



## FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

### Beoordeling van gelijktijdig gebruik van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen

---

Beoordeling aangevraagd door:	BuRO
Beoordeling opgesteld door:	RIVM, WFSR, UU, CBG
Datum aanvraag:	05-07-2021
Datum beoordeling:	04-04-2022 (concept) 03-05-2022 (definitief)
Projectnummer:	V/093130

---

#### Onderwerp

Het gelijktijdig gebruik van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen, of het gebruik van deze diergeneesmiddelen in combinatie met coccidiostatica als diervoederadditief zou ongewenst zijn. Het gelijktijdig toedienen van dit soort middelen is in Nederland niet toegestaan volgens dierenartsen van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). In België heeft de praktiserend dierenarts een grotere beleidsvrijheid en wordt het wel toegestaan. Op de bijsluiter staat in het algemeen niet dat een dergelijk middel niet gelijktijdig toegediend mag worden met een ander middel. De NVWA-dierenartsen maken zich ook zorgen over resistentie-ontwikkeling bij beschreven gebruik van deze middelen. Resistentie-ontwikkeling zou invloed kunnen hebben op de gezondheid van medewerkers in het slachthuis (direct contact met slachtdieren) en de consument (indirect contact via consumptie van dierlijke producten).

Vragen over dit onderwerp bereiken het team Ontwikkeling & Ondersteuning Slachtplaatsen (O&O SP) van de NVWA bijna wekelijks. Het besluit om een koppel pluimvee (met name vleeskuikens, ouderdieren, leghennen) te weigeren voor aanbidding voor slacht, is ingrijpend en kan leiden tot een aantasting van het dierenwelzijn als de pluimveehouder zijn dieren niet kan (laten) vervoeren naar het slachthuis. Per 1 januari 2021 is er een meer risico-gebaseerde controle van het VKI ingevoerd met meer verantwoordelijkheid voor het slachthuis. De onduidelijkheid over hoe het VKI beoordeeld moet worden kan er toe leiden dat slachthuizen nu eerder besluiten om koppels te weigeren voor aanvoer.

#### Vraagstelling

1. Is het gelijktijdig toedienen van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen in Nederland toegestaan voor voedselproducerende dieren? Verschilt dit eventueel van andere Europese lidstaten?
2. Hoe worden de aspecten 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties' en 'Belangrijke onverenigbaarheden' (zoals beschreven in de

- bijsluiter van diergeneesmiddelen) beoordeeld bij de toelating van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven? Wat wordt verstaan onder gelijktijdig gebruik/gelijktijdige toediening in de bijsluiter van diergeneesmiddelen?
3. Welke invloed kan het gelijktijdig gebruik van bacteriocide en/of bacteriostatische diergeneesmiddelen met coccidiostatica (als diervoederadditief) hebben op de wachttijd?
  4. Leidt het gelijktijdig gebruik van de door de NVWA genoemde combinaties in voedselproducerende dieren tot risico's voor de gezondheid van de algemene bevolking en meer specifiek de werknemers van een slachthuis, door het ontstaan van en blootstelling aan resistente bacteriën?

### **Conclusies**

1. Ja, het gelijktijdig toedienen van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen is in Nederland en in de Europees Unie brede wetgeving niet bij wet verboden. Het is EU lidstaten toegestaan om eigen richtlijnen te maken met betrekking tot antibioticumgebruik bij dieren. De Werkgroep Veterinair Antibioticumbeleid (WVAB) adviseert echter om geen antibiotica (onafhankelijk van de bacteriocide of bacteriostatische werking) te combineren, tenzij er een bewezen synergetisch effect is. Dit om de selectiedruk en de kans op resistentieontwikkeling zo laag mogelijk te houden. In Nederland zijn er richtlijnen voor het antibioticumgebruik bij dieren (de formularia) die als doel hebben om voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het voorkomen en het verspreiden van resistente bacteriën. Hierin wordt met nadruk gesteld dat de voorschrijvende dierenarts bij de behandeling van de dieren zelf verantwoordelijk is voor de uiteindelijke keuze om al dan niet antibiotica in te zetten, en zo ja welke antibiotica worden voorgeschreven en of dat dit in monotherapie gebeurt of in combinatietherapie.
2. a) Hoe de aspecten "Interactie met ander geneesmiddelen en andere vormen van interacties" (sectie 4.8 in de Samenvatting van de Product Kenmerken (SPC)) en "belangrijke onverenigbaarheden" (sectie 6.2 in de SPC) worden beoordeeld is afhankelijk van welke informatie aangeleverd wordt. In de meeste gevallen is er geen informatie beschikbaar en komt er een standaard zin in sectie 4.8 van de SPC die aangeeft dat er geen informatie is. Wanneer bekend is dat het gelijktijdig gebruik van het middel met een ander middel/actieve stof aanleiding geeft tot risico's voor dier, mens of milieu dan wordt dit vermeld in sectie 4.8. Soms worden er juist gegevens geleverd die aantonen dat gelijktijdig gebruik met een ander middel veilig en effectief is. Deze combinatie kan dan benoemd worden in de SPC.  
Sectie 6.2 (Belangrijke onverenigbaarheden) heeft geen betrekking op veiligheid, maar op de kwaliteit van het diergeneesmiddel, en betreft het niet mogen mengen van middelen op basis van fysisch/chemische onverenigbaarheden.  
b) Onder gelijktijdig gebruik/gelijktijdige toediening wordt bedoeld het gebruik simultaan of in een kort tijdbestek als het eerste product nog werkzaam is.
3. Op basis van de beschikbare gegevens in bronnen zoals bijsluiters van de diergeneesmiddelen en MRL summary rapporten voor de actieve stoffen en EFSA opinies van diervoederadditieven is het niet mogelijk om conclusies te trekken over een mogelijke invloed van het gelijktijdig gebruik van bacteriocide en/of bacteriostatische diergeneesmiddelen met coccidiostatica (als diervoederadditief) op de wachttijd.
4. Slachthuismedewerkers aan het begin van de slachtlijn, veehouders en andere beroepsgroepen met contact met dieren, zoals bijvoorbeeld dierenartsen, hebben een hogere kans op dragerschap van bepaalde resistente bacteriën. Er

zijn geen aanwijzingen dat het combineren van coccidiostatica met diergeneesmiddelen of combinaties van bacteriostatische/bacteriocide middelen tot een hogere blootstelling aan resistentie bacteriën leidt ten opzichte van monotherapie of combinatiegebruik van antibiotica onafhankelijk van de werking. Er is echter geen/weinig onderzoek specifiek hiernaar gedaan.

## **Inleiding**

Om bacteriële infecties te behandelen, worden antibiotica gebruikt. Doodt het antibioticum de bacterie, dan is sprake van een bacteriocide werking. Bacteriostatische antibiotica daarentegen doden de bacteriën niet, maar remmen hun groei. In dat laatste geval is er een immuunrespons van de gastheer nodig om de bacteriën op te ruimen. Het verschil tussen een bacteriocide werking of een bacteriostatische werking is echter niet zwart-wit: niet alle bactericide antibiotica doden alle soorten bacteriën. Dit is ook afhankelijk van de blootstellingstijd, terwijl sommige bacteriostatische antibiotica in voldoende hoge doseringen ook in staat blijken te zijn bepaalde soorten bacteriën te doden. Het effect hangt dus af van de bacteriesoort, de concentratie van het antibioticum op de plaats van de infectie en de tijdsduur van blootstelling.

## **Beantwoording vragen**

*1) Is het gelijktijdig toedienen van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen in Nederland toegestaan voor voedselproducerende dieren? Verschilt dit eventueel van andere Europese lidstaten?*

Het gelijktijdig toedienen van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen is in Nederland niet bij wet verboden en dat geldt ook voor de Europese Unie (EU), oftewel er is hierover niets opgenomen in EU verordening 2019/4, EU verordening 2019/6 en Richtlijn 2001/82/EG (EU, 2019a; EU, 2019b; EG, 2001). Het is EU lidstaten toegestaan om eigen richtlijnen te maken met betrekking tot antibioticumgebruik bij dieren. Bij de beantwoording van de vraag zijn niet alle richtlijnen van alle afzonderlijke EU lidstaten onderzocht. Wel is bekend dat de Duitse richtlijnen het gelijktijdig gebruik van bacteriostatische en bacteriocide antibiotica afraden, omdat er ongewenste antagonistische (tegenwerkende) effecten kunnen ontstaan (Bundesministerium für Ernährung und Wirtschaft, 2010).

In Nederland is er een aanbeveling in de formularia over het combineren van antibiotica in het algemeen, maar deze richt zich niet specifiek op de combinatie van bacteriostatische en bacteriocide antibiotica. De formularia zijn beargumenteerde richtlijnen voor het antibioticumgebruik bij dieren en hebben als doel om voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het voorkomen van het ontstaan en het verspreiden van resistente bacteriën door diergeneeskundig antibioticumgebruik. Formularia worden opgesteld door formulariumcommissies binnen de kaders die de Werkgroep Veterinair Antibioticumbeleid (WVAB) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde daarvoor heeft aangegeven in WVAB-richtlijnen. De formulariumcommissies bestaan uit praktiserende dierenartsen en veterinaire experts voor de betreffende diersoort. Elke diergroep heeft zijn eigen formularium (WVAB, 2021). De toepassing van het formularium in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk of zelfs noodzakelijk zijn om van het formularium af te wijken (WVAB, 2021). Argumenten als gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van ziekte etc., kunnen voor de voorschrijvende dierenarts reden zijn af te wijken van de geadviseerde keuze.

In de formularia staan ook combinaties die juist specifiek geadviseerd worden. In het diersoortspecifieke gedeelte van de meeste formularia zijn de combinaties betalactam + aminoglycoside (beide bacteriocide) en trimethoprim+sulfonamide (beide bacteriostatisch) opgenomen. In het formularium varken en pluimvee is ook de combinatie lincomycine + spectinomycine (beide bacteriostatisch) opgenomen. Voor de behandeling van Rhodococcus pneumoniae bij het paard wordt een combinatie van clarithromycine of azithromycine (beiden macroliden) met rifampicine (bacteriocide) geadviseerd. Macroliden zijn doorgaans bacteriostatisch, maar kunnen soms bactericide werken afhankelijk van de dosering en het soort bacterie. Daarnaast is de combinatie van metronidazol (bacteriocide) met spiramycine (bacteriostatisch) vermeld bij niet-voedselproducerende dieren.

Soms kan een antibioticum een bacterie alleen doden als deze zich in een groeifase bevindt. Combinatie van een bacteriostatisch middel dat de groei remt (bijvoorbeeld tetracycline) met een bactericide middel dat alleen werkt op zich delende bacteriën (zoals bijvoorbeeld penicilline), moet daarom voorkomen worden, omdat deze combinatie elkaar tegenwerkt (antagonistisch is). Dit is het geval in het door de NVWA genoemde voorbeeld van Soludox (tetracycline) in combinatie met antibiotica behorende tot de penicillinen of cephalosporinen. Deze combinatie werkt naar verwachting minder goed dan monotherapie met een van deze middelen. Het gaat hierbij dus vooral om een kans op therapiefalen, dus met name een probleem voor de diergezondheid. Daarnaast is de kans op bijwerkingen groter, omdat er twee middelen gecombineerd worden.

De door de NVWA aangeleverde combinaties in bijlage 1 betreffen alleen combinaties van (bacteriocide/bacteriostatische) diergeneesmiddelen met coccidiostatica. Dit zijn dus geen combinaties van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen. Coccidiostatica vallen afhankelijk van de diersoort en indicatie in veel gevallen onder de diervoederadditieven wetgeving.

Formularia en richtlijnen beperken zich echter tot geregistreerde diergeneesmiddelen en gaan niet over diervoederadditieven. De wettelijke basis voor toevoegingsmiddelen in de diervoeding (diervoederadditieven) is Verordening 1831/2003/EG (EG, 2003). Een toevoegingsmiddel kan alleen gebruikt worden nadat er een Europese toelating is verkregen. Dit traject loopt via de Europese Commissie (CBG, 2021). De meeste coccidiostatica, zoals salinomycine, narasin, monensin, lasalocid, maduramicin, semduramicin, robenidine, decoquinone, halofuginone, nicarbazin en diclazuril vallen onder de diervoederadditieven wetgeving. Deze stoffen worden toegevoegd aan het voer voor de preventie van coccidiose bij pluimvee en vallen voor deze indicatie niet onder diergeneesmiddelen. Zij kunnen daarom toegediend worden zonder recept/voorschrift van de dierenarts. Coccidiostatica die gebruikt worden als diervoederadditief worden niet meegenomen bij de monitoring van het antibioticumgebruik door de autoriteit diergeneesmiddelen (Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit, SDA). Risico's en onverenigbaarheden zouden beter te monitoren zijn als alle coccidiostatica onder de diergeneesmiddelenwetgeving zouden vallen. De coccidiostatica, die zijn toegelaten als diervoederadditief om coccidiose bij pluimvee te voorkomen, worden niet gebruikt voor de behandeling van infecties bij de mens. Er zijn een beperkt aantal coccidiostatica, te weten toltrazuril, amprolium en een aantal sulfamiden (sulfamerazine, sulfadimethoxine, trimethoprim in verbinding met sulfadimethoxine of sulfamethoxy-pyridazine), die gebruikt worden bij de uitbraak van coccidiose. Deze vallen wel onder de diergeneesmiddelen.

Naast diervoederadditieven is er ook gemedicineerd diervoeder. Dat is bijvoorbeeld het geval als een diergeneesmiddel verwerkt wordt in diervoeder. In de nieuwe Verordening

over gemedicineerd diervoeder (2019/4) – geldig vanaf januari 2022 – staat het volgende:

*‘Artikel 16(9). De dierenarts die het diergeneeskundig voorschrift voor gemedicineerde diervoeders afgeeft, vergewist zich ervan dat die medicatie voor de doeldieren volgens de regels van de diergeneeskunde verantwoord is. Verder zorgt die dierenarts ervoor dat de toediening van het betrokken diergeneesmiddel niet onverenigbaar is met een andere behandeling of een ander gebruik en er geen contra-indicatie of wisselwerking bestaat indien verscheidene geneesmiddelen worden gebruikt. In het bijzonder schrijft de dierenarts geen gemedicineerde diervoeders voor met meer dan één diergeneesmiddel dat antimicrobiële stoffen bevat.’*

Gebruik van voederadditieven wordt niet tot gemedicineerd voer gerekend, bovendien wordt er in Nederland sinds 2011 geen gemedicineerd voer meer geproduceerd (Federatie Nederlandse Diervoederketen, 2017).

### **Conclusie vraag 1:**

Ja, het gelijktijdig toedienen van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen is in Nederland en in de Europees Unie brede wetgeving niet bij wet verboden. Het is EU lidstaten toegestaan om eigen richtlijnen te maken met betrekking tot antibioticumgebruik bij dieren. De Werkgroep Veterinair Antibioticumbeleid (WVAB) adviseert echter om geen antibiotica (onafhankelijk van de bacteriocide of bacteriostatische werking) te combineren, tenzij er een bewezen synergetisch effect is. Dit om de selectiedruk en de kans op resistentieontwikkeling zo laag mogelijk te houden. In Nederland zijn er richtlijnen voor het antibioticumgebruik bij dieren (de formularia) die als doel hebben om voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het voorkomen en het verspreiden van resistente bacteriën. Hierin wordt met nadruk gesteld dat de voorschrijvende dierenarts bij de behandeling van de dieren zelf verantwoordelijk is voor de uiteindelijke keuze om al dan niet antibiotica in te zetten, en zo ja welke antibiotica worden voorgeschreven en of dat dit in monotherapie gebeurt of in combinatietherapie.

*2a) Hoe worden de aspecten ‘Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties’ en ‘(Belangrijke) onverenigbaarheden’ (zoals beschreven in de bijsluiter van diergeneesmiddelen) beoordeeld bij de toelating van diergeneesmiddelen en diervoederadditieven?*

*2b) Wat wordt verstaan onder gelijktijdig gebruik/gelijktijdige toediening in de bijsluiter van diergeneesmiddelen?*

2a) Hoe de aspecten “Interactie met ander geneesmiddelen en andere vormen van interacties” (sectie 4.8) en “belangrijke onverenigbaarheden” (sectie 6.2) worden beoordeeld is afhankelijk van welke informatie aangeleverd worden. Deze informatie is in de meeste gevallen niet beschikbaar op het moment van de aanvraag voor de handelsvergunning. In die gevallen schrijft de QRD template<sup>1</sup> een standaard zin voor die aangeeft dat er geen informatie is.

Wanneer bekend is (uit de openbare literatuur) dat gelijktijdig gebruik van het middel met een bepaald ander middel/actieve stof aanleiding kan geven tot risico’s voor dier, mens en/of milieu dan wordt in sectie 4.8 (Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) van de Samenvatting van de Product Kenmerken, veelal SPC genoemd, een waarschuwingszin toegevoegd onder ‘contra-indicaties’.

---

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/marketing-authorisation/product-information/veterinary-product-information-templates>

Soms worden er data aangeleverd om een veilig en effectief gelijktijdig gebruik te verdedigen zodat dit in de SPC kan worden opgenomen. Het is dan aan de klinisch beoordelaar om te beoordelen of de geleverde veiligheids- en effectiviteitsdata afdoende zijn om een vermelding over gelijktijdig gebruik in sectie 4.8 van de SPC te rechtvaardigen. In het geval er aantoonbaar bewijs is dat producten veilig tegelijkertijd gebruikt kunnen worden dan wordt dit specifiek in de SPC gemeld. Ook hier zijn standaardzinnen voor omschreven in de QRD template.

Anders dan sectie 4.8 van de SPC (Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) heeft sectie 6.2 (Belangrijke onverenigbaarheden) geen betrekking op veiligheid en effectiviteit. Dit is een kwaliteitspunt en betreft het niet mogen mengen van middelen. Onder deze sectie vallen daarom uitsluitend fysisch/chemische onverenigbaarheden van verschillende middelen.

2b) Er is geen wettelijke definitie van 'gelijktijdig gebruik/gelijktijdige toediening' (in het Engels: 'concurrent use'). In de praktijk wordt hiermee bedoeld dat het gebruik simultaan/in een kort tijdsbestek is, oftewel het volgende product wordt toegediend als het eerste product nog werkzaam is.

### **Conclusie vraag 2a en 2b**

2a) Hoe de aspecten "Interactie met ander geneesmiddelen en andere vormen van interacties" (sectie 4.8 in de Samenvatting van de Product Kenmerken (SPC)) en "belangrijke onverenigbaarheden" (sectie 6.2 in de SPC) worden beoordeeld is afhankelijk van welke informatie aangeleverd wordt. In de meeste gevallen is er geen informatie beschikbaar en komt er een standaard zin in sectie 4.8 van de SPC die aangeeft dat er geen informatie is. Wanneer bekend is dat het gelijktijdig gebruik van het middel met een ander middel/actieve stof aanleiding geeft tot risico's voor dier, mens of milieu dan wordt dit vermeld in sectie 4.8. Soms worden er juist gegevens geleverd die aantonen dat gelijktijdig gebruik met een ander middel veilig en effectief is. Deze combinatie kan dan benoemd worden in de SPC.

Sectie 6.2 (Belangrijke onverenigbaarheden) heeft geen betrekking op veiligheid, maar op de kwaliteit van het diergeneesmiddel, en betreft het niet mogen mengen van middelen op basis van fysisch/chemische onverenigbaarheden.

2b) Onder gelijktijdig gebruik/gelijktijdige toediening wordt bedoeld het gebruik simultaan of in een kort tijdsbestek als het eerste product nog werkzaam is.

### *3) Welke invloed kan het gelijktijdig gebruik van bacteriocide en/of bacteriostatische diergeneesmiddelen met coccidiostatica (als diervoederadditief) hebben op de wachttijd?*

Op basis van de beschikbare gegevens in bronnen zoals bijsluiters van de diergeneesmiddelen en MRL summary rapporten voor de actieve stoffen en EFSA opinies van diervoederadditieven is het niet mogelijk om conclusies te trekken over een mogelijke invloed van het gelijktijdig gebruik van bacteriocide en/of bacteriostatische diergeneesmiddelen met coccidiostatica (als diervoederadditief) op de wachttijd. Het uitvoeren een uitgebreid literatuuronderzoek ligt buiten de scope van deze Front Office vraag.

### *4) Leidt het gelijktijdig gebruik van de door de NVWA genoemde combinaties van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen in voedselproducerende dieren tot risico's voor de gezondheid van de algemene bevolking en meer specifiek de werknemers van een slachthuis, door het ontstaan van en blootstelling aan resistente bacteriën?*

De door de NVWA aangeleverde combinaties in bijlage 1 betreffen alleen combinaties van diergeneesmiddelen met coccidiostatica. Dit zijn dus geen combinaties van bacteriocide en bacteriostatische diergeneesmiddelen.

In het algemeen geldt dat combinaties van antibiotica tot een verhoogde kans op resistentie kunnen leiden doordat er toename is van de selectiedruk. Dit wil zeggen dat bacteriën die resistentie hebben verkregen zich kunnen vermenigvuldigen terwijl gevoelige bacteriën gedood worden of zich in ieder geval niet meer kunnen vermenigvuldigen. Een enkele keer worden antibiotica echter ook gecombineerd, juist om snelle resistentieontwikkeling bij de ziekteverwekker tegen te gaan. Een voorbeeld hiervan is amoxicilline met clavulaanzuur die de afbraak van amoxicilline remt (Tyers & Wright, 2019). De selectiedruk op het totale aantal resistentiegenen (resistoom) kan hierdoor ook toenemen, en dit betekent dat bijvoorbeeld commensale darmbacteriën wel resistent kunnen worden en mensen via contact, via de voedselketen of via het milieu hieraan blootgesteld kunnen worden.

Medewerkers van het slachthuis, met name mensen die aan het begin van de slachtlijn werken, hebben een grotere kans op dragerschap van bepaalde soorten resistente bacteriën, zoals bijvoorbeeld MRSA (Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*) of ESBL-(Extended spectrum beta-lactamases) producerende bacteriën (Dohmen et al., 2017; Chen & Wu, 2021), omdat zij beroepshalve aan deze resistente bacteriën worden blootgesteld. Ook het resistoom (alle antibiotica resistente genen) in de ontlasting was groter bij varkensslachthuismedewerkers en varkenshouders dan in ontlasting van personen die geen contact hadden met vee (Van Gompel et al., 2020). Pluimveehouders hebben een grotere kans op darmdragerschap van ESBL-producerende bacteriën vergeleken met de algemene bevolking (Huijbers et al. 2014; van Hoek et al. 2020). Er zijn geen aanwijzingen dat het combineren van coccidiostatica met diergeneesmiddelen of combinaties van bacteriostatische/bacteriocide middelen tot een hogere blootstelling leidt aan resistente bacteriën ten opzichte van monotherapie of combinatiegebruik van antibiotica onafhankelijk van de werking. Er is echter geen/weinig onderzoek specifiek hiernaar gedaan.

#### **Conclusie vraag 4**

Slachthuismedewerkers aan het begin van de slachtlijn, veehouders en andere beroepsgroepen met contact met dieren, zoals bijvoorbeeld dierenartsen, hebben een hogere kans op dragerschap van bepaalde resistente bacteriën. Er zijn geen aanwijzingen dat het combineren van coccidiostatica met diergeneesmiddelen of combinaties van bacteriostatische/bacteriocide middelen ten opzichte van monotherapie of combinatiegebruik van antibiotica onafhankelijk van de werking tot een hogere blootstelling leidt aan resistente bacteriën. Er is echter geen/weinig onderzoek specifiek hiernaar gedaan.

#### **Referenties**

Bundesministerium für Ernährung und Wirtschaft (2010) Guidelines for the prudent use of veterinary antimicrobial drugs -with notes for guidance. Supplement to the German veterinary journal 10/2010.. Beschikbaar via:  
[https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/EN/Animals/Antibiotikaleitlinien.pdf;jsessionid=58F50C9DF4B91F6745FC231DDE4BB603.live842?\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/EN/Animals/Antibiotikaleitlinien.pdf;jsessionid=58F50C9DF4B91F6745FC231DDE4BB603.live842?_blob=publicationFile&v=2)

Chen C, Wu F (2021) Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) colonisation and infection among livestock workers and veterinarians: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 78,

530-540.CBG (2021). Diervoederadditieven. Beschikbaar via: <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/bd-toevoegingsmiddelen>

Dohmen W, VAN Gompel L, Schmitt H, Liakopoulos A, Heres L, Urlings BA, Mevius D, Bonten MJM, Heederik DJJ (2017). ESBL carriage in pig slaughterhouse workers is associated with occupational exposure. *Epidemiology and Infection*, 145, 2003-2010. Beschikbaar via: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28462735/>

EG (2001) Richtlijn 2001/82/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik (geconsolideerde versie van 07-08-2009). Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0082-20090807&from=EN>.

EG (2003). Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding (geconsolideerde versie van 27.03.2021). Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02003R1831-20210327&from=EN>.

EMA (2016) Questions and answers on veterinary medicinal products containing colistin in combination with other antimicrobial substances to be administered orally. Outcome of a referral procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC (EMEA/V/A/111). Beschikbaar via: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-veterinary-medicinal-products-containing-colistin-combination-other-antimicrobial\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-veterinary-medicinal-products-containing-colistin-combination-other-antimicrobial_en.pdf).

EU (2019a) Verordening (EU) 2019/4 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende de vervaardiging, het in de handel brengen en het gebruik van gemedicineerde diervoeders, tot wijziging van Verordening (EG) nr. 183/2005 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van Richtlijn 90/167/EEG van de Raad. Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>.

EU (2019b) Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG (Voor de EER relevante tekst). Beschikbaar via: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=celex%3A32019R0006>.

FND, 2017 <https://www.diervoederketen.nl/index.php/fact-sheets/antibiotica-in-diervoeders>

van Hoek AHAM, Dierikx C, Bosch T, Schouls L, van Duijkeren E, Visser M.J Transmission of ESBL-producing *Escherichia coli* between broilers and humans on broiler farms. *Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 1;75(3):543-549. Beschikbaar via: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800052/>

Huijbers PM, Graat EA, Haenen AP, van Santen MG, van Essen-Zandbergen A, Mevius DJ, van Duijkeren E, van Hoek AH.J Extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics. *Antimicrob Chemother*. 2014 Oct;69(10):2669-75 Beschikbaar via: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800052/>



Tyers M, Wright GD (2019). Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 141-155. Beschikbaar via: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0141-x>

WVAB (2021). WVAB formularia. Beschikbaar via: <http://www.wvab.nl/formularia/> (geraadpleegd oktober 2021).

Van Gompel L, Luiken REC, Hansen RB, Munk P, Bouwknecht M, Heres L, Greve GD, Scherpenisse P, Jongerius-Gortemaker BGM, Tersteeg-Zijderveld MHG, García-Cobos S, Dohmen W, Dorado-García A, Wagenaar JA, Urlings BAP, Aarestrup FM, Mevius DJ, Heederik DJJ, Schmitt H, Bossers A, Smit LAM (2020). Description and determinants of the faecal resistome and microbiome of farmers and slaughterhouse workers: A metagenome-wide cross-sectional study. *Environment International*, 143, 105939. Beschikbaar via: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679392/>