



KONINKLIJKE ACADEMIE
VOOR GENEESKUNDE VAN BELGIË

Paleis der Academiën
HERTOGSSTRAAT 1 – 1000 BRUSSEL
Tel. 02/550 23 00 Fax 02/550 23 13
E-mail: academiegeneeskunde@vlaanderen.be
Website: www.academiegeneeskunde.be

ADVIES

over antibioticaresistentie*

0. Samenvatting

Resistentie van bacteriën tegen de gangbare antibiotica is wereldwijd een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid. In vergelijking met andere Europese landen scoort België niet goed in de strijd tegen antibioticaresistentie in de humane geneeskunde en de diergeneeskunde. Ons land beschikt nochtans over twee bijzonder actieve instellingen, BAPCOC en AMCRA, die met ambitieuze doelstellingen ijveren voor een reductie en verbetering van het antibioticagebruik via effectieve methodes, zoals benchmarking en richtlijnen, die in het buitenland succesvol zijn toegepast. In dit advies pleit de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België voor blijvende en doorgedreven overheidssteun voor deze instellingen en voor een “one Health” beleid, dat alle aspecten van de humane en de diergeneeskundige sector omvat.

1. Inleiding en probleemstelling

Het World Economic Forum en de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) beschouwen antibioticaresistentie (ABR) als een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid, waartegen op korte termijn gecoördineerde actie moet worden ondernomen (Laxminarayan *et al.*, 2013; WHO, 2014). Overmatig gebruik, vooral van breedspectrum-antibiotica, werkt de selectie van resistente bacteriesoorten in de hand. Ook in ons land is het antibioticagebruik in de ambulante praktijk, na een significante daling tussen 2000 en 2007, niet meer verder gedaald. Jaarlijks sterven er nog duizenden Belgen aan ziekenhuisinfecties met bacteriën, en een belangrijk deel zijn ongevoelig geworden voor de gangbare antibiotica. Een oude bekende op ziekenhuisterrein is de methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Hoewel er in Europa eindelijk een dalende trend wordt waargenomen in het aantal infecties met MRSA bacteriën in de ziekenhuizen, is er nog geen reden tot euforie in de Zuid- en Oost-Europese landen, waar er nog steeds sprake is van een hoog antibioticagebruik en veel variatie in de kwaliteit van infectiecontrole in de ziekenhuizen. Er is een duidelijk verband aangetoond tussen de hoeveelheid antibiotica die in een land wordt gebruikt, en het niveau van ABR (Goossens *et al.*, 2005), en België scoort hier nog steeds slecht. Onderzoek naar de correlatie tussen het gebruik van antibiotica en ABR bij voedselproducerende dieren toonde aan dat België, in vergelijking met andere Europese landen, ook hier bijzonder slecht scoort voor beide parameters (Chantziaras *et al.*, 2013). ABR bij dieren is niet enkel een probleem binnen de diergeneeskunde maar eveneens een potentieel gevaar voor de volksgezondheid. Resistente bacteriën en hun genetisch materiaal worden immers vlot overgedragen tussen de verschillende reservoirs (mensen, huisdieren, voedselproducerende dieren, wilde dieren, vles en groenten). Op die manier kan ABR die bij dieren wordt opgebouwd op rechtstreekse (direct contact, voedsel) en onrechtstreekse (omgeving, milieu, ...) manier worden overgedragen naar de mens en aanleiding geven tot verhoogde niveaus van resistentie bij de mens. Het omgekeerde fenomeen (overdracht van ABR van mens naar dier) is evenzeer mogelijk en kan therapiefalen in de diergeneeskunde veroorzaken. Aan de basis van de hele problematiek van de

* Het advies werd voorbereid door de vaste commissie maatschappij en gezondheid, samengesteld uit Marc Bogaert, Frank Buntinx (voorzitter), Guy De Backer, Luc Deliens, Anne De Paepe, Petra De Sutter, Stanny Geerts, Bruno Goddeeris, Lea Maes (ondervoorzitter), Chantal Mathieu, Geert Molenberghs, Ben Nemery, Bernard Sabbe (secretaris) en Simon Scharpé, aangevuld met Greet Ieven (algemeen secretaris KAGB) en de externe deskundigen Jeroen Dewulf, Herman Goossens en Dik Mevius.

De vaste commissie voor de uitoefening van de adviesbevoegdheid van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, samengesteld uit Peter Bols, Guy De Backer, Dominique Declerck, Joke Denekens, Bernard Himpens (voorzitter), Greet Ieven (algemeen secretaris), Jo Lambert, Geneviève Laureys, Lea Maes, Simon Scharpé, Ben Van Camp en Dirk Van Raemdonck, keurde het advies goed op 25 april 2015.

antibioticaresistentie in de humane geneeskunde in ons land ligt een tweeledig probleem. Enerzijds schrijven onze (huis)artsen teveel (breedspectrum-)antibiotica voor. Volgens een studie, uitgevoerd door de WGO en de Universiteit Antwerpen, zelfs drie keer zoveel als hun Nederlandse collega's (Versporten *et al.*, 2014). België is Europees koploper in het verbruik van de breedspectrum-antibiotica. Anderzijds is de doorsnee Belgische patiënt niet tevreden als hij niet met een arsenaal geneesmiddelen naar huis gestuurd wordt door zijn huisarts.

Eind vorig jaar kreeg de problematiek heel wat media-aandacht onder de vorm van onheilspellende berichten over de opmars van de "superbacteriën", zoals de carbapenemase-producerende *Enterobacteriaceae* (CPE). Als we op deze manier blijven doorgaan, zullen er volgens een Britse studie in opdracht van premier David Cameron tegen 2050 wereldwijd jaarlijks naar schatting tien miljoen mensen extra overlijden, en dat is meer dan aan kanker (Review on Antimicrobial Resistance, 2014). Daarnaast koppelen de onderzoekers een niet te onderschatten economisch effect aan de hogere dodentol: een verlies van 2 à 3,5% van het bbp van de hele wereld. Premier Cameron heeft middelen vrijgemaakt om de problematiek aan te pakken en in de Verenigde Staten heeft president Obama een ambitieus plan met bijbehorend budget van 1,2 miljard dollar opgezet. De Europese Unie lanceerde eind 2014 het consortium DRIVE-AB, waarin België actief betrokken is. Overheden, instellingen en bedrijven slaan de handen ineen om de ontwikkeling van nieuwe antibiotica te promoten en om oplossingen te zoeken voor de resistentieproblematiek, onder meer door het stimuleren van verantwoord voorschrijfgedrag. Ook op nationaal niveau blijft ons land niet achter. In het federaal regeerakkoord (2014-2019) staat letterlijk: *"In navolging van de Wereldgezondheidsorganisatie en het Wereld Economisch Forum zal de regering de strijd tegen multiresistente kiemen op alle vlak opdrijven. Hierbij zal bijzondere aandacht besteed worden aan het rationeel gebruik van antibiotica. In overleg met de geneesmiddelenindustrie zal een nieuw businessmodel ontwikkeld worden, dat zowel de productie van oude als de ontwikkeling van nieuwe antibiotica garandeert."*

Ook in de diergeneeskunde is het gebruik van antibiotica in België zeer hoog (6^e plaats van alle EU lidstaten [European Medicines Agency, 2014]) en zeker aanzienlijk hoger dan in buurlanden met een vergelijkbare veehouderij, zoals Nederland en Frankrijk. Dit hoge niveau van gebruik van antibiotica resulteert eveneens in een hoog niveau van ABR bij dieren in België (Chantzarias *et al.*, 2013; Chantzarias *et al.*, 2014). Net zoals in de humane geneeskunde is het hoge gebruik van antibiotica in de diergeneeskunde het gevolg van een combinatie van een teveel en te gemakkelijk voorschrijven en verschaffen door de dierenarts, en een foutief verwachtingspatroon van diereigenaren en veehouders. Pas sedert 2012, met de oprichting van AMCRA (zie verder) worden er ook in de diergeneeskunde belangrijke inspanningen geleverd om het gebruik van antibiotica te reduceren, wat in de eerste twee jaar reeds geresulteerd heeft in een reductie van om en bij de 13%.

2. Aanleiding en bestaande initiatieven in de strijd tegen ABR

Sinds het verschijnen van de Copenhagen Recommendations in 1998, naar aanleiding van een Europese conferentie over ABR, werden de voorbije jaren talrijke nationale en Europese initiatieven ontplooid om de ontwikkeling van ABR tegen te gaan bij mens en dier. België ligt aan de basis van de "Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine", die unaniem werd goedgekeurd door de ministers van Volksgezondheid tijdens het Belgisch EU-voorzitterschap op 15 november 2001 (2002/77/EC). België organiseerde ook samen met het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) een Europese conferentie over "New strategies to monitor and control infections, antibiotic use and resistance in healthcare facilities in the EU Member States" tijdens het laatste EU-voorzitterschap in november 2010 (Goossens, 2011). Op nationaal vlak werd de Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC) opgericht bij *koninklijk besluit van 26 april 1999 houdende oprichting van een Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid*. BAPCOC is een multidisciplinaire commissie, bestaande uit verschillende werkgroepen, zowel in de humane als in de diergeneeskunde. Haar missie is het streven naar een verantwoord antibioticagebruik bij mens en dier in België en het bestrijden van de toenemende ABR. Het KB beschrijft de bevoegdheden, de samenstelling en de werking van de Commissie. Voor het diergeneeskundige segment werd in 2012 AMCRA in het leven geroepen, het kenniscentrum inzake antibioticagebruik en -resistentie bij dieren. AMCRA is een kleine vzw die met zeer beperkte middelen aan informatie en sensibilisatie tracht te doen en een visie met betrekking tot antibioticagebruik in de diergeneeskunde tracht te ontwikkelen. In hun recente beleidsverklaringen hebben de beide bevoegde ministers Borsus (Landbouw) en De Block (Volksgezondheid) aangegeven dat ze de werking van AMCRA verder willen ondersteunen om zodoende het antibioticagebruik in de diergeneeskunde verder te reduceren.

Zeventien jaar na de Copenhagen Recommendations achtte de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België (KAGB) de tijd rijp om te evalueren, wat er sindsdien gerealiseerd is, en om aanbevelingen te formuleren over wat er nog dient te gebeuren. Ter voorbereiding en onderbouwing van deze aanbevelingen organiseerde de

KAGB op 31 januari 2015 een themavergadering over ABR, met academische vertegenwoordigers van BAPCOC, AMCRA en de Nederlandse Autoriteit Diergeneeskunde.

Zowel BAPCOC als AMCRA hebben een strategisch plan met ambitieuze maar tegelijk realistische doelstellingen om tot een rationele reductie van het gebruik van antibiotica te komen, respectievelijk in de humane en in de veterinaire geneeskunde. Dit alles dient gebaseerd te zijn op wetenschappelijke evidentie en ervaring in Europa. Het BAPCOC-plan behelst de volgende sectoren, ondersteund door de betreffende werkgroepen: ziekenhuisgeneeskunde, ambulante praktijk en sensibilisatie (link: <http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Properuse/Antibiotics/BAPCOC/index.htm>). BAPCOC stelt concrete doelstellingen voor om het antibioticagebruik te verbeteren in de humane geneeskunde. Zo wenst men onder meer het antibioticagebruik in de ambulante praktijk te doen dalen met 50% tegen 2025 en het gebruik van de chinolonen van 10% van het totale antibioticagebruik naar 5% tegen 2018. Voor de ziekenhuizen stelt BAPCOC onder meer voor om antibiotica voor te schrijven conform de lokale richtlijnen in minstens 90% van de gevallen. Dergelijke (en nog meer ambitieuze) doelstellingen werden gehaald in ons omringende landen, zoals Zweden en Schotland. AMCRA stelt tien streefdoelen en actiepunten voorop. Zo wenst men onder meer in alle sectoren, van voedselproducerende dieren tot gezelschapsdieren, een halvering van het algemeen gebruik van antibiotica en een vermindering met 75% van de meest kritisch belangrijke antibiotica (http://www.amcra.be/sites/default/files/bestanden/AMCRA%202020%20finaal_NL%20-%20definitief_0.pdf).

In de strijd tegen ABR bij voedselproducerende dieren kan België lessen trekken uit het succesvolle Nederlandse model voor de reductie van antibioticagebruik in de veehouderij. Daar werden in 2010 duidelijk doelen gesteld door de overheid: een verplichte reductie in antibioticagebruik van 20% in 2012, 50% in 2013 en 70% in 2015. Het actieplan leidde eveneens tot wetwijzigingen. Zo werd onder meer het preventieve gebruik van antibiotica verboden, kreeg ieder veehouderijbedrijf verplicht een gezondheids- en behandelplan en werd de dierenarts door een contractuele een-op-een-relatie met de veehouder verantwoordelijk voor het voorschrijven en verschaffen van antibiotica. Nog in 2010 werd in Nederland de Autoriteit Diergeneesmiddelen opgericht, een onafhankelijk controle-instituut dat zich richt op het registreren van het antibioticagebruik op het niveau van ieder landbouwbedrijf om zodoende een volledig transparant zicht te krijgen op het antibioticagebruik in de dierhouderij en het vaststellen van benchmarkindicatoren die als streefwaardes dienen voor de praktijk.

3. Aanbevelingen

Voortbouwend op de bevindingen van de themavergadering formuleert de KAGB volgende aanbevelingen om de strijd tegen ABR op te voeren:

- De federale en regionale overheden moeten samen duidelijke doelen voor de reductie en het verbeteren van antibioticagebruik definiëren. Een goede start zou zijn om de doelstellingen uit de nieuwe strategische plannen van BAPCOC en AMCRA wettelijk te verankeren, naar Nederlands, Zweeds en Schots voorbeeld. De blijvende steun van de beleidsmakers, die op dit moment reeds tot uiting komt in de 14^e campagne van BAPCOC en de FOD Volksgezondheid ter promotie van verantwoord gebruik van antibiotica en in het federale regeerakkoord, is absoluut cruciaal voor de slaagkansen van deze plannen. De invoering van benchmarking, zoals beschreven in punt 6 van het tienpuntenplan van AMCRA, laat toe om de veelvoorschrijvers onder de artsen en dierenartsen te identificeren en eventueel te sanctioneren.
- Het actualiseren van het *koninklijk besluit van 26 april 1999 houdende oprichting van een Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid*. In het nieuwe KB zou duidelijk moeten worden gesteld:
 - dat BAPCOC niet alleen verantwoordelijk is voor het ontwikkelen van een politiek voor de bestrijding van ABR, maar ook voor de implementatie en evaluatie ervan. Dit vereist uiteraard dat hiervoor in de nodige middelen wordt voorzien;
 - dat er een duidelijke samenwerking moet komen tussen AMCRA en BAPCOC, in het licht van de huidige samenstelling van BAPCOC met actieve werkgroepen, zowel in de humane als in de diergeneeskunde. De taken van de werkgroep diergeneeskunde van BAPCOC zouden complementair moeten zijn aan de taken van AMCRA. Uiteindelijk moet dit leiden tot een geïntegreerd “one Health” beleid, dat alle aspecten van de humane en veterinaire sector omvat.

Literatuurlijst

- Chantziaras I, Boyen F, Callens B, Dewulf J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J Antimicrob Chemother.* November 11, 2013. doi:10.1093/jac/dkt443
- Chantziaras I, Dewulf J, Boyen F, Callens B, Butaye P. Antimicrobial resistance prevalence of pathogenic and commensal *Escherichia coli* in food-producing animals in Belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2014;83:225-233.
- Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Official Journal of the European Commission* 2002;L34:13-16.
- European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2014. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012'. (EMA/333921/2014).
- Goossens H, Ferech M, Van der Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross national database study. *The Lancet* 2005;365:579-587.
- Goossens H. Expert-proposed European strategies to monitor and control infections, antibiotic use and resistance in healthcare facilities. *The Lancet Inf Dis.* 2011;11:338-340.
- Koninklijk besluit 26 april 1999 houdende oprichting van een Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid. *BS* 31 juli 1999.
- Laxminarayan R., *et al.* Antibiotic resistance – the need for global solutions. *The Lancet Inf Dis.* 2013;13(12):1057-1098. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Review on Antimicrobial Resistance. *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations.* 2014
- Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, Korinteli I, Raka L, Kambaralieva B, Cizmovic L, Carp A, Radonjic V, Maqsudova N, Celik HD, Payerl-Pal M, Pedersen HB, Sautenkova N, Goossens H. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet Inf Dis.* 2014;3099:381-387.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO, Geneva, 257 pp. URL: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>