-teams een bijdrage leveren aan het verminderen en verfijnen van het colistinegebruik? De onderzoekers zien, op basis van persoonlijke ervaringen en de resultaten zoals beschreven in dit rapport, de Antimicrobial Stewardship teams als een nuttige aanvulling op de huidige vorm van intervisie. Binnen het korte tijdsbestek van dit onderzoek en het feit dat de deelnemende dierenartsen al laagvoorschrijvers zijn hebben de A-teams niet expliciet geleid tot een vermindering van het colistinegebruik, maar wel mogelijk een verfijning. Daarnaast was hoofddoel van het onderzoek niet om het colistinegebruik actief te reduceren, maar om het colistinevoorschrijfgedrag bespreekbaar en inzichtelijk te maken, en A-teams leveren hier zeker een bijdrage aan.

7.2 Aanbevelingen over de A-teams

De A-teams worden door de onderzoekers gezien als een geschikte methode om/als:

- het prudent, rationeel gebruik van colistine te bediscussiëren en concretiseren teneinde het voorschrijfgedrag van colistine te optimaliseren;
- een veilige omgeving waar open over het colistinevoorschrijfgedrag en de bijkomende praktijk-/bedrijfsgebonden discussiepunten kan worden gesproken;
- een nuttige aanvulling op de huidige vorm van intervisie;
- intervisie verder in te zetten bij antibioticumdiscussies.

Uit de eind-enquête kwam unaniem naar voren dat het A-team wordt ervaren als een waardevolle vorm van intervisie waar met collega's van andere praktijken gesproken wordt over het antibioticum voorschrijfgedrag. Het wordt aanbevolen om de A-team structuur verder uit te rollen over praktijken voor wat betreft antibioticumgebruiks/voorschrijfgedragdiscussies. Uit de eind-enquête kwam ook naar voren dat er in wisselende mate over het voorschrijfgedrag of praktijkbeleid (mbt colistine) gesproken werden met collega's binnen de eigen praktijk naar aanleiding van de A-teambijeenkomsten. Het onder leiding van een externe discussieleider discussiëren over colistinegebruik binnen praktijken (in plaats van over praktijken zoals in dit project) zou de mogelijkheid kunnen bieden om binnen praktijken op colistine voorschrijfgedrag te reflecteren waarbij bijvoorbeeld aanvullende bedrijfsgezondheidsplannen en uitgevoerde zelfevaluaties meegenomen kunnen worden voor inhoudelijke bespreking.

De A-team structuur biedt immers de mogelijkheid om náást een moderator (zoals de onderzoekers in dit project) ook experts in satellietteams op te laten treden. Door dergelijke activiteiten – waarbij persoonlijke documentatie benut wordt - binnen een praktijk/samenwerkingsverband te organiseren, ontstaat een veilige omgeving waar men bijvoorbeeld niet direct in discussie hoeft te gaan met een (concurrerende) collega van een andere praktijk.

7.3 Conclusies uit het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek was het identificeren van redenen voor toegenomen colistinegebruik en het onderzoeken van mogelijkheden om het colistinegebruik te reduceren in de varkenshouderij. Om deze doelstelling te realiseren, werden vier deelvragen centraal gesteld die hierna stuk voor stuk van een conclusie worden voorzien.

7.3.1 Wat is de omvang en aard van het colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij?

Op basis van gegevens van de SDa zijn de omvang en aard van het colistinegebruik duidelijk in beeld gebracht: het grootste gebruik (in kilogrammen en DDA_F) ligt bij de speenbiggen. Ook uit de informatie over het voorschrijfgedrag van de deelnemers van de A-teams bleek dat in de diercategorie 'speenbiggen' het grootste colistinegebruik plaatsvindt, maar dat – in het geval colistine niet meer beschikbaar zou zijn – juist bij de zuigende biggen een *welzijnsprobleem* naar voren zal komen. Alle A-team deelnemers gaven mede hierom tijdens de bijeenkomsten duidelijk het belang van de mogelijkheid om colistine in te zetten aan.

Het hoogste colistinegebruik vond qua 'bedrijfstype' plaats op gespecialiseerde speenbiggenbedrijven. Op speenbiggenbedrijven waar colistine ingezet wordt, was dit vaak structureel (over meerdere jaren heen). Ondanks dat het onderzoeksteam bewust bij de werving van de deelnemers op zoek is gegaan naar dierenartsen die frequent colistine voorschreven, bleek dat toen hun voorschrijfgedrag daadwerkelijk inzichtelijk gemaakt was, zij in de meeste gevallen veel minder colistine voorschreven dan ze zelf ingeschat hadden. Hierdoor hebben er geen veelvoorschrijvende dierenartsen deelgenomen aan het onderzoek. Gedurende het onderzoek heeft de SDA de antibioticumgebruikscijfers over 2021 gepubliceerd. Hieruit is een duidelijke daling van het colistinegebruik naar voren gekomen, wat een belangrijke eerste stap is in het verder verminderen en verfijnen van het colistinegebruik.

De beperking van dit onderzoek is dat er, ondanks gerichte zoekacties (en de inschatting van verschillende deelnemers dat ze meer colistine voorschreven dan uit de bedrijfsgegevens bleek), alleen maar laagvoorschrijvende dierenartsen deelgenomen hebben aan dit project, die gematigd en rationeel omgaan met het colistinegebruik. Dit geeft mogelijk een incompleet beeld over de situatie op hooggebruikende varkensbedrijven, en welke problemen er op zulke bedrijven spelen. De deelnemende dierenartsen hechten waarde aan de mogelijkheid tot inzetten van colistine, maar dit neemt niet weg dat er voor hoogvoorschrijvende dierenartsen en voor hooggebruikers druk ligt op reductie van het colistinegebruik. Een VBI (Veterinaire Benchmark Indicator) specifiek voor colistine zou daaraan bij kunnen dragen, om zo meer inzichtelijk te maken wie hoog/laag is.

7.3.2 Wat zijn de oorzaken/redenen voor het (toegenomen) gebruik van colistine binnen de varkenshouderij in de afgelopen jaren?

Uit de bijeenkomsten, de enquête 'nulmeting' en de quickscan bleek dat colistine voornamelijk voorgeschreven werd ter bestrijding van speendiarree. Om speendiarree te voorkomen in de varkenshouderij – en daarmee de inzet van colistine te verminderen – moeten de zogenoemde randvoorwaarden op orde zijn, zoals hygiëne, klimaat, biestmanagement en watermanagement. Hierbij de kanttekening dat een enkele maatregel of randvoorwaarde niet 'de' oplossing is, het gaat juist om de opvolging en samenhang van de verschillende maatregelen en voorwaarden. Naast deze randvoorwaarden werden er door de dierenartsen twee factoren geïdentificeerd die in hoge mate invloed hebben op het voorkomen van speendiarree: speenleeftijd/management en voermanagement. Alle dierenartsen gaven aan dat later spenen (na 28 dagen) positieve effecten heeft op de weerstand van de big, en leidt tot een betere voeropname. Ondanks dat aangegeven werd dat later spenen bij sommige varkenshouders moeilijk bespreekbaar is, werd dit wel gezien als 'laaghangend' fruit. De dierenartsen merkten namelijk wel dat er een verschuiving plaatsvond van speenleeftijd de afgelopen jaren, en dat dit onderwerp vaker op tafel lag. Daarnaast zien de dierenartsen unaniem voermanagement als een speerpunt rondom de speenproblematiek. Hierbij wordt het voer zelf als 'black box' gezien: de samenstelling is vaak wel bekend via de voerbon maar het type grondstof is niet inzichtelijk en ook de toevoegingen aan het voer zijn vaak niet bekend, terwijl het type grondstof benoemd werd als belangrijke risicofactor in het ontstaan van speendiarree. Daarnaast gaven de dierenartsen aan dat voerveranderingen vaak goed werken, maar het voor de dierenartsen onduidelijk is wat de voerverandering precies inhield. In dit opzicht zou de samenwerking in de driehoek dierenarts – varkenshouder – voervoorlichter optimaler benut kunnen en moeten worden, een goede dialoog tussen dierenarts en voervoorlichter is essentieel. Voeding kan een goede aanpak ondersteunen, maar is geen wondermiddel om te compenseren voor niet-optimale factoren in management en/of diergeneeskundige begeleiding.

7.3.3 Op welke wijze is het colistinegebruik verantwoord te verminderen, zonder negatieve gevolgen voor diergezondheid, dierenwelzijn en volksgezondheid binnen huidige houderijsystemen?

Het belangrijkste aspect dat wat betreft deze vraagstelling naar voren gekomen is, is de zorg omtrent de gezondheid en het welzijn van gespeende maar met name ook van zuigende biggen. De ziektebeelden waar colistine voor ingezet wordt (met name neonatale diarree en speendiarree) hebben een snel en ernstig verloop met uitval wat betekent dat de tijd die beschikbaar is om een effectieve behandeling in te zetten heel kort is. Over mogelijke gevolgen voor volksgezondheid zijn geen specifieke bevindingen gedaan in de uitvoering van dit project; er is wel nagevraagd bij de SDA of de daling van het colistinegebruik in de varkenshouderij in 2021 geleid heeft tot een verschuiving naar/toename in het gebruik van andere

antibiotica (zoals neomycine, paromomycine). Uit de SDA notitie 'Analyse van het colistinegebruik bij varkens' blijkt dat het colistinegebruik sterker afgenomen is dan het gebruik van aminoglycosiden is gestegen (aminoglycosiden worden regelmatig ingezet bij darmproblemen rond spenen). Aminoglycosiden zijn dus niet of beperkt ingezet als alternatief voor colistine.

7.3.4 Kunnen veterinaire A-teams een bijdrage leveren aan het verminderen en verfijnen van het colistinegebruik?

Zie hoofdstuk 8.1 en 8.2: de veterinaire A-teams leveren een bijdrage aan het verminderen en verfijnen van het colistinegebruik in de varkenshouderij.

7.4 Aanbevelingen vanuit het onderzoek

In de verschillende hoofdstukken zijn al diverse aanbevelingen vanuit dit onderzoek naar voren gekomen. Overall zien het onderzoeksteam de volgende aanbevelingen als speerpunten voor vervolgonderzoek/-actie:

- Optimaliseer de samenwerking in de driehoek dierenarts – varkenshouder – voerforlichter, een goede dialoog tussen dierenarts en voerforlichter is essentieel voor verdere reductie colistine- en ander antibioticumgebruik.
- Creëer een duidelijk kader waarbinnen colistine wel ingezet mag worden, met aandacht voor welzijn van de zuigende en gespeende biggen én geef duidelijk aandacht aan en onderbouwing voor de inzet van andere antibiotica dan colistine ter behandeling van door *E. coli* veroorzaakte diarree. Het verdient aanbeveling dit verder uit te werken in het POV colistine onderzoek 'Vermindering en verfijning van het colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij'.
- Koppel de colistine-gebruikgegevens met meer aanvullende gegevens zoals speenleeftijd, bedrijfsgrootte, bedrijfssysteem (week- of meerweekensysteem) en ras/genetische achtergrond, om 'risico' bedrijven beter te kunnen identificeren.
- Rol de A-teamstructuur verder uit, om zo antibioticum gerelateerde onderwerpen te bediscussieren en mogelijk ook praktijkbeleid bespreekbaar en inzichtelijk te maken.
- Omdat dit project zich met name op de dierenartsen (voorschrijvers) gericht heeft en niet zozeer op de varkenshouders (gebruikers), wordt het aanbevolen om ook varkenshouders met elkaar te laten praten over hun colistinegebruik (bijvoorbeeld door een laaggebruiker met hooggebruikers te laten praten). Daarbij is het van belang dat de varkenshouders op de hoogte zijn van de status van colistine en waarom het gebruik van dit middel beperkt dient te worden.
- Omdat het de onderzoekers opviel dat het bijeenbrengen van specifieke voorschrijfgegevens om het colistinevoorschrijfgedrag per A-team deelnemer te visualiseren, vrij complex en tijdrovend was, wordt het ook aanbevolen om binnen de bestaande registratiesystemen, meer opties voor het visualiseren van gebruik per dierenarts over zijn/haar bedrijven heen (type antibioticum, verloop in de tijd etc.) mogelijk te maken. Het inzichtelijk maken van het antibioticumgebruik is in het antibioticumreductie beleid van de afgelopen jaren een heel belangrijk middel gebleken om tot reductie te komen en werd ook door de A-team deelnemers als waardevol gezien.
- Ga met dierenartsen en veevoerbranche in overleg om het gevoel van 'voersamenstelling is een black box' van concrete acties en oplossingen te voorzien teneinde de zorg voor gezondheid en welzijn van de varkens verder te optimaliseren.

8 Colistinegebruik in de pluimveesector

Rapportage

Colistinegebruik in de veehouderij – onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op leghennen

Jeanine Wiegel ¹

¹ Royal GD, Deventer

Wageningen Livestock Research

Rapportage bij rapport 1424

Wiegel, J. 2023. Colistinegebruik in de pluimveesector. Wageningen Livestock Research, Rapportage bij rapport 1242.

Samenvatting NL Het gebruik van colistine in de veehouderij staat onder druk. In dit project is nader onderzocht wat de ontwikkelingen zijn in colistinegebruik in het buitenland en of de Nederlandse pluimveesector, en specifiek de leghennen, hier leerpunten uit kan halen. Het colistinegebruik in de leghennensector is fors gedaald. Aanbevolen wordt voor verdere verlaging van het colistinegebruik, te focussen op onderzoek naar risicofactoren voor *E. coli* uitbraken en effectiviteit van alternatieven en vaccins voor *E. coli* problemen bij leghennen. Het is wenselijk om het colistinegebruik onder de aandacht van zowel veehouders als dierenartsen te blijven houden.

Summary UK The use of colistin in livestock farming has been under pressure. This project further investigated the developments in colistin use abroad and whether the Dutch poultry sector, and specifically the laying hens, can learn from this. Colistin use in the laying hen sector has fallen sharply. To further reduce colistin use, it is recommended to focus on research into risk factors for *E. coli* outbreaks and the effectiveness of alternatives and vaccines for *E. coli* problems in laying hens. It is desirable to keep the use of colistin under the attention of both livestock farmers and veterinarians.



Dit werk valt onder een Creative Commons Naamsvermelding-Niet Commercieel 4.0 Internationaal-licentie.

© Wageningen Livestock Research, onderdeel van Stichting Wageningen Research, 2022

De gebruiker mag het werk kopiëren, verspreiden en doorgeven en afgeleide werken maken. Materiaal van derden waarvan in het werk gebruik is gemaakt en waarop intellectuele eigendomsrechten berusten, mogen niet zonder voorafgaande toestemming van derden gebruikt worden. De gebruiker dient bij het werk de door de maker of de licentiegever aangegeven naam te vermelden, maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat zij daarmee instemmen met het werk van de gebruiker of het gebruik van het werk. De gebruiker mag het werk niet voor commerciële doeleinden gebruiken.

Wageningen Livestock Research aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele schade voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten van dit onderzoek of de toepassing van de adviezen.

Wageningen Livestock Research is NEN-EN-ISO 9001:2015 gecertificeerd.

Op al onze onderzoeksopdrachten zijn de Algemene Voorwaarden van de Animal Sciences Group van toepassing. Deze zijn gedeponeerd bij de Arrondissementsrechtbank Zwolle.

Rapportage bij Openbaar Wageningen Livestock Research Rapport 1242

Inhoud

Samenvatting	58
1 Inleiding	59
2 Materiaal en Methoden	60
2.1 Deskstudie	60
2.2 Directe benadering van experts	60
2.3 Benadering van practici door middel van een enquête via FVE	60
3 Resultaten	61
3.1 Deskstudie	61
3.2 Directe benadering van experts	63
3.3 Benadering van practici door middel van een enquête via FVE	63
4 Discussie	65
5 Conclusies en aanbevelingen	67
Referenties	68
Bijlage 1 NL BO Research 2021	70



Samenvatting

Het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit heeft opdracht gegeven aan Wageningen Livestock Research om onderzoek uit te voeren naar achterliggende redenen van de toename in het colistinegebruik in de varkenshouderij en leghennensector en mogelijkheden om dit gebruik te verminderen.

Het antibioticumgebruik in de veehouderij is in de afgelopen jaren met ca. 70% afgenomen. Daarbij is het gebruik van derde keuze middelen tot een minimum gereduceerd. Het gebruik van colistine (of Polymyxine E) is in de periode 2009-2017 met 80% afgenomen, echter in de jaren daarna werd weer een toename gezien. Ten opzichte van 2017, was het colistinegebruik in 2019 met 62,1% toegenomen. Het grootste aandeel van deze toename is toe te wijzen aan de varkenssector. Colistine valt conform de WVAB-richtlijn voor veterinair gebruik in de categorie tweede keuze middelen; in de EMA/AMEG indeling wordt colistine in de 'B' categorie ingedeeld (dezelfde classificatie als de derde keuze middelen (EMA 2019)). Vanaf 2015/2016 is op basis van een EMA advies aan alle bijsluiters van colistine monopreparaten het advies 'Indien mogelijk dient colistine alleen te worden gebruikt op basis van gevoeligheidstests' toegevoegd (EMA: Annex I from Article 35). Colistine wordt door de WHO gezien als 'Highly Prioritized Critically Important Antimicrobial' voor de humane gezondheidszorg. Door de huidige EMA/AMEG en WHO classificatie van colistine en de waargenomen toename in het gebruik in de voorgaande jaren, staat het toepassen van colistine in de diergeneeskunde onder druk ondanks het feit dat het colistinegebruik in de Nederlandse veehouderij in 2021 is gedaald (SDa, 2022). Van de in totaal 1123 gebruikte kilogrammen (kg) polymyxines in 2021 werd er slechts 3 kg gebruikt bij vleeskuikens, nul kg bij vleeskalkoenen en 179 kg bij overige kippen (met name leghennen). Het antibioticumgebruik bij leghennen in Nederland is laag, het aandeel colistine is echter relatief hoog (51% van het totaal bij leghennen in 2022).

Dit onderzoek was er op gericht nader te onderzoeken of er in het buitenland ontwikkelingen in het colistinegebruik en de aanpak met handelingsalternatieven zijn waar de Nederlandse pluimvee- en specifiek de leghennensector leerpunten uit kan halen. De inventarisatie is gedaan middels een deskstudie, directe benadering van experts en een enquête uitgezet door FVE.

Het colistinegebruik wordt nader gespecificeerd per land in het ESVAC rapport (EMA, 2022) over de verkoop van veterinaire antibiotica in Europese landen. Een aantal landen presenteert meer details in aanvullende rapportages. Deze gegevens aangevuld met de informatie van experts en de enquête laten zien dat bij pluimvee infecties met *E. coli* de voornaamste reden zijn om een behandeling met colistine in te stellen. De effectiviteit van behandelingen blijkt vaak tegen te vallen (AVINED en VMP, 2021). Er zijn maar weinig antibiotische middelen beschikbaar voor behandelingen van *E. coli* infecties bij leghennen. Via de cascaderегeling (EU, 2018) wordt onder andere colistine ingezet. Men focust zich met name op alternatieve behandelingen en preventieve maatregelen ter voorkoming van *E. coli* infecties. Specifiek voor leghennen worden vaccinaties regelmatig genoemd als preventieve optie. Uit de enquêtes blijken maatregelen gerelateerd aan de inzet van colistine effectief te zijn om tot een verlaging van het gebruik te komen. De genoemde maatregelen zijn divers, variërend van een sterkere doorweging van colistine bij de beoordeling van het antibioticumgebruik van een bedrijf tot een (vrijwillig) verbod op het gebruik van colistine.

Het colistinegebruik in de Nederlandse leghennensector is na een stijging in de periode 2016-2019, in 2020 en 2021 en 2022 fors gedaald (AVINED, 2023). Aanbevolen wordt, voor verdere verlaging van het colistinegebruik, te focussen op onderzoek naar risicofactoren voor *E. coli* uitbraken en effectiviteit van alternatieven en vaccins voor *E. coli* problemen bij leghennen. De pluimveesector en -dierenartsen hebben de afgelopen jaren ingezet op onderzoek en bewustwording omtrent het gebruik van colistine. Uit dit onderzoek bleek dat de effectiviteit van behandelingen met colistine geregeld te wensen over liet. Met behulp van bewustwording, aangepaste verbeterplannen, aanpassingen aan de benchmarkrapporten en een aangepast formularium is het gebruik van colistine fors gedaald in de legsector. Gezien de dalende trend is het wenselijk om het colistine gebruik onder de aandacht van zowel veehouders als dierenartsen te blijven houden.

1 Aanleiding en doelstelling

Colistine wordt door de WHO geclassificeerd als 'van groot belang voor de humane gezondheidszorg' en het middel zou daarom in de veterinaire sector restrictief ingezet dienen te worden (WVAB, 2018). Volgens het expertpanel van de SDa zou de streefwaarde voor colistinegebruik nul moeten zijn (SDa, 2021). Colistine valt voor veterinair gebruik in de categorie tweede keuze middel (WVAB, 2018); het wordt door de WHO gezien als kritisch last-resort middel voor de humane geneeskunde (WHO, 2017). Ook EMA/AMEG heeft in haar advies rekening gehouden met het WHO-advies (EMA, 2019) en op basis daarvan advies uitgebracht m.b.t. classificatie van antimicrobiële middelen waaronder colistine (EMA/AMEG, 2020). Colistine werd relatief frequent toegepast in de leghennensector (en in mindere mate in de vermeerderingssector). In 2019 gebruikte 17% van de leghennenbedrijven colistine en was het gebruik bij leghennen al enkele jaren op rij stijgende tot 1,1 DDDAs (AVINED, 2023). Deze toename in het colistinegebruik en vervolgens in 2020 een lichte daling tot 1,04 DDDAs heeft er toe geleid dat begin 2021 dit onderzoek, gericht op reductiemogelijkheden voor het colistinegebruik in de veehouderij in Nederland met focus op leghennen opgestart is.

De doelstelling van dit onderzoek was het identificeren van leerpunten voor de Nederlandse pluimvee- en specifiek de leghennensector uit ontwikkelingen met betrekking tot het colistinegebruik en de aanpak met handelingsalternatieven in het buitenland?

2 Materiaal en Methode

Een deskstudie is uitgevoerd op de beschikbare gegevens over het colistinegebruik in de Nederlandse leghennensector. Informatie over de ontwikkelingen in colistine gebruik en de toepassing van handelingsalternatieven binnen de pluimveesectoren in vergelijkbare andere landen, zoals Duitsland en Denemarken, is verzameld door benadering van experts.

2.1 Deskstudie

De verkoop van antibiotica voor veterinaire toepassing in EU landen wordt gerapporteerd door ESVAC (EMA, 2022). Er wordt in dit rapport verwezen naar het rapport van over 2021. Daarnaast worden er door een aantal EU landen rapporten over het antibioticumgebruik gepubliceerd waarin meer gedetailleerde informatie en cijfers worden gepubliceerd. Indien beschikbaar is deze informatie meegenomen in deze deskstudie. Stichting AVINED publiceert jaarlijks een rapport over het antibioticumgebruik in de pluimveesector (AVINED, 2023). Sinds een aantal jaren wordt het colistine gebruik gespecificeerd in dit rapport. Deze gegevens zijn gebruikt in dit rapport. Daarnaast zijn er door en voor de AVINED-werkgroep "antibiotica leg" aanvullende analyses uitgevoerd. Een samenvatting van de resultaten wordt in dit rapport weergegeven.

2.2 Directe benadering van experts

Bevragen van internationale contacten door rechtstreekse mails en door vragen aan de leden van de Poultry Veterinary Study Group of the EU (PVSG) en aan de diplomates van de European College of Poultry Veterinary Science (ECPVS). Zie bijlage 1 voor de mail. De reacties zijn ontvangen in de periode van november 2021 tot en met januari 2022.

2.3 Benadering van practici door middel van een enquête via FVE

De Federation of Veterinarians of Europe (FVE) heeft een enquête verspreidt onder dierenartsen werkzaam in Europa. Deze enquête richtte zich op metafylactisch gebruik van antibiotica in vee, de drivers en meest voorkomende omstandigheden, zoals bacteriesoorten en klinische aandoeningen per diersoort in de verschillende subsectoren. De resultaten van de vragen die betrekking hebben op pluimvee en het gebruik van colistine worden in dit rapport besproken. Meer informatie over de details van de enquête zijn terug te lezen in het artikel van Jerab et al. (2022) en Jansen et al. (2022).

3 Resultaten

3.1 Deskstudie

Verkoopcijfers voor verschillende landen in de EU worden gepubliceerd in de ESVAC rapportage (EMA, 2022) en uitgedrukt in mg/PCU1. Tabel 1 geeft de verkoopcijfers van polymyxinen (colistine en polymyxine B) voor 2011 en 2021 voor een groot aantal Europese landen weer.

Tabel 1 Verkoop van polymyxinen in mg/PCU bij voedselproducerende dieren voor EU landen in 2011 en 2021 (EMA, 2022).

Land	2011	2021
België	5.4	1.4
Bulgarije	3.8	3.1
Cyprus	6.6	12.7
Denemarken	0.22	0
Duitsland	14.8	6.3
Estland	4.3	0.19
Finland	0	0
Frankrijk	7.7	1.3
Griekenland	n.a.	1.7
Hongarije	8.9	12.1
Ierland	<0.1	<0.01
IJsland	0	0
Italië	30.7	0.65
Kroatië	n.a.	3.2
Letland	0.99	0.34
Litouwen	1.14	<0.01
Luxemburg	n.a.	0.25
Malta	n.a.	0.32
Nederland	1.6	0.38
Noorwegen	0	0
Oostenrijk	1	1.6
Polen	4	8.1
Portugal	7.8	6.1
Roemenië	n.a.	2.2
Slovenië	0.12	0.05
Slowakije	1.2	1.4
Spanje	33.5	0.39
Tsjechië	0.58	0.54
Verenigd Koninkrijk	0.13	0
Zweden	<0.1	<0.1
Zwitserland	n.a.	0.11

België publiceert aanvullende gegevens in het BelVetSAC rapport (BelVetSAC, 2022). In 2021 werd er bij 6 procent van de pluimveebedrijven polymyxinen (colistine) gebruikt, in totaal 236 kg. Er werd in hetzelfde jaar 1811 kg polymyxinen bij varkens en 21 kg bij vleeskalveren gebruikt.

Het Verenigd Koninkrijk publiceert aanvullende gegevens in het UK – VARSS rapport (UK-VARSS, 2022). Er is in 2021 geen colistine verkocht voor gebruik bij dieren. Gegevens over antibioticumgebruik bij pluimvee worden aangeleverd door British Poultry Council, waarbij colistine wordt samengevoegd met enkele andere klassen met een zeer laag gebruik in pluimvee.

Zweden publiceert aanvullende gegevens in het SWEDRES/SVARM rapport (SWEDRES/SVARM, 2022). Hierin is te vinden dat er enkel colistine gebruikt wordt bij varkens, het gebruik is laag.

Landen zoals Duitsland, Hongarije, Italië, Portugal en Spanje publiceren geen rapporten met aanvullende informatie op het ESVAC rapport.

In een interview met DGS Magazin (DGS, 2021) wordt data uit het QS kwaliteitssysteem besproken met Dr. Lena Friedrich. Zij geeft aan dat het aandeel colistinegebruik in de varkens- en kalverhouderij in Duitsland laag is, respectievelijk 1.85% van de totale antibioticuminzet bij varkens en 0.37% bij vleeskalveren. Bij pluimvee bedroeg het aandeel colistine in 2020 22.8% van het totaal aan ingezette antibioticum. In 2016 was dat 23.5% van het totaal. Het aantal vleeskuikenhouders is toegenomen in die jaren (in 2016 1796 houders en in 2020 2021 houders).

Het gebruik van colistine in Nederland in 2021 is met 0.38 mg/PCU laag. Het rapport van de SDA over het gebruik in 2021 (SDA, 2022) specificeert de gebruikte kilogrammen (kg) polymyxines voor de verschillende diersectoren. Hieruit blijkt dat van de 1123 gebruikte kg polymyxines in 2021 er slechts 3 kg gebruikt is bij vleeskuikens, nul kg bij vleeskalkoenen en 179 kg bij overige kippen. Colistine is daarmee minder dan 2% van het totale gebruik van antibiotica in de pluimveesector. AVINED (private sectorale organisatie) publiceert aanvullende cijfers over het antibioticumgebruik in de Nederlandse pluimveesector (AVINED, 2023). Cijfers over het antibioticumgebruik worden weergegeven in DDDA. Bij de berekening wordt gebruik gemaakt van de geleverde kilogrammen antibiotica en het gewicht volgens groeicurve van de dieren om een sectorgetal (DDDA_S) of bedrijfsgetal (DDDA_F) te produceren (<https://www.avined.nl/themas/pluimveegezondheid/antibiotica/rekenmethode>).

Het colistinegebruik in de gehele pluimveesector is zeer laag en in de meeste deelsectoren is het colistinegebruik nagenoeg nul. In de legsector (leghennen en voorschakels) is het colistinegebruik laag met 0.39 DDDA_S in 2022. In de voorschakels van de legsector, namelijk fok- en vermeerdering en opfok, wordt weinig tot geen colistine gebruikt. Bij leghennen is het colistinegebruik gedaald tot 0.53 DDDA_S. Het colistinegebruik in de Nederlandse leghennensector wordt weergegeven in tabel 2

Tabel 2 Het antibioticumgebruik in de Nederlandse leghennensector in de jaren 2014 t/m 2021.

Leghennen	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Colistinegebruik in DDDA _S	0.16	0.24	0.22	0.31	0.70	1.10	1.04	0.89	0.53
Totaal gebruik in DDDA _S	0.51	0.64	0.55	0.69	1.27	1.58	1.66	1.32	1.04
% colistine van totaal	31%	38%	40%	45%	55%	70%	63%	67%	51%

Colistine is geregistreerd voor de behandeling van maagdarminfecties veroorzaakt door niet-invasieve, voor colistine gevoelige *E. coli*. Uit verdere analyse van de data blijkt colistine hoofdzakelijk ingezet te worden bij systemische infecties zoals buikvliesontsteking, waarbij *E. coli* de meest genoemde oorzaak is (hetgeen niet volgens de bijsluiter van het middel is). Uit nadere analyse van de behandelleeftijd blijkt dat in de gehele productieperiode van leghennen colistine wordt ingezet met een piek in de 37^e tot 60^e levensweek. Er is geen duidelijke trend zichtbaar in het gebruik van colistine in relatie tot het seizoen.

In opdracht van de AVINED-werkgroep antibiotica leg is een aanvullende analyse uitgevoerd op het colistinegebruik in 2019. Van de grote houderijvormen binnen de leghennensector in Nederland werd relatief gezien colistine het meest gebruikt bij scharrelhennen (binnen en met overdekte uitloop of wintergarten, namelijk 0.80 van het totaal van 0.94 DDDA_F, oftewel 85% van het antibioticumgebruik in 2019). Absoluut werd colistine het meest gebruikt in bij leghennen met uitloop (niet biologisch, namelijk 1.45 van 1.92 DDDA_F, oftewel 75% van het antibioticumgebruik in 2019). Bij biologische leghennen werd het minste

colistine gebruikt zowel absoluut als relatief (0.51 van 0.86 DDDA_F, 59% van het antibioticumgebruik in 2019).

Uit aanvullend onderzoek - uitgevoerd door Veterinaire Monitoring Pluimvee (VMP) en GD op verzoek van de AVINED-werkgroep antibiotica leg - (AVINED en VMP, 2021) blijkt dat in ongeveer de helft van de gevallen waarbij colistine wordt ingezet, het ziektebeeld aanwezig blijft of kort na afronden van de behandeling terugkomt. Deze resultaten hebben geleid tot nadere acties, bewustwording en een daling van het colistinegebruik.

3.2 Directe benadering van experts

Resultaten van rechtstreekse bevraging van experts zijn weergegeven in Bijlage 1. Er zijn zeven reacties gekomen uit zes verschillende landen, namelijk uit Frankrijk, Duitsland, Denemarken, Hongarije, Griekenland en het Verenigd Koninkrijk (twee maal). De reacties zijn afkomstig van praktiserende pluimveedierenartsen (vijf), een PhD student en een dierenarts werkzaam aan de universiteit. Volgens de respondenten is het gebruik van colistine in de pluimveehouderij in alle landen afgenomen, behalve in Hongarije, waar het gebruik is toegenomen in de afgelopen jaren. Colistine wordt daar voornamelijk ingezet bij vleeskuikens en vleeskalkoenen voor de behandeling van *E. coli*- en darminfecties. In alle landen behalve Griekenland, geven de respondenten aan dat vaccinatie wordt ingezet om het gebruik van colistine te verminderen of vermijden, zowel commercieel beschikbare – geregistreerde - als autogene vaccins. Andere alternatieven voor het gebruik van colistine zijn; andere antibiotische middelen (al dan niet via cascade), alternatieven voor antibiotica zoals competitive exclusion producten, essentiële oliën en organische zuren, hygiëne maatregelen, veranderingen in management en in voer. Meerdere respondenten geven aan dat de afname of het stoppen van het gebruik van colistine te maken heeft met een vrijwillige stop op het gebruik door (delen van) de pluimvee industrie (UK en Frankrijk) of door de manier waarop gebruik doorwerkt in de beoordeling van het antibioticumgebruik van het bedrijf (Denemarken, colistine telt zwaarder in het benchmark getal van het bedrijf dan andere werkzame stoffen).

3.3 Benadering van praktiserende dierenartsen door middel van een enquête via FVE

In totaal zijn 714 reacties ontvangen, waarvan er 662 voldeden aan de inclusiecriteria. Meer informatie over de volledige enquête is terug te lezen in het artikel van Jerab et al. (2022). De resultaten van de vragen met betrekking tot het colistinegebruik worden gedetailleerd besproken in het artikel van Jansen et al. (2022). De resultaten met betrekking tot pluimvee worden hieronder weergegeven.

De ontwikkeling in colistinegebruik in de afgelopen jaren van dierenartsen gespecialiseerd in pluimvee	
Ik gebruik geen colistine	23 %
Ik ben gestopt met het gebruik van colistine	5 %
Mijn gebruik van colistine is afgenomen	47 %
Mijn gebruik van colistine is stabiel	14 %
Mijn gebruik van colistine is toegenomen	6 %

De voornaamste manier waarop colistine toegediend wordt, is via drinkwater (48 van de 51). Colistine wordt gebruikt voor de behandeling van septische aandoeningen en in mindere mate voor de behandeling van enteritis of aandoeningen zonder bekende oorzaak. *E. coli* wordt het meest genoemd als oorzakelijk agens waarvoor colistine wordt gebruikt.

De respondenten (niet gespecificeerd naar werkveld) geven aan dat hun keuze om colistine te gebruiken beperkt wordt door de overheid of industrie (106 respondenten). In meer dan de helft van die respondenten (59) geven aan dat deze beperkingen bestaan uit het verplicht uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van antibiotica.

In het opmerkingenveld worden nog een aantal opmerkingen gemaakt over het gebruik van colistine bij pluimvee. Zo vermeldt een respondent dat in Spanje het gebruik bij leghennen sterk verminderd is door de beschikbaarheid van plantaardige alternatieven en vaccins en door verbeteringen in onder andere voeding, management en het gebruik van pre- en probiotica. Ook meldt een andere respondent (tevens uit Spanje) een sterke reductie door het gebruik van *E. coli*-autovaccins in leghennen. Een andere respondent geeft aan geen afname van het colistinegebruik in de leghennenhouderij te zien door de marktontwikkelingen waardoor de dieren onder lastigere omstandigheden gehouden worden (uitloop en onbehandelde snavels).

4 Discussie

Het antibioticumgebruik in de legsector is laag, het DDDA-getal voor deze sector is al jaren onder de 2. Na een stijging van het antibioticumgebruik van 2016 tot 2020, liet het jaar 2021 voor het eerst weer een daling van het antibioticumgebruik zien. Het gebruik van colistine daalde de afgelopen drie jaren op rij, na een jarenlange stijging. Nadere analyse van de beschikbare data laat zien dat de behandelingen met colistine hoofdzakelijk worden ingezet voor systemische infecties veroorzaakt door *E. coli*. Echter, colistine is niet geregistreerd voor deze indicatie, maar is geregistreerd voor het gebruik bij maagdarminfecties door niet-invasieve *E. coli*. Via de cascaderegeling (EU, 2018) geldt dat de dierenarts, indien er geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor een diersoort en indicatie een ander middel kan kiezen om zo onnodig lijden te voorkomen met in acht neming van de voorwaarden zoals gesteld in de regelgeving. Voor behandelingen van *E. coli* infecties bij leghennen zijn maar weinig antibiotische middelen beschikbaar. Opties, anders dan colistine wat gezien wordt als een kritisch last-resort middel voor de humane geneeskunde (WHO, 2017) en daarom restrictief ingezet wordt (WVAB, 2018, EMA/AMEG, 2020), zijn oxytetracycline, wat een wachttijd voor eieren heeft van vier dagen, en, tevens via de cascade, neomycine, een wachttijd van nul dagen voor eieren (de wachttijd bij colistine is nul dagen). Daarbij is er sprake van tegenvallende effectiviteit van behandelingen, onder andere door resistentie tegen het (geregistreerde) middel oxytetracycline (GD, 2022). Focus op de preventie en alternatieve behandeling van infecties met *E. coli* bij leghennen is daarom een logische keuze bij de verlaging van het colistinegebruik. Data analyse heeft geen specifieke factoren kunnen identificeren welke gerelateerd zijn aan meer of minder gebruik van colistine. Percepties dat het gebruik van colistine hoger is in bijvoorbeeld stallen met een matig tot slecht klimaat kunnen helaas niet onderzocht worden door het ontbreken van voldoende (betrouwbare) gegevens. Ook was het niet mogelijk om een verband tussen de marktontwikkelingen in de leghennenhouderij (zoals uitloop en snavelbehandeling) aan te tonen.

Zowel uit analyse van Nederlandse gegevens als uit de bevraging van Europese dierenartsen blijkt dat infecties met *E. coli* de voornaamste reden zijn om een behandeling met colistine in te stellen. De effectiviteit van colistine bij orale toepassing staat echter ter discussie. Uit een inventarisatie onder Nederlandse pluimveedierenartsen blijkt de effectiviteit in meer dan de helft van de gevallen tegen te vallen. Colistine wordt, bij orale toepassing zoals via het drinkwater, niet opgenomen uit het maagdarkanaal. De werkzaamheid is daarom beperkt tot in de darmen zelf. Hoewel *E. coli* voorkomt in het maagdarkanaal van kippen, zijn het hoofdzakelijk systemische infecties met *E. coli* die voor ziekteproblemen zorgen. Het is daarom ook niet de verwachting dat een behandeling met colistine de systemische infecties zal behandelen. In verband met de tegenvallende effectiviteit van behandelingen wordt dan ook geadviseerd te focussen op de aanpak van risicofactoren en preventieve of alternatieve opties.

Ter preventie van *E. coli* infecties kunnen vaccins worden toegepast. Er zijn een aantal vaccins geregistreerd voor kippen, daarnaast kunnen ook autovaccins worden ingezet. Zowel Nederlandse dierenartsen als dierenartsen werkzaam in andere Europese landen benoemen deze twee opties. Men geeft expliciet aan dat autovaccins hebben bijgedragen aan de verlaging van het colistinegebruik. Ook worden diverse alternatieve behandelingen en aanpassingen in management etc. genoemd als positieve invloed bij *E. coli* problemen en daarmee het colistinegebruik. Details en data omtrent het gebruik en de effectiviteit van (auto)vaccins en alternatieven ontbreken.

De Nederlandse pluimveesector en -dierenartsen hebben diverse acties ingezet om het colistinegebruik bij leghennen verder terug te dringen. Het eerder genoemde aanvullende onderzoek naar het effect van colistine behandelingen is geïnitieerd door de sector en uitgevoerd door pluimveedierenartsen verenigd in VMP. De resultaten van dit onderzoek zijn gebruikt om de bewustwording bij pluimveehouders en -dierenartsen te vergroten en om het gesprek over de inzet van colistine te voeden met gegevens. Er is in 2022 een nieuw formularium pluimvee verschenen. In deze richtlijn voor het antibioticumgebruik bij pluimvee is er specifiek aandacht besteed aan de inzet van colistine bij legpluimvee. Men erkent het belang van colistine als kritisch last-resort middel voor de humane geneeskunde en heeft aanvullende voorwaarden geformuleerd waarbij

men het voldoende beargumenteerd acht om colistine in te zetten (KNMvD, 2022), zoals een gevoeligheidstest en preventieve maatregelen, waaronder vaccinatie van een volgend koppel. Ook heeft de sector actie ondernomen door het colistinegebruik inzichtelijk te maken in de benchmarkrapporten voor pluimveebedrijven en dierenartsen en het verbeterplan in IKB Ei aan te passen. Bij iedere inzet van colistine dient een verbeterplan te worden opgesteld om gebruik in de toekomst te voorkomen. Gezien de daling van het colistinegebruik lijkt deze aanpak effectief.

5 Conclusies en aanbevelingen

Na een initiële stijging van het colistinegebruik in de Nederlandse leghennensector in de periode 2016-2019, is het gebruik in de periode 2020 t/m 2022 gedaald. Een verdere verlaging en streven naar nul gebruik is wenselijk (SDa, 2021). Uit analyse van de data en bevraging van dierenartsen werkzaam in de pluimveesector blijkt dat colistine hoofdzakelijk wordt ingezet bij (systemische) infecties met *E. coli*, ondanks dat colistine niet voor deze indicatie is geregistreerd en niet altijd effectief blijkt. Voor de behandeling en preventie van *E. coli* infecties worden diverse opties benoemd. Details en wetenschappelijke gegevens over effectiviteit ontbreken echter veelal. Aanbevolen wordt, voor verdere verlaging van het colistinegebruik, te focussen op onderzoek naar risicofactoren voor *E. coli* uitbraken en effectiviteit van alternatieven en vaccins voor *E. coli* problemen bij leghennen. De pluimveesector en -dierenartsen hebben de afgelopen jaren succesvol ingezet op onderzoek en bewustwording omtrent het gebruik van colistine. Het is wenselijk om het colistine gebruik onder de aandacht van zowel veehouders als dierenartsen te houden, zoals bijvoorbeeld middels de verbeterplannen binnen IKB Ei en de separate vermelding van het colistine gebruik in benchmarkrapporten over het antibioticumgebruik.

Uit de enquêtes blijken maatregelen gerelateerd aan de inzet van colistine effectief te zijn om tot een verlaging van het gebruik te komen. De genoemde maatregelen zijn divers, variërend van een sterkere doorweging van colistine ten opzichte van andere middelen bij de beoordeling van het antibioticumgebruik van een bedrijf tot een (vrijwillige) stop op het gebruik van colistine. Desalniettemin geven dierenartsen aan dat het wenselijk is om de optie tot behandeling met colistine te behouden, met oog op dierenwelzijn en de beperkte beschikbaarheid van alternatieven. Deze opmerking wordt ook gemaakt door dierenartsen afkomstig uit landen waar het colistinegebruik (vrijwel) nul is.

6 Referenties

AVINED, Sectorrapportage antibioticumgebruik pluimveesector in 2022, 24 januari 2023, <https://www.avined.nl/wp-content/uploads/2023-xxx-E0001-sectorrapportage-2022-V1.0.pdf>

AVINED en VMP, Colistine niet altijd effectief tegen E. coli, 19 november 2021, <https://www.avined.nl/nieuws/colistine-niet-altijd-effectief-tegen-e-coli>

BelVetSAC, Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial National consumption report 2021 Consumption, publication 29 June 2022

DGS Magazin 31/2021 (p.9), Antibiotikaeinsatz – Die Frage des Colistins

European Medicine Agency EMA/CVMP/CHMP/682198/2017 Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 12 december 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf

EMA/AMEG indeling van antibiotica voor verstandig en verantwoord gebruik bij dieren 9 juli 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_nl.pdf

EMA, 2022. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2021 Trends from 2010 to 2021 Twelfth ESVAC report EMA/795956/2022

EU, 2018, Verordening (EU) 2019/6 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG

European College of Poultry Veterinary Science (ECPVS), <https://www.ecpvs.org/>

GD, Antibioticumresistentie van ziekteverwekkers Pluimvee, <https://www.gddiergezondheid.nl/ab-gevoeligheid-pluimvee>

Jansen, W., van Hout, J., Wiegel, J., Iatridou, D., Chantziaras, I., & De Briyne, N. (2022). Colistin Use in European Livestock: Veterinary Field Data on Trends and Perspectives for Further Reduction. *Veterinary Sciences*, 9(11), 650.

Jerab, J., Jansen, W., Blackwell, J., van Hout, J., Palzer, A., Lister, S., ... & De Briyne, N. (2022). Real-world data on antibiotic group treatment in European livestock: drivers, conditions, and alternatives. *Antibiotics*, 11(8), 1046.

Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD), Formularium Pluimvee, versie maart 2022, <https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2022/03/formularium-final-24-03-2022v2.pdf>

Poultry Veterinary Study Group of the EU (PVSG), https://www.pvsgeu.org/pw/index.php?title=Main_Page

UK-VARSS 2021, UK Veterinary Antibiotic Resistance and Sales Surveillance Report, Publication November 2022

SDa, Autoriteit Diergeneesmiddelen, Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2018, Publicatie Juni 2019, Revisie 25 juli 2019, SDa/1153/2019

SDa, Autoriteit Diergeneesmiddelen, Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2020, Publicatie Juni 2021, SDa/1156/2021

SDa, Autoriteit Diergeneesmiddelen, Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2021, Publicatie Juni 2022, Revisie November 2022, SDa/1156/2021

SWEDRES/SVARM 2021, Sales of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden, ISSN1650-6332

World health Organization (WHO), 2017. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision, Geneva.

Werkgroep Veterinair Antibiotica Beleid (WVAB), Reductie van het gebruik van colistine in dierhouderij, <https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2018/09/130227-wwab-notitie-reductie-colistine-in-veehouderij.pdf>

Bijlage 1 NL BO Research 2021

Zie losse bijlage met naam "NL BO Research 2021"

9 Referenties

- AntiMicrobial Consumption and Resistance in Animals (AMCRA) centre of expertise (2018): 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 centre of expertise – Uitfasering van het gebruik van zinkoxide voor de preventie van speendiarree bij biggen – alternatieven voor zinkoxide en antibiotica ter preventie van speendiarree bij biggen
- Blavi, L. Solà-Oriol, D.Llonch, P. López-Vergé, S. Martín-Orúe, S.M. Pérez, J.F (2021) Management and Feeding Strategies in Early Life to Increase Piglet Performance and Welfare around Weaning: A Review. *Animals* 11:302. <https://doi.org/10.3390/ani11020302>
- De Busser E. V., Dewulf J., De Zutter L., Haesebrouck F., Callens J., Meyns T., Maes W., Maes D. (2011). Effect of administration of organic acids in drinking water on faecal shedding of *E. coli*, performance parameters and health in nursery pigs. *The Veterinary Journal* 188, 184-188.
- European Medicines Agency : Science Medicines Health. EPAR summary for the public 2016a. Coliprotec F4/F18 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/coliprotec-f4/f18-epar-summary-public_en.pdf
- European Medicines Agency : Science Medicines Health 2016b. Press release 480583/2016 [Countries should reduce use of colistin in animals to decrease the risk of antimicrobial resistance | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/press-room/2016/04/wpr-480583)
- European Medicines Agency : Science Medicines Health 2017. Outcome of a referral procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zinc-oxide-article-35-referral-questions-answers-veterinary-medicinal-products-containing-zinc-oxide_en.pdf
- European Medicines Agency: Annex I from Article 35. List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the veterinary medicinal products, animal species, applicants/marketing authorisation holders in the Member States [Colistin oral - Article 35 referral - Annex I, II, III - EN \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/annex-i-from-article-35)
- European Medicines Agency: Science Medicines Health 2019. Categorisation of antibiotics in the European Union. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf
- Fairbrother, J. M., Nadeau, É., & Gyles, C. L. (2005). *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Animal health research reviews*, 6(1), 17-39.
- van der Fels-Klerx HJ, Puister-Jansen LF, van Asselt ED, Burgers SLGE, 2011. Farm factors associated with the use of antibiotics in pig production, *Journal of Animal Science*, Volume 89, Issue 6, Pages 1922–1929, <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3046>
- GD monitoring dec 2012 - <https://edepot.wur.nl/260163>
- GD monitoring 2021- Antibioticumresistentie van ziekteverwekkers uit varkens (gddiergezondheid.nl)
- GD Varken, september 2015. *E.coli*: vele varianten en ziektebeelden (dr. Theo Geudeke en drs. Paul Franssen)
- GD rapport 4080104, 2017. Analyse van het antibioticumgebruik over de periode 2013 t/m het 1ste halfjaar van 2016 & Karakteristieke eigenschappen van hoog en laaggebruikende varkensbedrijven met zeugen/biggen. [430322 \(wur.nl\)](https://www.wur.nl/nl/430322)
- Groen kennisnet: Zinkoxide als middel slechter dan kwaal? Pig business (2017) <https://edepot.wur.nl/419767>
- Groot M., Kleijer-Ligtenberg G., van Asseldonk T. (2016) *Stalboekje Varkens 2016: Handboek voor natuurlijke varkensgezondheidszorg met kruiden en andere natuurproducten*. [file://wurnet.nl/Homes/bijne007/My%20Documents/Colistine/8412101476%20-%20CS_RIKI_Omslagen%20stalboekje_varkens.pdf](https://wurnet.nl/Homes/bijne007/My%20Documents/Colistine/8412101476%20-%20CS_RIKI_Omslagen%20stalboekje_varkens.pdf)
- Katsuda Kohmoto M., Kawashima K., Tsunemitsu H. (2006). Frequency of enteropathogen detection in suckling and weaned pigs with diarrhea in Japan. *J Vet Diagn Invest*. 18:350–4.
- KNMvD Werkgroep Veterinair Antibioticumbeleid 2019. *Formularium Varken*

- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016 ;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26603172.
- Luppi, A (2017). Swine enteric colibacillosis: diagnosis, therapy and antimicrobial resistance. *Porc Health Manag* 3, 16. <https://doi-org.ezproxy.library.wur.nl/10.1186/s40813-017-0063-4>
- Madec F., Bridoux N., Bounaix S., Jestin A. (1998). Measurement of digestive disorders in the piglet at weaning 187and related risk factors. *Prev Vet Med.* 35:53–72.
- Main R., Dritz S., Tokach M., Goodband R., Nelssen J. (2004). Increasing weaning age improves pig performance in a multisite production system. *J Anim Sci.* 82:1499–507.
- Mallioris P, Dohmen W, Luiken RC, Wagenaar JA, Stegeman A, Mughini-Gras L, 2022. Factors associated with antimicrobial use in pig and veal calf farms in the Netherlands: A multi-method longitudinal data analysis. *Preventive Veterinary Medicine (Volume 199)* 105563, ISSN 0167-5877, <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105563>.
- MARAN 2018 – Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2017
- Postma M., Backhans A. Colineau L., Loesken S., Sjölund M., Belloc C., Emanuelson U., Grosse Beilage E., Okholm Nielsen E., Stärk K.D.C., Dewulf J. (2016). Evaluation of the relationship between the biosecurity status, production parameters, herd characteristics and antimicrobial usage in farrow-to-finish pig production in four EU countries. *Porcine Health Management* DOI 10.1186/s40813-016-0028-z
- Rhodes CS. Diseases of Swine, 7th ed. *Can Vet J.* 1993 Mar;34(3):179. PMID: PMC1686494.
- Rhouma M., Beaudry F., Thériault W., Letellier A. (2016) Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives. *Front. Microbiol.* 7:1789. doi: 10.3389/fmicb.2016.01789
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)-briefrapport 2021-0029 (Meijs et al 2021), Dragerschap van antibioticaresistente bacteriën bij dierenartsen en dierenartsassistenten De AREND studie. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2021-0029.pdf>
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)-briefrapport 2021-0030, CPE en colistine resistentie <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2021-0030.pdf>
- Ripley PH, Gush AF (1983). Immunisation schedule for the prevention of infectious necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens* type C in piglets. *Vet Rec.* 26;112(9):201-2. doi: 10.1136/vr.112.9.201. PMID: 6301137.
- SDa, Autoriteit Diergeneesmiddelen. "Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2019". [https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeneesmiddelen/userfiles/sda%20jaarrapporten%20ab-gebruik/ab-rapport-2019/sda-rapport-het-gebruik-van-antibiotica-bij-lhd-in-2019-\(1\).pdf](https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeneesmiddelen/userfiles/sda%20jaarrapporten%20ab-gebruik/ab-rapport-2019/sda-rapport-het-gebruik-van-antibiotica-bij-lhd-in-2019-(1).pdf)
- SDa, Autoriteit Diergeneesmiddelen. "Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2020". <https://cdn.i-pulse.nl/autoriteitdiergeneesmiddelen/userfiles/sda%20jaarrapporten%20ab-gebruik/sda-rapport-het-gebruik-van-antibiotica-bij-lhd-in-2020-def.pdf>
- SDa, Autoriteit Diergeneesmiddelen 'Analyse van het colistinegebruik bij varkens' uit 2022. <https://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl/nl/publicaties/overige-rapporten--notities>
- Speksnijder DC, Sanders P, Bens DLA, Meijboom FLB, Verheij Th.J.M., Leneman J.M. 2020. Onderzoek naar kritische succesfactoren voor een laag antibiotica voorschrijffpatroon van dierenartsen. Rapport van het project Kritische Succesfactoren Dierenartsen (KSF Dierenartsen).
- Suiryanrayna, M.V., Ramana, J. (2015) A review of the effects of dietary organic acids fed to swine. *J Animal Sci Biotechnol* 6, 45. <https://doi-org.ezproxy.library.wur.nl/10.1186/s40104-015-0042-z>
- Vieira AR, Pires SM, Houe H, Emborg HD, 2011. Trends in slaughter pig production and antimicrobial consumption in Danish slaughter pig herds, 2002–2008 *Epidemiology and Infection*, 139 (10), pp. 1601-1609 <https://doi.org/10.1017/S0950268810002724>
- World Health Organisation 2016. Critically important antimicrobials for Human Medicine: 5th Revision. [Critically Important Antimicrobials for Human Medicine : 5th Revision \(who.int\)](https://www.who.int/publications/i/item/critically-important-antimicrobials-for-human-medicine-5th-revision)

Bijlage 1 Werkbeschrijving Antimicrobial Stewardship teams van, voor en door varkenspractici

Inleiding

In de intensieve dierhouderij is een aanzienlijke reductie van het antibioticumgebruik gerealiseerd, wat aantoonbaar tot een vermindering van antibioticumresistentie in commensale bacteriën van bijvoorbeeld varkens heeft geleid (MARAN 2021 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2020). Binnen de One Health gedachte blijft (mogelijke) uitwisseling van antibioticumresistentie tussen mens en dier echter een belangrijk aandachtspunt. Daarnaast is de politieke en maatschappelijke druk om antibioticumgebruik in de dierhouderij verder te reduceren groot. Het is daarom van groot belang om antibioticumgebruik waar mogelijk voor mens en dier verder te verminderen en de inzet van antibiotica verder te verfijnen (prudent gebruik). Zodat de antibiotica die nu voorhanden zijn, ook in de toekomst binnen de dierhouderij effectief en zoveel mogelijk beschikbaar blijven. In dit kader is een belangrijke rol weggelegd voor 'Antimicrobial StewardShip' (AMS).

Antimicrobial StewardShip (AMS) verwijst naar alle acties die dierenartsen individueel en als beroepsgroep ondernemen om de effectiviteit en beschikbaarheid van antimicrobiële middelen te behouden door een consciëntieus overzicht van en het verantwoord, onderbouwd nemen van beslissing omtrent behandeling van dieren waarbij zowel diergezondheid, volksgezondheid als de omgeving in acht worden genomen².

In de praktijk betekent AMS dat de kwaliteit van het antimicrobiële-middelen-beleid bewaakt wordt om zo onjuist gebruik van antimicrobiële middelen te beperken en daarmee resistentieontwikkeling tegen te gaan, klinische uitkomsten te verbeteren en kosten te verminderen¹.

Vanuit diergeneeskundig oogpunt staat binnen AMS primair centraal: borging van diergezondheid en dierenwelzijn door de nadruk op preventie te leggen zodat inzet van antimicrobiële middelen niet nodig is. Daarnaast zullen er altijd situaties voorkomen waarbij het voor diergezondheid en -welzijn noodzakelijk is om een behandeling met antimicrobiële middelen in te zetten. In die gevallen zetten dierenartsen zich in het kader van AMS in voor een zorgvuldig gebruik van antimicrobiële middelen:

- Er wordt een evidence-based benadering gevolgd om te besluiten over het wel/niet inzetten van antimicrobiële middelen;
- Wanneer voor inzet van antimicrobiële middelen gekozen wordt, worden deze oordeelkundig (op basis van (wetenschappelijke) kennis, diagnostiek etc.), spaarzaam ingezet en er wordt continue geëvalueerd wat de uitkomst van de behandeling is en de behandeling wordt daarop eventueel aangepast.

Om AMS in de praktijk handen en voeten te geven, heeft de AVMA een aantal basisprincipes geformuleerd²:

1. Commitment – iedere practicus (van het team, van de praktijk) en de relevante stakeholders moeten zich committeren aan het principe van AMS.
2. Preventie – promoot een werkwijze waarbij het optreden van ziekte zoveel mogelijk voorkomen wordt.
3. Oordeelkundig – selecteer antimicrobiële middelen zorgvuldig en zet ze zorgvuldig in.
4. Evaluatie – evalueer het gebruik van antimicrobiële middelen.
5. Kennis – onderwijs en bouw kennis op.

Om AMS te faciliteren, kunnen A-teams (Antimicrobial Stewardship teams) opgericht worden. Deze teams³:

- Houden toezicht op en bevorderen het correct voorschrijven van antimicrobiële middelen;
- Bevorderen het naleven van richtlijnen bij de behandeling van patiënten;

- Monitoren het gebruik van antimicrobiële middelen en het voorschrijfgedrag;
- Initiëren waar nodig interventies om bepaalde aspecten van het voorschrijfgedrag te verbeteren;
- Volgen lokale en landelijke trends in gebruik van antimicrobiële middelen, resistentie en het opduiken van (nieuwe) resistentie micro-organismen.

Inkadering

AMS heeft in de basis betrekking op *alle* antimicrobiële middelen. In deze werkbeschrijving wordt dit beperkt tot antibiotica. De reden hiervoor is dat de A-teams waar deze werkbeschrijving voor van toepassing is, primair opgericht worden binnen het door LNV gefinancierde onderzoek 'Colistinegebruik in de veehouderij – onderzoek naar redenen van toename en mogelijkheden voor reductie met focus op varkens (en leghennen)' en het door de POV georganiseerde onderzoek 'Vermindering en verfijning van het colistinegebruik in de Nederlandse Varkenshouderij'. De onderzoeksvragen die centraal staan in beide onderzoeken zijn 1) het identificeren van redenen voor de stijging in het colistinegebruik in de afgelopen twee jaar en 2) het benoemen van reductiemogelijkheden voor colistinegebruik in de varkenshouderij. Er is voor gekozen om deze onderzoeksvragen in veterinaire A-teams uit te werken. Deze werkbeschrijving is daarom specifiek gericht op het onderwerp colistinegebruik.

Veterinaire A-teams

Doelstelling

De doelstelling van de A-teams binnen het kader 'colistinegebruik' is het creëren van een structuur waar het prudent, rationeel gebruik van colistine bediscussieerd, transparant en geconcretiseerd wordt en waarbij gereflecteerd kan worden op en geleerd kan worden van elkaar teneinde het voorschrijfgedrag van colistine verder te optimaliseren (en het gebruik te verminderen). Via de A-teams zal (semigestructureerd) informatie verkregen worden over redenen voor toename in colistinegebruik in de afgelopen jaren (sinds 2017) en mogelijkheden voor colistinereductie in de varkenshouderij.

Samenstelling

Veterinaire A-teams bestaan uit een kernteam en een satellietteam. Het kernteam bestaat uit vier à vijf verschillende dierenartsen, wordt geleid door één van deze dierenartsen die opgeleid is tot IOD-c begeleider (of een soortgelijk gekwalificeerde begeleider) en wordt bijgestaan door onderzoekers vanuit Royal GD en/of Wageningen Livestock Research.

Het satellietteam bestaat uit experts, die op basis van de behoefte van de dierenartsen in het kernteam, bij een A-team bijeenkomst aansluiten om specifieke kennis te delen. Hierbij kan gedacht worden aan een veterinair farmacoloog, een expert op het gebied van biosecurity, een dierziektespecialist, een gedragsdeskundige, een voedingsdeskundige, deskundigen uit de farmaceutische en/of voedingsindustrie etc.

Het volgende profiel wordt gevraagd van deelnemende dierenartsen in het kernteam:

- Werkzaam zijn als – bij voorkeur geborgde – varkensarts in de praktijk;
- Meer dan de helft van de arbeidstijd aan de varkensgezondheidszorg besteden;
- Sinds tenminste 1 januari 2019 maar *bij voorkeur* sinds 1 januari 2017 in de praktijk werkzaam zijn en vanaf dat moment antibioticumvoorschrijfgedrag inzichtelijk hebben;
- Commitment: open staan voor het delen van kennis, ervaringen, kansen, en belemmeringen op het gebied van inzet van antibiotica (en specifiek: colistine) in de varkenshouderij;
- Bereid zijn pro-actief aan een A-team deel te nemen;
- Bereid zijn ook buiten het A-team werkzaamheden ten gunste van het A-team te verrichten; dit betreft bijvoorbeeld het invullen van enquêtes en het (laten) verzamelen van gegevens over antibioticumgebruik.

Bijeenkomsten A-teams

A-teams komen twee à drie keer per jaar bij elkaar waarbij fysieke bijeenkomsten afgewisseld zullen worden met online bijeenkomsten. De onderzoekers verzorgen een kort, geanonimiseerd verslag van iedere bijeenkomst en leggen dit voor commentaar voor aan de deelnemers van het A-team.

Dialoog tussen praktijk en vertegenwoordiger A-team

De deelnemende dierenartsen wordt gevraagd de ervaringen, kennis en ideeën die zij opdoen in de A-team bijeenkomsten te delen met hun praktijkcollega's middels reguliere bijeenkomsten (zoals een vaste maandelijkse vergadering) waar dit onderwerp geagendeerd kan worden. Hier wordt nadrukkelijk om tweerichtingsverkeer gevraagd: de A-team dierenarts deelt kennis maar de collega's wordt ook gevraagd kennis, ervaring en ideeën te delen met de A-team dierenarts. Deze kennis zal geanonimiseerd ingebracht worden in het A-team.

Borging vertrouwelijkheid binnen A-team

A-teams moeten een veilige omgeving bieden om open te discussiëren hoe men in de praktijk met het gebruik van colistine omgaat, welke knelpunten men identificeert etc. Ook moeten binnen het team (anoniem) antibioticumgebruiks- en eventuele resistentiecijfers gedeeld kunnen worden. Om te borgen dat ieder A-team lid de gedeelde informatie niet op onjuiste wijze zal gebruiken, tekent ieder lid voorafgaand aan de eerste bijeenkomst een vertrouwelijkheidsverklaring.

Nascholingspunten

De A-team bijeenkomsten zullen aangemeld worden voor nascholingspunten voor intercollegiaal overleg voor zowel PE-veterinair als het CPD.

Bijlage 2 – Enquête ‘nulmeting’

De vragenlijst van de enquête ‘nulmeting’ is opvraagbaar bij de onderzoekers; deze is vanwege de lengte niet toegevoegd aan de rapportage.

Bijlage 3 – Eind enquête

Eindenquête A-teams

Het doel van deze eindenquête is tweeledig: we willen graag met de deelnemers van de A-teams evalueren of – en zo ja hoe – zij op een andere manier zijn gaan kijken naar hun colistinevoorschrijfgedrag én we willen graag evalueren hoe de deelnemers de A-team bijeenkomsten ervaren hebben.

	Volledig eens	Eens	Neutraal	Oneens	Volledig oneens
Ik ben, vergeleken met vóór deelname aan dit project, (nog) meer bereid geraakt minder colistine voor te schrijven		X	XXX	X	X
Ik sta er, vergeleken met vóór deelname aan dit project, (nog) meer voor open om minder colistine voor te gaan schrijven		X	XX	XX	X
Het is, vergeleken met vóór deelname aan dit project, nog sterker mijn doel geworden om minder colistine voor te gaan schrijven			XXX	XX	X
De discussies in het A-team hebben mij bewuster gemaakt van mijn colistinevoorschrijfgedrag		XX	XXX	X	
Door de gegevens die ik van het projectteam teruggekoppeld kreeg over mijn voorschrijfgedrag, kreeg ik meer inzicht in mijn colistinevoorschrijfgedrag		XXXX	X	X	
In de systemen waarin het antibioticumgebruik vastgelegd wordt, kan ik zelf gemakkelijk en snel inzicht krijgen in, bijvoorbeeld, mijn colistinevoorschrijfgedrag op de verschillende bedrijven die ik begeleid.	X	X	X	XXX	
Door de discussies in het A-team ben ik minder colistine voor gaan schrijven op de bedrijven waar ik een één op één relatie mee heb		X	X	XXXX	X
Door de discussies in het A-team ben ik minder colistine voor gaan schrijven op de bedrijven waar ik <i>geen</i> één op één relatie mee heb			XX	X	
Door de discussies in het A-team overleg ik meer met collega's als ik colistine inzet op bedrijven waar ik geen één op één relatie mee heb			XXX	XXX	
Vóór dat ik aan het A-team deelnam, had ik geen goed beeld van mijn werkelijke colistinevoorschrijfgedrag op de bedrijven waar ik een één op één relatie mee heb			XX	XXX	X

	Volledig eens	Eens	Neutraal	Oneens	Volledig oneens
Minder colistine voorschrijven heeft voor mij geen prioriteit			XXX	XX	X
Door deelname aan het A-team denk ik meer na over het gebruik van alternatieven om zo de inzet van colistine te verminderen		XXXX	X	X	
Door deelname aan het A-team ben ik meer bereid het gebruik van alternatieven (om de inzet van colistine te verminderen) in te zetten		XXX	XX	X	
Ik heb, behalve in de A-team bijeenkomsten, verder geen tijd om over mijn colistine-voorschrijfgedrag na te denken				XXXXX	X
Door de deelname aan het A-team hebben we in de praktijk/binnen ons samenwerkingsverband meer discussie gekregen over het colistine-voorschrijfgedrag/beleid		XXX	X	XX	
Door de deelname aan het A-team hebben we het colistine-voorschrijfbeleid op onze praktijk opnieuw geëvalueerd		X	X	XXX	
De A-teams bijeenkomsten heb ik ervaren als een veilige omgeving waar ik open over mijn colistine-voorschrijfgedrag en de bijkomende praktijk-/bedrijfsgebonden discussiepunten kon spreken	XX	XXXX			
De deelname aan de A-team bijeenkomsten heeft mij nieuwe inzichten gegeven over het verminderen van het colistinegebruik			XXXXXX		
Ik heb het A-team ervaren als een leerzame vorm van intervisie		XXXXXX			
Ik heb het A-team ervaren als een waardevolle vorm van intervisie waar ik collega's van andere praktijken spreek	X	XXXXX			
Om meer inzicht te hebben in mijn colistine-voorschrijfgedrag (en mijn voorschrijfgedrag voor andere antibiotica), zou ik graag makkelijker overzichten op willen kunnen vragen bij de datasystemen	X	XX	XX	X	
Door het bijwonen van de A-team bijeenkomsten heb ik nuttige kennis en inzichten opgedaan via de begeleidende onderzoekers		XXXXX	X		

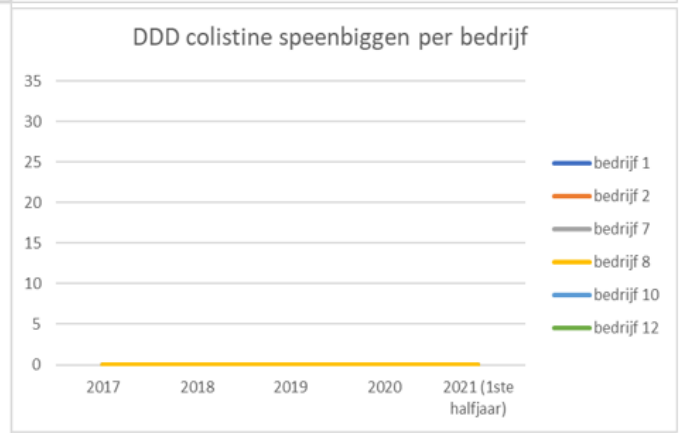
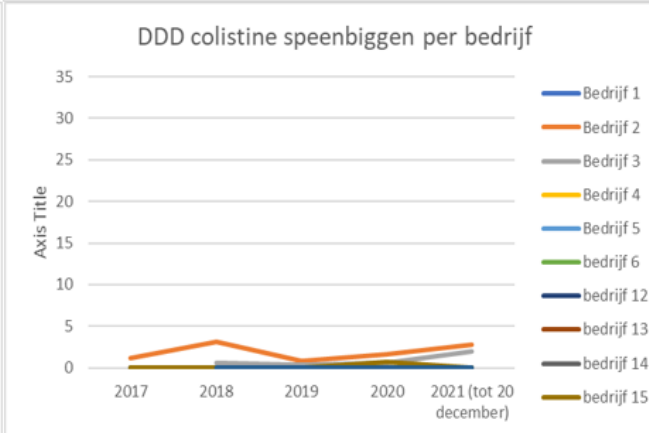
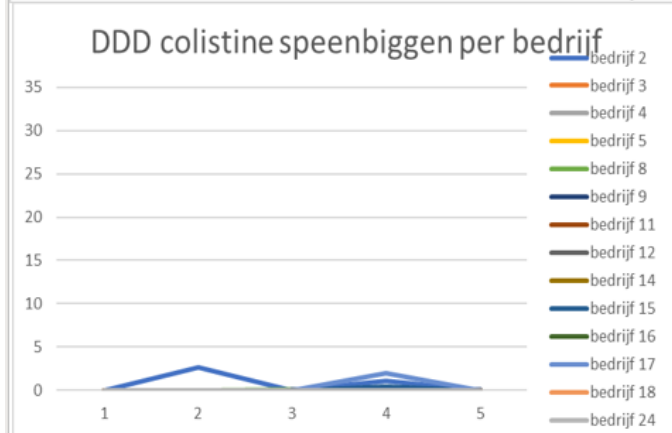
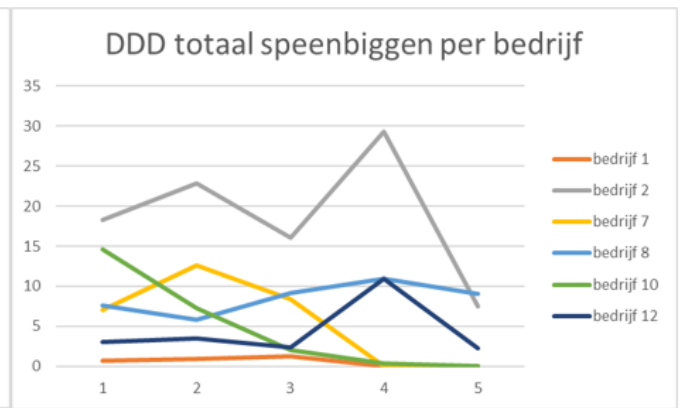
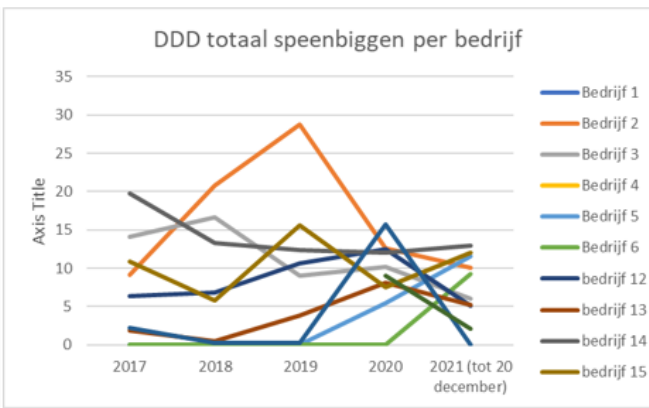
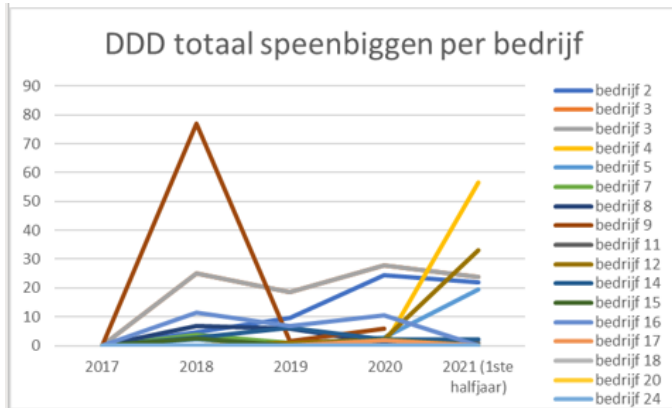
	Volledig eens	Eens	Neutraal	Oneens	Volledig oneens
Door het bijwonen van de A-team bijeenkomsten heb ik kennis en inzichten opgedaan op het vlak van antibiotica vermindering via mijn collega's		XXX	XXX		
Ik vond het vooral fijn dat ik in het A-team open en eerlijk over mijn colistine-voorschrijfgedrag kon praten	X	XXXX	X		
De begeleiding van de A-teams door de onderzoekers was goed	X	XXXX	X		
Het A-team zou ingezet kunnen worden voor andere problemen/uitdagingen op het gebied van antibioticumgebruik in de veterinaire praktijk	X	XXX	XX		
Ik zie het A-team als een relevante aanvulling op andere vormen van intervisie	X	XXXX	X		
Het A-team zou een vast onderdeel moeten worden bij het bespreken van antibioticumgebruik om zo onderbouwd beslissingen te nemen omtrent behandeling van dieren waarbij zowel diergezondheid, volksgezondheid als de omgeving in acht worden genomen	XX	X	XX	X	
Het A-team was een plek waar het prudent, rationeel gebruik van colistine bediscussieerd, transparant en geconcretiseerd werd teneinde het voorschrijfgedrag van colistine verder te optimaliseren	X	XXXXX			
Het A-team was een plek waar gereflecteerd kon worden op en geleerd kon worden van elkaar teneinde het voorschrijfgedrag van colistine verder te optimaliseren	X	XXXX	X		
De experts hebben mijn kennis en inzicht, benodigd om ziekteproblemen die tot colistine inzet leiden te voorkomen, vergroot		XXX	XXX		
Het inzetten van experts was een waardevolle aanvulling van de A-teambijeenkomsten	X	XXXXX			
De invulling van de A-teambijeenkomst met experts was overbodig				XXX	X

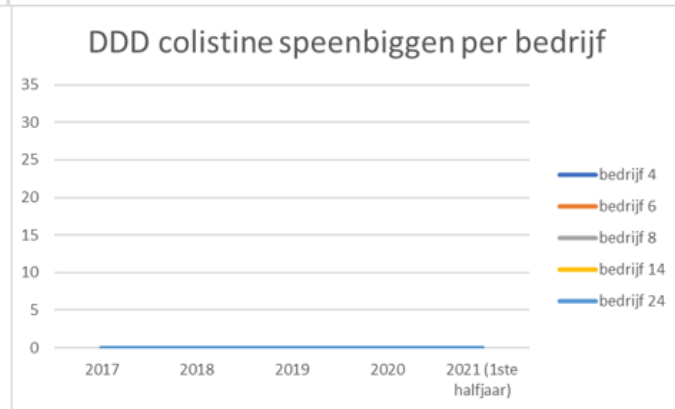
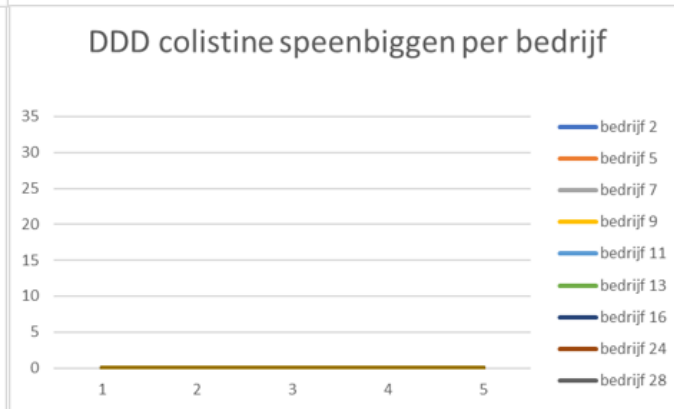
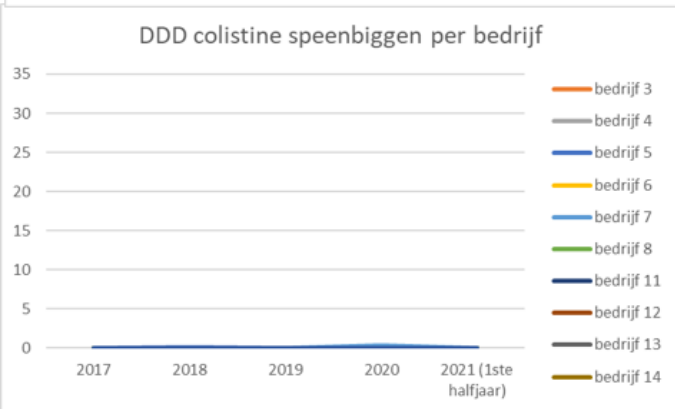
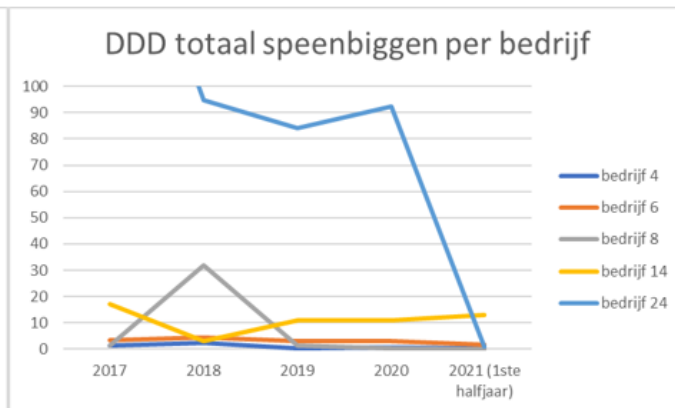
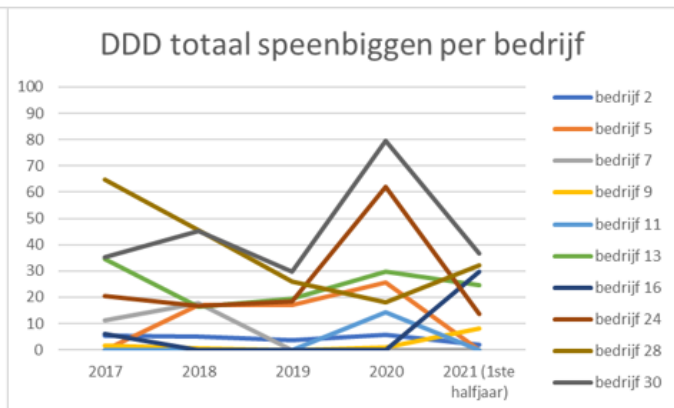
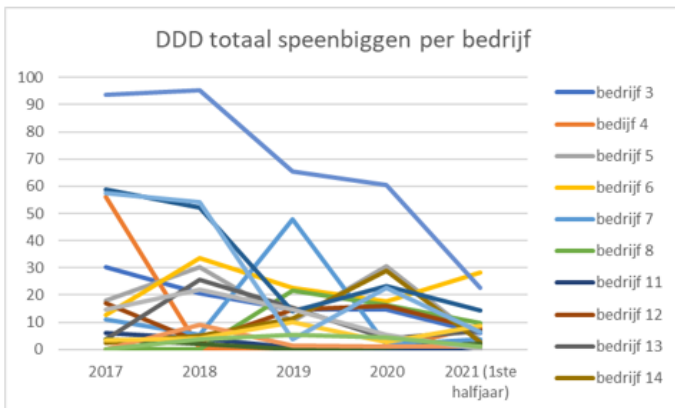
	Volledig eens	Eens	Neutraal	Oneens	Volledig oneens
Als u één advies aan de overheid zou mogen geven om het colistinegebruik in de Nederlandse varkenshouderij verder te reduceren, wat zou dan uw advies zijn?_____					

Welke aanpassing zou u eventueel aan de A-teams willen maken om ze blijvend tot een succes te maken?_____					

Bijlage 4 – Antibioticumgebruiksgegevens A-team deelnemers

Dierenarts	Diercategorie	Aantal bedrijven	% bedrijven met colistine	% meerjarig	% eenjarig	DDD gem totaal					DDD gem colistine				
						2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
						2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
A	totaal	24	38	29	8	6	5	6	6	5	0,56	0,9	0,39	0,65	1,53
	zeugen/zuigende biggen	9	77			2	2	2	3	3	0,38	0,12	0,09	0,06	0,04
	gespeende biggen	10	50			9	9	12	10	7	1,11	1,87	0,6	0,28	0,59
	vleesvarkens	16	0			4	5	6	6	4	0	0	0	0	0
B	totaal	12	17	8	8	4	5	4	4	2	0	0,01	0,01	0,02	0
	zeugen/zuigende biggen	6	33			3	2	2	3	2	0	0,02	0,01	0,06	0
	gespeende biggen	6	17			9	9	7	9	3	0	0	0,01	0	0
	vleesvarkens	10	0			3	4	4	3	1	0	0	0	0	0
C	totaal	25	0	0	0	0	4	3	3	6	0	0,07	0,03	0,08	0,0021
	zeugen/zuigende biggen	16	0			0	1	2	2	3	0	0,04	0,07	0,0042	0,0014
	gespeende biggen	16	0			0	10	6	7	12	0	0,18	0,01	0,22	0
	vleesvarkens	16	0			0	1	2	1	3	0	0	0	0	0
D	totaal	52	13	6	9	11	11	9	8	7	0	0,39	0,26	0,95	2,07
	zeugen/zuigende biggen	21	29			7	7	5	5	3	0	0,08	0	0	0,01
	gespeende biggen	22	9			25	23	18	16	17	0	0	0	0,12	0,28
	vleesvarkens	41	5			6	7	5	6	4	0	0	0,01	0	0
E	totaal	29	14	10	3	10	9	8	7	4	0	0	0,02	0,01	0,01
	zeugen/zuigende biggen	18	22			4	4	5	3	2	0	0	0,06	0,03	0,02
	gespeende biggen	19	11			20	19	14	13	7	0	0,01	0	0,02	0
	vleesvarkens	25	0			5	4	5	4	3	0	0	0	0	0
F	totaal	25	0	0	0	15	10	11	16	4	0	0	0	0	0
	zeugen/zuigende biggen	6	0			2	3	3	8	1	0	0	0	0	0
	gespeende biggen	5	0			43	27	20	22	3	0	0	0	0	0
	vleesvarkens	25	0			11	9	11	16	4	0	0	0	0	0
G	totaal	30	0	0	0	9	8	6	10	7	0	0	0	0	0
	zeugen/zuigende biggen	9	0			6	6	4	5	5	0	0	0	0	0
	gespeende biggen	10	0			18	16	11	24	15	0	0	0	0	0
	vleesvarkens	21	0			6	5	4	6	5	0	0	0	0	0





Bijlage 5 – Overzicht vaccins ter preventie van *E. coli* en/of *Clostridium*

De volgens CBG-MEB op 18JUL2022 geregistreerde vaccins ter preventie van *E. coli* en/of *Clostridium*:

Naam vaccin	Indicatie	Werkzame stof
ENTERICOLIX, emulsie voor injectie voor varkens	<p>Vaccinatie van zeugen en gelten voor passieve immunisatie van biggen tegen colibacillose veroorzaakt door enteropathogene en enterotoxigene <i>E. coli</i> stammen die F4ac-, F5-, F6-, F18ac- en F41-adhesinen tot expressie brengen, tegen oedeemziekte veroorzaakt door de <i>E. coli</i> stam die F18ab-adhesine tot expressie brengt en tegen necrotische enteritis veroorzaakt door <i>C. perfringens</i> type C als volgt:</p> <p>Neonatale biggen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Het vaccin vermindert de mortaliteit en klinische symptomen (ernstige diarree) als gevolg van colibacillose. - Het vaccin vermindert de mortaliteit en klinische symptomen als gevolg van necrotische enteritis, veroorzaakt door <i>C. perfringens</i> type C. <p>Gespeende biggen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Het vaccin vermindert de mortaliteit en klinische symptomen als gevolg van oedeemziekte - Het vaccin vermindert klinische symptomen (ernstige diarree) van colibacillose - Het vaccin vermindert klinische symptomen van chronische enteritis, veroorzaakt door <i>C. perfringens</i> type C. 	<p>GEÏNACTIVEERD CLOSTRIDIUM PERFRINGENS TYPE C BETA TOXOÏD, Stam CZV13</p> <p>GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P10 (F5 + F41-adhesinen)</p> <p>GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P4 (F6-adhesinen)</p> <p>GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P5 (F18ab-adhesinen)</p> <p>GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P6 (F4ac-adhesinen)</p> <p>GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P9 (F18ac-adhesinen)</p>
ENTEROPORC AC lyofilisaat en suspender-vloeistof voor suspensie voor injectie voor varkens	<p>Voor passieve immunisatie van nakomelingen door actieve immunisatie van zeugen en gelten ter vermindering van sterfte en klinische symptomen tijdens de eerste levensdagen, die worden veroorzaakt door aan <i>Clostridium perfringens</i> type A gerelateerde enteritis en door <i>Clostridium perfringens</i> type C veroorzaakte necrotiserende enteritis.</p>	<p>CLOSTRIDIUM perfringens TYPE A, beta2 toxoid stam IBB No. 4797</p> <p>CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE A, alpha toxoid</p> <p>CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE C, beta toxoid</p>
Enteroporc COLI AC lyofilisaat en suspensie voor suspensie	<p>Voor passieve immunisatie van nakomelingen door actieve immunisatie van drachtige zeugen en gelten ter vermindering van:</p>	<p>CLOSTRIDIUM perfringens TYPE A, beta2 toxoid stam IBB No. 4797</p> <p>CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE A, alpha toxoid</p>

Naam vaccin	Indicatie	Werkzame stof
voor injectie voor varkens	<p>- Klinische symptomen (ernstige diarree) en mortaliteit veroorzaakt door Escherichia coli-stammen die de fimbriale adhesinen F4ab, F4ac, F5 en F6 tot expressie brengen.</p> <p>- Klinische symptomen (diarree tijdens de eerste levensdagen) geassocieerd met Clostridium perfringens type A die alfa- en bèta2-toxine tot expressie brengen.</p> <p>- Klinische symptomen en mortaliteit geassocieerd met hemorragische en necrotiserende enteritis veroorzaakt door Clostridium perfringens type C dat beta1-toxine tot expressie brengt.</p>	<p>CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE C, beta toxoid</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ab</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ac</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F5</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F6</p>
Enteroporc COLI suspensie voor injectie voor varkens	<p>Voor passieve immunisatie van nakomelingen, door actieve immunisatie van drachtige zeugen en gelten, ter vermindering van klinische symptomen (ernstige diarree) en mortaliteit veroorzaakt door Escherichia coli-stammen die de fimbriale adhesinen F4ab, F4ac, F5 en F6 tot expressie brengen.</p>	<p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ab</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ac</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F5</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F6</p>
Fixr Coli, emulsie voor injectie voor varkens	<p>Voor passieve immunisatie van biggen door actieve immunisatie van zeugen/gelten. De zogende biggen worden passief beschermd tegen de in het vaccin aanwezige antigenen (E. coli F4, F5, F6 en F41).</p>	<p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ab</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ac</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F5</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F6</p> <p>GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P10 (F5 + F41-adhesinen)</p>
Fixr Coli Ery emulsie voor injectie voor varkens	<p>Voor actieve immunisatie van varkens ter voorkoming van infectie met erysipelas:</p> <p>Aanvang van de immuniteit: 21 dagen na primaire vaccinatie</p> <p>Duur van de immuniteit: 6 maanden na primaire vaccinatie.</p> <p>De biggen worden passief beschermd tegen de in het vaccin aanwezige E. coli antigenen (d.w.z. E. coli F4, F5, F6 en F41).</p>	<p>GEÏNACTIVEERD ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE, SEROTYPE 1a, Stam 1-203</p> <p>GEÏNACTIVEERD ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE, SEROTYPE 2a, Stam 2-II</p> <p>GEÏNACTIVEERD ERYSIPELOTHRIX</p>

Naam vaccin	Indicatie	Werkzame stof
		RHUSIOPATHIAE, SEROTYPE 2a, Stam 2-5 GEÏNACTIVEERD ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE, SEROTYPE 2a, Stam 2-64 GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI O101-K99, F41 (F41) GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI O101-K99 (F5) GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI O147-K88 ab (F4) GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI O149-K88 ac (F4) GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI 8429 K85, 987P (F6)
Gletvax-5	Passieve immunisatie van biggen via actieve immunisatie van de moederdieren ter vermindering van enterotoxicoze veroorzaakt door aanhechtingsfactor F4 (K88), F5 (K99) of F6 (987P) bevattende Escherichia coli en ter vermindering van necrotische enteritis veroorzaakt door Clostridium perfringens type C. Na enting van de moederdieren met dit middel volgens voorschrift is een immuniteitsduur gedurende de eerste levensdagen van de nakomelingen aannemelijk gemaakt.	GEÏNACTIVEERD CLOSTRIDIUM PERFRINGENS TYPE C BETA TOXOÏD, Stam CN883 GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI PILUS ANTIGEEN F4ab (K88ab), Stam CN6913 GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI PILUS ANTIGEEN F4ac (K88ac), Stam CN 6845 GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI PILUS ANTIGEEN F5 (K99), Stam CN7985 GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI PILUS ANTIGEEN F6 (987P), Stam CN 7872
Fixr Rota Coli, emulsie voor injectie voor varkens	Voor de actieve immunisatie van drachtige zeugen en gelten, om maternale immuniteit te induceren bij zogende biggen tegen rotavirus en E. coli-stammen die fimbriale aanhechtingsfactoren F4, F5, F6 en F41 tot expressie brengen.	ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ab ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F4ac ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F5 ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtsel F6 GEÏNACTIVEERD ESCHERICHIA COLI, Stam P10 (F5 + F41-adhesinen) geïnactiveerd rotavirus

Naam vaccin	Indicatie	Werkzame stof
Neocolipor suspensie voor injectie	Reductie van neonatale enterotoxicoze bij biggen, veroorzaakt door E. Coli-stammen met de aanhechtingsfactoren F4ab, F4ac, F4ad, F5, F6 en F41, gedurende de eerste levensdagen.	F41 antigeen K88 antigeen K99 antigeen 987P antigeen
Porcilis ColiClos, suspensie voor injectie voor varkens	Voor passieve immunisatie van biggen via actieve immunisatie van zeugen en gelten ter vermindering van de mortaliteit en klinische verschijnselen gedurende de eerste levensdagen, veroorzaakt door E. coli stammen die de adhesiefactoren F4ab (K88ab), F4ac (K88ac), F5 (K99) of F6 (987P) tot expressie brengen en veroorzaakt door C. perfringens type C.	CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE C, beta toxoid ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ab ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ac ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F5 ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F6 ESCHERICHIA Coli, LT enterotoxoïde
PORCILIS PORCOLI DF	Voor passieve immunisatie van biggen via actieve immunisatie van zeugen en gelten ter vermindering van sterfte en klinische symptomen zoals diarree als gevolg van neonatale enterotoxicoze gedurende de eerste levensdagen, veroorzaakt door de E. coli stammen die de fimbriële adhesiefactoren F4ab (K88ab), F4ac (K88ac), F5 (K99) of F6 (987P) tot expressie brengen.	ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ab ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ac ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F5 ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F6 ESCHERICHIA Coli, LT enterotoxoïde
Suiseng Coli / C suspensie voor injectie voor varkens	Biggen: Voor de passieve bescherming van pasgeboren biggen, door actieve immunisatie van fokzeugen en fokgelten, ter vermindering van de mortaliteit en klinische symptomen van neonatale enterotoxicoze, zoals diarree veroorzaakt door enterotoxische Escherichia coli-stammen die de F4ab (K88ab), F4ac (K88ac), F5 (K99) of F6 (987P) aanhechtingsfactoren tot expressie brengen. De persistentie van deze antilichamen werd niet bepaald. Voor de passieve immunisatie van pasgeboren biggen tegen necrotische enteritis, door actieve immunisatie van fokzeugen en fokgelten, om serumneutraliserende antilichamen tegen het β -toxine van Clostridium perfringens type C te induceren.	CLOSTRIDIUM Novyi TYPE B, alpha toxoid CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE C, beta toxoid ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ab ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ac ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F5 ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F6 ESCHERICHIA Coli, LT enterotoxoïde

Naam vaccin	Indicatie	Werkzame stof
	De persistentie van deze antilichamen werd niet bepaald.	
Suiseng Diff/A suspensie voor injectie voor varkens	<p>Voor de passieve immunisatie van neonatale biggen door middel van de actieve immunisatie van fokzeugen en fokgelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ter preventie van sterfte en ter vermindering van de klinische verschijnselen en macroscopische letsels veroorzaakt door C. difficile, toxinen A en B. - ter vermindering van klinische verschijnselen en macroscopische letsels veroorzaakt door C. perfringens Type A, α-toxine. 	<p>Clostridioides difficile, toxoid A (TcdA) $\geq 1,60$ RP*</p> <p>Clostridioides difficile, toxoid B (TcdB) $\geq 1,65$ RP* Clostridium perfringens Type A, α-toxoid</p>
SUISENG, suspensie voor injectie voor varkens	<p>Biggen: Voor passieve bescherming van pasgeboren biggen door actieve immunisatie van fokzeugen en fokgelten ter vermindering van de mortaliteit en klinische symptomen van neonatale enterotoxose, zoals diarree veroorzaakt door enterotoxische Escherichia coli-stammen die de F4ab (K88ab), F4ac (K88ac), F5 (K99) of F6 (987P) aanhechtingsfactoren tot expressie brengen. De persistentie van deze antilichamen werd niet bepaald.</p> <p>Voor passieve immunisatie van pasgeboren biggen tegen necrotische enteritis door actieve immunisatie van fokzeugen en fokgelten, om serumneutraliserende antilichamen tegen het β-toxine van Clostridium perfringens type C te induceren. De persistentie van de antistoffen werd niet bepaald.</p> <p>Zeugen en gelten: Voor actieve immunisatie van fokzeugen en fokgelten, om serumneutraliserende antilichamen tegen α-toxine van Clostridium novyi type B te induceren. De relevantie van de serumneutraliserende antilichamen werd niet experimenteel bepaald. Drie weken na vaccinatie werden antilichamen aangetroffen. De persistentie van deze antilichamen werd niet bepaald.</p>	<p>CLOSTRIDIUM Novyi TYPE B, alpha toxoid</p> <p>CLOSTRIDIUM Perfringens TYPE C, beta toxoid</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ab</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F4ac</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F5</p> <p>ESCHERICHIA Coli, Gewimperd aanhechtstel F6</p> <p>ESCHERICHIA Coli, LT enterotoxoïde</p>
VEPURED suspensie voor injectie voor varkens	Actieve immunisatie van biggen vanaf twee dagen oud om sterfte te voorkomen en klinische tekenen van oedeemziekte te verminderen (veroorzaakt door 'verotoxine 2e'-producerende E. coli) en om het verlies van de dagelijkse gewichtstoename tijdens de afmestperiode te beperken, met oog op infecties met door 'verotoxine 2e'-producerende E. coli tot de slacht vanaf 164 dagen.	RECOMBINANT NIET-TOXISCHE VEROTOXINE 2E VAN ESCHERICHIA COLI C43 (DE3)

Naam vaccin	Indicatie	Werkzame stof
Ecoporc Shiga, suspensie voor injectie voor varkens	Actieve immunisatie van biggen vanaf de leeftijd van 4 dagen om mortaliteit en klinische symptomen van oedeemziekte veroorzaakt door het Stx2e-toxine geproduceerd door E. coli (STEC) te reduceren.	GEÏNACTIVEERD RECOMBINANT SHIGA TOXINE ANTIGEEEN TYPE 2E
Coliprotec F4/F18 lyofilisaat voor orale suspensie voor varkens	Voor de actieve immunisatie van varkens vanaf 18 dagen oud tegen enterotoxigene F4-positieve en F18-positieve Escherichia coli om: <ul style="list-style-type: none"> - de incidentie van matige tot ernstige door E. coli veroorzaakte diarree na het spenen (PWD) bij geïnfecteerde varkens te verminderen; - de fecale uitscheiding van enterotoxigene F4-positieve en F18-positieve E. coli bij geïnfecteerde varkens te verminderen. 	LEVEND NIET-PATHOGENE E. Coli VACCIN, Stam O8-K87 LEVEND NIET-PATHOGENE ESCHERICHIA COLI VACCIN, Stam O141-K94

Productnamen en de teksten bij 'indicatie' en 'werkzame stof' zijn overgenomen van CBG-MEB en de SPC die via CBG-MEG inzichtelijk was.

To explore
the potential
of nature to
improve the
quality of life



Wageningen Livestock Research
Postbus 338
6700 AH Wageningen
T 0317 48 39 53
E info.livestockresearch@wur.nl
www.wur.nl/livestock-research

Wageningen Livestock Research ontwikkelt kennis voor een zorgvuldige en renderende veehouderij, vertaalt deze naar praktijkgerichte oplossingen en innovaties, en zorgt voor doorstroming van deze kennis. Onze wetenschappelijke kennis op het gebied van veehouderijsystemen en van voeding, genetica, welzijn en milieu-impact van landbouwhuisdieren integreren we, samen met onze klanten, tot veehouderijconcepten voor de 21e eeuw.

De missie van Wageningen University & Research is 'To explore the potential of nature to improve the quality of life'. Binnen Wageningen University & Research bundelen 9 gespecialiseerde onderzoeksinstituten van Stichting Wageningen Research en Wageningen University hun krachten om bij te dragen aan de oplossing van belangrijke vragen in het domein van gezonde voeding en leefomgeving. Met ongeveer 30 vestigingen, 6.500 medewerkers en 10.000 studenten behoort Wageningen University & Research wereldwijd tot de aansprekende kennisinstellingen binnen haar domein. De integrale benadering van de vraagstukken en de samenwerking tussen verschillende disciplines vormen het hart van de unieke Wageningen aanpak.

