



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

**RICHTLIJNEN OVER  
VOORZICHTIG GEBRUIK VAN FLORFENICOL  
BIJ DIEREN**

-

*INPERKEN VAN HET RISICO OP  
LINEZOLIDERESISTENTIE  
IN BELGIË*

AMCRA heeft als doel om te fungeren als federaal kenniscentrum voor alles wat te maken heeft met antibioticagebruik en -resistentie bij dieren. De missie van AMCRA luidt om alle gegevens in verband met het gebruik van en resistentie tegen antimicrobiële middelen bij dieren in België te verzamelen en te analyseren. Op basis hiervan willen we op een neutrale en objectieve manier communiceren, sensibiliseren en adviseren, met als doel het vrijwaren van de volksgezondheid, diergezondheid en dierenwelzijn alsook het bereiken van een duurzaam antibioticabeleid in België. AMCRA is operationeel sinds 2 januari 2012 en formuleert o.a. adviezen met als doelstelling te komen tot een rationele reductie van het gebruik van antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde in België.

Dit document werd goedgekeurd tijdens de Raad van Bestuur op 7/02/2024

## 1. INHOUDSTAFEL

1. Inhoudstafel.....	3
2. Samenvatting.....	5
3. Inleiding .....	8
4. Doel van het advies .....	10
5. Het gebruik van florfenicol volgens Europese en nationale adviezen .....	11
a) Classificatie in Europa.....	11
b) Richtlijnen in België .....	13
i. Kleurcode en voorwaarden voor gebruik.....	13
ii. Keuze-indeling volgens indicatie en diersoort .....	14
6. Evoluties in de verkoop en het gebruik van florfenicol en thiamfenicol bij dieren in België.....	16
7. Resistentie tegen florfenicol bij bacterien van dieren .....	23
a) Bij klinisch gezonde voedselproducerende dieren.....	23
b) Bij klinisch zieke dieren.....	26
i. Kip.....	26
ii. Varken.....	27
iii. Rund.....	29
8. Kruisresistentie tegen linezolide bij dieren in België .....	31
9. Indicaties met florfenicol in het AMCRA formularium .....	32
a) Bij het rund .....	32
i. Bovine Respiratory Disease .....	33
ii. Otitis media .....	38
iii. Infectieuze keratoconjunctivitis .....	39
iv. Peritonitis .....	39
v. Wond- of navelinfectie .....	40
vi. Indicaties met florfenicol als 2 <sup>de</sup> keuzemiddel .....	40
b) Bij het varken.....	41
i. Infecties van de onderste luchtwegen : bronchopneumonie en pleuropneumonie .....	41
ii. Indicaties met florfenicol als 2 <sup>de</sup> keuzemiddel .....	45
c) Bij de hond.....	45
i. Otitis externa .....	45
10. Conclusies en aanbevelingen .....	46
11. Referenties .....	50

12. Leden van de werkgroep .....53

## 2. SAMENVATTING

Het doel van het advies is om de huidige richtlijnen in België over het gebruik van florfenicol bij dieren te evalueren om het risico op selectie en spreiding van linezolidresistentie (LZR) bij bacteriën te beperken. Uit de linezolide selectieve monitoring in 2019 bij gezonde voedselproducerende dieren in België werd LZR teruggevonden en dit in hoogste mate in meststalen van vleeskalveren (16,4%) en varkens (11,0%) en in 25,7% van de neusswabs van vleesvarkens. Uit de resistentie monitoring bij indicatorbacteriën in gezonde dieren blijkt dat de prevalentie van resistentie tegen fenicolen varieert tussen laag en hoog, afhankelijk van bacterie- en diersoort, maar in het geheel stabiel blijft. Door de afwezigheid van een systematische genotypering is het echter onduidelijk welke genen en/of mutaties verantwoordelijk zijn voor de vastgestelde resistentie bij fenicolen. Het aandeel van de LZR-genen is met andere woorden onbekend bij deze fenicolen-resistente indicatorbacteriën. Uit de selectieve monitoring voor LZR, uitgevoerd tijdens een studie op klinisch gezonde voedselproducerende dieren in 2019, bleek echter dat LZR bij 97,3% van de LZR-stammen gecodeerd werd door een gen tevens verantwoordelijk voor resistentie tegen fenicolen. Bij ademhalingspathogenen is de prevalentie van resistentie tegen florfenicol laag; bij enterische bacteriesoorten is deze hoger en bij varkens en kippen toegenomen sinds 2014, maar stabiel bij runderen sinds 2016. Ook hier is het onduidelijk welke genotypische determinanten verantwoordelijk zijn voor de resistentie tegen florfenicol, en of er dus LZR-genen betrokken zijn. Op heden ontbreken er gegevens over LRZ bij bacteriën afkomstig van gezelschapsdieren. **Op basis van de huidige beschikbare informatie kan de relatie tussen het gebruik van fenicolen bij dieren in België en de selectie en spreiding van LZR-Gram-positieve bacteriën niet eenduidig worden gekwantificeerd.**

**De volgende beslissingen worden genomen in verband met de richtlijnen in het AMCRA formulier:**

- **De gele kleurcode van florfenicol blijft behouden:** extra diagnostiek en aanvullende gevoeligheidstest worden bij voorkeur uitgevoerd, maar zijn geen voorwaarde om het antibioticum te kunnen gebruiken.

- **Bij gezelschapsdieren (waar de aanwezigheid van LZR niet is aangetoond)** worden de richtlijnen van AMCRA in het formularium niet aangepast en **blijft florfenicol een 1<sup>ste</sup> keuze middel** (otitis externa bij de hond).
- **Bij voedselproducerende dieren (waar de aanwezigheid van LZR is aangetoond)**
  1. **Voor die indicaties waar momenteel geen goede alternatieven beschikbaar zijn om de gezondheid en het welzijn van het dier te waarborgen (BRD-infecties en otitis media met betrokkenheid van *M. bovis* bij runderen, ademhalingsinfecties van de onderste luchtwegen bij varkens)**, worden de richtlijnen van AMCRA in het formularium niet aangepast en **blijft florfenicol een 1<sup>ste</sup> keuze middel**.
  2. **Voor die indicaties waar momenteel goede alternatieven beschikbaar zijn om de gezondheid en het welzijn van het dier te waarborgen, wordt florfenicol in 2<sup>de</sup> keuze geplaatst:**
    - Bij runderen met BRD of otitis media zonder betrokkenheid van *M. bovis*, bij wond- of navelinfecties, bij infectieuze keratoconjunctivitis en bij peritonitis.

**Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

**De volgende aanbevelingen worden geformuleerd:**

- Alle mogelijke **preventieve maatregelen** moeten worden toegepast om infecties te voorkomen. Dit kan bijdragen tot een verminderd gebruik van florfenicol, maar ook van andere veterinair gebruikte antibioticaklassen.
- **Individuele behandelingen** of **gerichte metafylaxis** dient waar mogelijk toegepast te worden. Hierdoor kunnen orale behandelingen via drinkwater en gemedicineerde voeders afnemen.
- Er is nood aan een verdergezette opvolging van **fenotypische en genotypische LZR** met karakterisatie van het volledige **resistentieprofiel bij Gram-positieve bacteriën van voedselproducerende dieren**. Hiertoe zou de **selectieve monitoring** systematisch opgenomen moeten worden in de standaardmonitoring en niet uitsluitend in kortdurende projecten. Hierdoor kan de situatie op vlak van resistentie continu opgevolgd worden en indien nodig, kan sneller gereageerd worden. Ook bij gezelschapsdieren dient de

aanwezigheid van LZR nagegaan te worden, bijv. in eerste instantie door steekproefsgewijs gezonde en klinisch zieke dieren te bemonsteren.

### 3. INLEIDING

Verworven antibioticaresistentie (AR) wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) omschreven als één van de grootste bedreigingen voor de wereldgezondheid en de voedselveiligheid vandaag. Het voorkomen van AR bij bacteriën stelt een antibioticum onvoldoende in staat om de aanvankelijk gevoelige bacteriën in hun groei te remmen of af te doden.

Linezolide wordt door de WHO gecategoriseerd als een “reserve” antibioticum (WHO, 2021 – AwaRe classificatie). Dit betekent dat het antibioticum moet voorbehouden worden voor de behandeling bij mensen van vermoede of bevestigde infecties veroorzaakt door multiresistente bacteriën. Ze worden met andere woorden beschouwd als “laatste redmiddel”, exclusief te gebruiken bij specifieke patiënten waar alternatieven hebben gefaald of niet geschikt zijn (WHO, 2021 – AwaRe classificatie). Voor linezolide in het bijzonder betekent dit het gebruik ervan bij infecties bij mensen veroorzaakt door vancomycineresistente enterokokken (Santimaleworagun et al., 2021), methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en andere multiresistente Gram-positieve bacteriën (Dryden, 2011). Hieruit volgt dat spreiding van verworven linezolideresistentie (LZR) ten stelligste vermeden moet worden. In de diergeneeskunde daarentegen wordt linezolide niet gebruikt en is LZR bijgevolg klinisch niet van belang. Er zijn echter diverse op plasmide gelegen genen die coderen voor resistentie tegen linezolide, maar tevens voor resistentie tegen verschillende veterinair gebruikte antibioticaklassen: de fenicolen (via het *cfr-*, *optrA-* en *poxxA-*gen), de lincosamides (via het *cfr-*gen), de tetracyclines (via het *poxxA-*gen) en/of de pleuromutilines (via het *cfr-*gen) (Timmermans et al., 2022). Gebruik van deze middelen bij dieren houdt dus niet alleen een risico in op selectie en spreiding van resistentie tegen de betreffende middelen in de diergeneeskunde maar ook, indien de bovengenoemde genen betrokken zijn, een risico voor de volksgezondheid via selectie en spreiding van resistentie tegen linezolide. Plasmide-gemedieerde overdracht is een vorm van horizontale overdracht die tot een efficiënte spreiding van resistentiegenen leidt en daarmee een grote rol speelt in het succes waarmee uiteenlopende genera en species bacteriën van diverse gastheren resistentiedeterminanten verwerven. Hoewel algemeen wordt aangenomen dat antibioticaresistentie bij dieren een rol speelt in de spreiding van resistentie bij mensen, via



overdracht van resistente kiemen of van resistentiemechanismen, is de precieze bijdrage van het dierlijke reservoir aan het menselijke reservoir, algemeen en specifiek voor LZR, niet duidelijk en wellicht afhankelijk van verschillende factoren (Rhouma et al., 2022). Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat plasmide-gemedieerde LZR aanwezig is in diverse bacteriestammen die circuleren bij verschillende voedselproducerende diersoorten in België (Timmermans et al., 2022). Ook andere Europese landen rapporteren LZR bij enterokokken geïsoleerd uit voedselproducerende dieren via selectieve en niet-selectieve monitoringssystemen (European Food Safety Authority, ECDC, 2015; Fioriti et al., 2021; Giao et al., 2022; Nüesch-Inderbinen et al., 2023). Dit leidt tot de veronderstelling dat het gebruik van antibiotica bij dieren die selecteren voor LZR effectief een risico inhoudt voor de volksgezondheid. De vraag moet dus gesteld worden of er actie nodig is om deze risico's in te perken en/of beter in te kunnen schatten.

Specifiek voor de Belgische situatie baart in hoofdzaak de kruisresistentie tussen linezolide en de fenicolen zorgen, en dit omdat elk van de drie genen verantwoordelijk voor LZR, kruisresistentie geeft met fenicolen. Florfenicol, behorende tot de klasse van de fenicolen, wordt omwille van de gele AMCRA kleurcode laagdrempelig ingezet bij dieren en wordt als essentieel beschouwd binnen het therapeutisch arsenaal voor de aanpak van bepaalde pathologieën bij het rund en het varken. Bovendien is het *optrA*-gen het meest teruggevonden gen tijdens een selectieve monitoring, uitgevoerd bij stafylokokken en enterokokken afkomstig van verschillende voedselproducerende diersoorten in België waar in totaal 7,9% van de meststalen en 23,0% van de gepoolde neusswabs positief waren voor LZR: 120 stammen bevatten het *optrA*-gen ten opzichte van 37 stammen die het *poxA*-gen en 6 stammen die het *cfr*-gen bevatten (Timmermans et al., 2022). Omwille van bovenstaande redenen worden de risico's van het gebruik van florfenicol bij dieren in de selectie en spreiding van LZR als prioritair te onderzoeken beschouwd, ten opzichte van andere veterinaire gebruikte klassen die tevens kruisresistentie vertonen met linezolide.

## 4. DOEL VAN HET ADVIES

Het doel van het advies is om de huidige richtlijnen in België over het gebruik van florfenicol bij dieren te evalueren om het risico op selectie en spreiding van linezolideresistente bacteriën te beperken. De evaluatie gebeurt op basis van onderstaande beschikbaar informatie:

- De verkoop en gebruiksgegevens van florfenicol bij dieren in België;
- Resistentie tegen florfenicol/fenicolen en linezolide bij dieren in België;
- De indicaties waarvoor florfenicol het meest gebruikt wordt bij dieren in België.

In het advies zullen aanbevelingen voor een rationeel florfenicolgebruik geformuleerd worden, alsook voor een gedegen opvolging van linezolideresistentie bij dier en mens.

## 5. HET GEBRUIK VAN FLORFENICOL VOLGENS EUROPESE EN NATIONALE ADVIEZEN

### A) CLASSIFICATIE IN EUROPA

In 2019 werd een classificatie opgesteld door het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) om het voorzichtig gebruik van antibiotica te bevorderen. In deze AMEG-classificatie van antibiotica worden 4 categorieën A, B, C en D voorzien. De onderverdeling is gebaseerd op de mogelijke gevolgen voor de volksgezondheid bij een toegenomen antibioticumresistentie door het gebruik van antibiotica bij dieren, alsook op de behoefte van deze middelen voor de diergeneeskunde. Onderstaande tabel toont de verschillende categorieën en de beperkingen die EMA hier aan verbindt.

A of 'Vermijd'	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antibiotica in deze categorie hebben geen vergunning als diergeneesmiddel in de EU.</li><li>• Mogen niet gebruikt worden bij voedselproducerende dieren.</li><li>• Zouden kunnen toegediend worden bij gezelschapsdieren, maar in uitzonderlijke omstandigheden.</li></ul>
B of 'Beperk'	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antibiotica in deze categorie zijn van kritisch belang in de humane geneeskunde. Hun gebruik bij dieren zou beperkt moeten worden om het risico voor de volksgezondheid te beperken.</li><li>• Gebruik zou enkel overwogen mogen worden, indien er geen antibioticum in categorie C of D is dat klinisch werkzaam zou kunnen zijn.</li><li>• Gebruik zou indien mogelijk moeten gebaseerd zijn op een antimicrobiële gevoeligheidstest.</li></ul>
C of 'Let op'	<ul style="list-style-type: none"><li>• Voor antibiotica in deze categorie zijn er geen alternatieven in de humane geneeskunde.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn voor sommige diergeneeskundige indicaties geen alternatieven in categorie D.</li> <li>• Gebruik zou enkel overwogen mogen worden, indien er geen antibioticum in categorie D is dat klinisch werkzaam zou kunnen zijn.</li> </ul>
D of 'Voorzichtig'	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zou indien mogelijk moeten gebruikt worden als eerste-lijns-behandeling.</li> <li>• Moeten zoals steeds voorzichtig gebruikt worden, alleen indien noodzakelijk.</li> </ul>

Florfenicol is door EMA, samen met de andere antibiotica die tot de fenicolen behoren (chlooramfenicol en thiamfenicol) ondergebracht in categorie C. De argumentering om florfenicol onder te brengen in deze categorie heeft onder meer betrekking op het voorkomen van genen die kruisresistentie veroorzaken tussen florfenicol en linezolide (EMA, 2019).

Voor wat betreft het belang van florfenicol voor dieren, meldt het EMA-advies dat er *“weinig of geen alternatieve behandelingen met antimicrobiële middelen beschikbaar zijn voor bepaalde indicaties met een lager risico”* (EMA, 2019).

In recent gepubliceerde richtlijnen van het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA, 2023) worden nieuwe aanbevelingen geformuleerd voor via cascade gebruikte antibiotica ondergebracht in categorie C: *“Voor indicaties die niet in de samenvatting van de productkenmerken (SKP) van het betreffende product zijn opgenomen, moet het gebruik gebaseerd zijn op de identificatie van doelpathogenen en antimicrobiële gevoeligheidstesten (indien mogelijk) die aantonen dat fenicolen waarschijnlijk effectief zijn en dat antibiotica uit een lagere AMEG-categorie niet effectief zijn, tenzij kan worden aangetoond dat dit niet mogelijk is.”*

Verder wordt door het EMA ook aanbevolen om rekening te houden met de toedieningsweg, gezien de grotere impact op de selectie en spreiding van antibioticumresistentie bij de keuze voor bepaalde toedieningswegen in combinatie met het aantal dieren die behandeld worden. Zo gaat de voorkeur uit naar een parenterale, individuele toediening boven een orale behandeling, waar frequent een groep dieren wordt behandeld (EMA, 2023). De richtlijnen van het EMA over via cascade gebruikte antibiotica, vermelden tevens dat bij gebruik van

een andere formulatie of toedieningsweg dan toegestaan volgens de bijsluiter, rekening moet gehouden worden met de voorkeur voor individuele behandelingen, aangezien risico op selectie en spreiding van antibioticumresistentie dan beperkt kunnen worden (EMA, 2023).

**Florfenicol behoort tot categorie C ('Let op') van EMA. Bij gebruik voor indicaties die niet in de SKP van het vergunde product zijn opgenomen, wordt door EMA geadviseerd een bacteriologisch onderzoek + gevoeligheidstest uit te voeren om aan te tonen dat er geen lager geclassificeerd antibioticum gebruikt kan worden. In die gevallen adviseren ze ook om de voorkeur te geven aan individuele behandelingen.**

## B) RICHTLIJNEN IN BELGIË

Voor wat betreft de richtlijnen in België over het gebruik van florfenicol bij dieren, wordt verwezen naar het formularium, opgesteld door AMCRA ([www.e-formularium.be](http://www.e-formularium.be)). De indeling van antibiotica door AMCRA gebeurt op basis van twee criteria: (1) de kleurcode en (2) de keuze-indeling afhankelijk van indicatie bij een diersoort.

### I. KLEURCODE EN VOORWAARDEN VOOR GEBRUIK

In 2012 werd bij de opstelling van de AMCRA formularia ([www.e-formularium.be](http://www.e-formularium.be)) aan elke antibacteriële substantie die vergund is voor gebruik bij dieren in België, een kleurcode toegekend (geel, oranje of rood). De kleurcode duidt het belang aan van het antibioticum voor de volks- en diergezondheid. Aan elke kleurcode zijn voorwaarden voor gebruik verbonden: aanvullende diagnostiek (bovenop de waarschijnlijkheidsdiagnose op basis van klinisch onderzoek) en een antibacteriële gevoeligheidstest (bijv. antibiogram). De in 2012 toegekende kleurcodes werden sindsdien niet gewijzigd. Onderstaande tabel toont de voorwaarden verbonden aan een kleurcode.

Kleur- en lettercode	Aanvullend labo-onderzoek	Antibacteriële gevoeligheidstest
GEEL (=A)	Bij voorkeur <sup>(1)(2)</sup>	Bij voorkeur <sup>(1)(2)</sup>
ORANJE (=B)	Voorwaarde <sup>(1)(2)</sup>	Bij voorkeur <sup>(1)(2)</sup>
ROOD (=C)	Voorwaarden wettelijk bepaald <sup>(3)</sup>	Voorwaarden wettelijk bepaald <sup>(3)</sup>

(1) Staal genomen voor aanvang van therapie.

(2) Indien aanvullend laboratoriumonderzoek en/of antibacteriële gevoeligheidstest onmogelijk of niet onmiddellijk voorhanden zijn, moet men de 'goede therapeutische keuze' van de antibacteriële behandeling kunnen aantonen, gebaseerd op hetzij wetenschappelijke literatuurgegevens, hetzij eerdere resultaten van aanvullend laboratoriumonderzoek en/of antibacteriële gevoeligheidstesten van maximum één jaar oud, hetzij op eerdere klinische resultaten.

(3) Voorwaarden zijn beschreven in het KB van 21 juli 2016 en het gewijzigde KB van 21 juli 2016 betreffende de voorwaarden voor het gebruik van geneesmiddelen door de dierenartsen en door de verantwoordelijken van de dieren.

**Volgens de AMCRA richtlijnen heeft florfenicol een gele kleurcode. Extra diagnostiek en aanvullende gevoeligheidstest worden bij voorkeur uitgevoerd, maar zijn geen voorwaarde om het antibioticum te gebruiken.**

## II. KEUZE-INDELING VOLGENS INDICATIE EN DIERSOORT

Diergeneesmiddelen met florfenicol als actieve substantie zijn vergund in België voor gebruik bij varkens, runderen en honden. De indeling in 1<sup>ste</sup>, 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> keuze van een antibioticum bij een bepaalde indicatie gebeurt op basis van de verwachte doeltreffendheid (op basis van de farmacodynamiek en -kinetiek van het antibioticum) en verworven resistentie van betrokken pathogenen. Deze keuze-indeling is een dynamisch gegeven, wat betekent dat ze makkelijk kan aangepast worden indien de argumentering voor een bepaalde keuze-indeling wijzigt (bijv. resistentie neemt toe of af, resulterend in een respectievelijk lagere of hogere keuzeplaats).

Onderstaande tabel toont de indicaties per diersoort voor dewelke florfenicol is opgenomen in het AMCRA formularium, alsook de keuze-indeling (1<sup>ste</sup>, 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> keuze) per indicatie en het bestaan van andere antibiotica in 1<sup>ste</sup> of 2<sup>de</sup> keuze (formularium geconsulteerd in september 2023).

Diersoort	Indicatie	Betrokken pathogeen	1 <sup>ste</sup> , 2 <sup>de</sup> of 3 <sup>de</sup> keuze
Rund	Bovine Respiratory Disease (BRD)	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Mannheimia haemolytica</i> , <i>Histophilus somni</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> , <i>Mycoplasma bovis</i>	1 <sup>ste</sup> keuze
	Necrobacillose	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2 <sup>de</sup> keuze
	Infectieuze kerato-Conjunctivitis	<i>Moraxella bovis</i>	1 <sup>ste</sup> keuze
	Otitis media	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Mannheimia haemolytica</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Histophilus somni</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> , maar soms ook streptokokken	1 <sup>ste</sup> keuze
	Wond en navelinfecties	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Trueperella pyogenes</i> en andere Gram-negatieve anaëroben ( <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Prevotella</i> )	1 <sup>ste</sup> keuze
	Peritonitis	Menginfectie, met o.a. anaëroben, <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella spp.</i>	1 <sup>ste</sup> keuze
Varken	Bronchopneumonie	<i>Pasteurella multocida</i>	1 <sup>ste</sup> keuze
	Pleuropneumonie	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1 <sup>ste</sup> keuze
	Atrofische rhinitis	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Bordetella bronchiseptica</i>	2 <sup>de</sup> keuze
Hond	Otitis externa	Multifactoriële etiologie	1 <sup>ste</sup> keuze

Het AMCRA formularium geeft richtlijnen over het antibioticumgebruik. Het blijft echter steeds de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.

In het advies wordt er in het hoofdstuk '[indicaties voor florfenicolgebruik bij dieren](#)' dieper ingegaan op de problematiek van bepaalde indicaties en het gebruik van florfenicol.

## 6. EVOLUTIES IN DE VERKOOP EN HET GEBRUIK VAN FLORFENICOL EN THIAMFENICOL BIJ DIEREN IN BELGIË

Binnen de klasse van de fenicolen zijn er florfenicol, thiamfenicol en chlooramfenicol. In België is het verboden om chlooramfenicol toe te dienen aan voedselproducerende dieren. Er zijn tevens geen producten op de markt voor gebruik bij gezelschapsdieren die chlooramfenicol bevatten. Deze actieve substantie wordt daarom volledig buiten beschouwing gelaten in dit advies. De verkoop en gebruik van florfenicol en thiamfenicol wordt onderstaand besproken.

### **Verkoop in België over alle diersoorten heen:**

In 2022 werd in België een verkoop van 1570 kg florfenicol/ton biomassa gerapporteerd. Voor thiamfenicol, uitsluitend onder sprayvorm op de markt, bedroeg de verkoop in 2022 slechts 0,8 kg. Verkoop van thiamfenicol is dus een fractie van het totale gebruik van de fenicolen in 2022 (3127,5 kg). Florfenicol is dus binnen de klasse van de fenicolen veruit het meest verkochte antibioticum. Uitgedrukt in absolute hoeveelheden werden in 2022, 2909.7 kg *pharmaceuticals* verkocht en 217 kg onder de vorm van met florfenicol gemedicineerde voeders.

In 2022 bezetten de fenicolen de 6<sup>de</sup> plaats in de rangschikking van de 10 antibioticumklassen die in België verkocht werden, uitgedrukt in mg/kg (BelVet-SAC rapport, 2022). Het dient tevens te worden vermeld dat de verkoop ervan in 2022 fors daalde ten opzichte van 2021 (-13.2%), na een eerdere forse stijging tussen 2020 en 2021 (+15.4%) (BelVet-SAC, 2022). Ten opzichte van 2011 (0.66 mg florfenicol/kg biomassa) was de verkoop in 2022 (1.57 mg florfenicol/kg biomassa) wel nog fors hoger.

### **Gebruik in België bij pluimvee, vleeskalveren en varkens:**

Om het gebruik van fenicolen te kunnen toewijzen aan de ene of andere diersoort kan worden gekeken naar de diersoortspecifieke data, verzameld in het nationale datacollectiesysteem Sanitel-Med sinds februari 2017 voor pluimvee, vleeskalveren en varkens, en dit op basis van alle registraties van voorschriften, verschaffingen en toedieningen bij deze diersoorten. Voor gezelschapsdieren, melkvee en vleesvee zijn er tot op heden geen



diersoortspecifieke data verzameld in Sanitel-Med<sup>1</sup>. De verkoop van florfenicol voor gebruik bij honden en runderen is opgenomen in de totale verkoopcijfers van antibiotica, maar de hoeveelheid verkocht voor gebruik bij deze diersoorten is niet afzonderlijk gekwantificeerd in het rapport.

Onderstaande data tonen registraties van voorschriften, verschaffingen en toedieningen, verder in zijn geheel benoemd als 'gebruik' na 2017.

Diersoortspecifieke data onthullen vooreerst een relatief beperkt gebruik van fenicolen ten opzichte van het totale antibioticumgebruik bij de verschillende diersoorten. Zowel bij vleeskalveren als varkens gaat het over 2% van alle gebruikte antibioticumklassen uitgedrukt in  $BD_{100}$ . Bij pluimvee is het gebruik lager dan 1% (Figuur 1).

De diersoort waarbij florfenicol het meest gebruikt wordt, zijn varkens, zowel in kilogrammen actieve stof als in gemiddeld aantal 'behandeldagen op 100' ( $BD_{100}^2$ ), en dan voornamelijk bij gespeende biggen en vleesvarkens (Figuur 2 en 3). Het in kilogrammen uitgedrukte gebruik van actieve stof bij vleeskalveren evenaart het gebruik bij gespeende biggen. Gezien het gemiddeld hogere gewicht van een vleeskalf ten opzichte van een gespeende big, gaat het echter over een lagere aantal  $BD_{100}$ . Florfenicolgebruik werd sinds 2018, hoewel in beperkte mate (in 2022:  $BD_{100} = 1$ ), eveneens jaarlijks geregistreerd bij vleeskippen. Het gaat over *off-label* gebruik, aangezien er geen bij pluimvee vergunde middelen met florfenicol bestaan.

De gestegen verkoopcijfers (in mg/kg) tonen zich ook in de diersoortspecifieke cijfers: tussen 2018 en 2021 is een stijging zichtbaar zowel bij vleeskalveren als bij varkens.

Een kentering in de stijging in gebruik tekent zich af in 2022. Het totale gebruik in  $BD_{100}$  in 2022 duikt hiermee onder het gebruik in 2020. Dit is echter hoofdzakelijk te wijten aan een afgenomen gebruik bij vleesvarkens.

Het gebruik bij vleeskalveren in  $BD_{100}$  blijft echter stijgen (Figuur 3).

---

<sup>1</sup> De verplichte registratie van antibiotica op bedrijfsniveau werd uitgebreid naar alle runderen (melkvee- en vleesvee) sinds 10 augustus 2023 - [Moniteur Belge - Belgisch Staatsblad \(fgov.be\)](https://moniteur.belgie.be/moniteur/belgisch-staatsblad/fgov.be). Voor gezelschapsdieren is er nog geen verplichting.

<sup>2</sup> De  $BD_{100}$  is een kwantitatieve indicator van antibioticumgebruik die op een gestandaardiseerde manier wordt berekend. Het drukt het aantal dagen op 100 uit dat een dier een dosis florfenicol krijgt toegediend. Voor meer uitleg, zie <https://amcra.be/nl/analyse-antibioticagebruik>

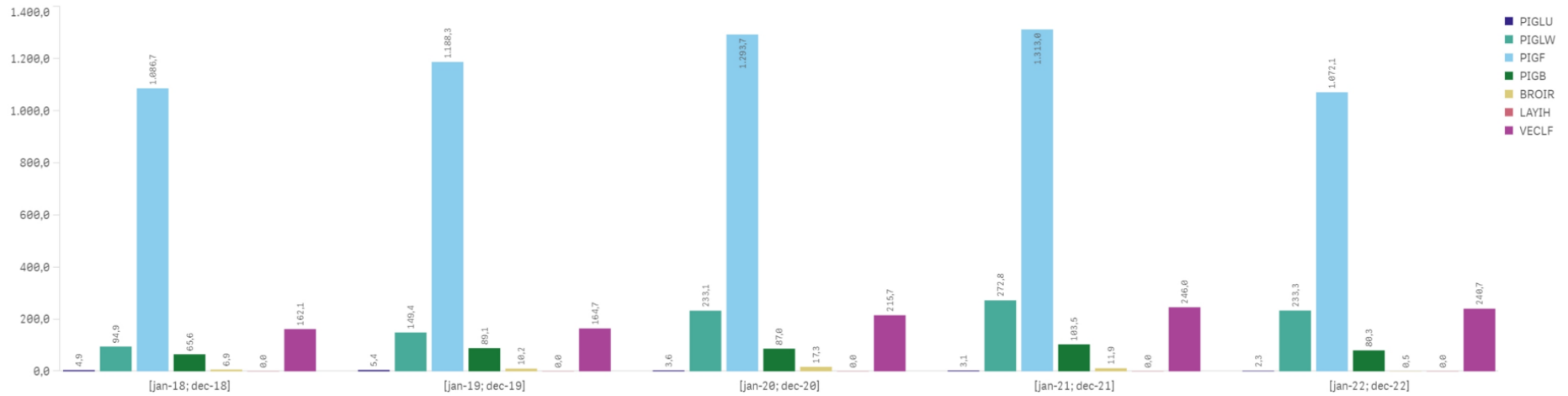


Figuur 1. BD<sub>100</sub> van de verschillende antibioticumklassen en % ten opzichte van de totale BD<sub>100</sub> per diersoort in 2020, 2021 en 2022.

Niet getoonde getallen of % zijn klassen waar het gebruik lager dan 1% van de totale BD<sub>100</sub> was.

### Kg\_Amphencols\_By\_ANCT

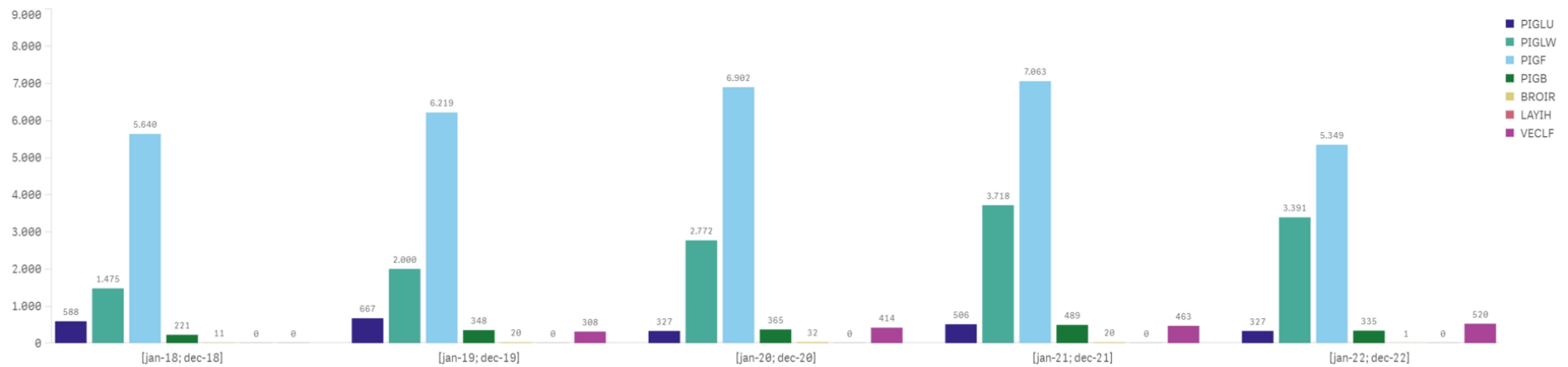
Evolution of kg AMPHENICOLS used per ANIMAL CATEGORY in Sanitel-Med



Figuur 2. Evolutie in gebruikte kilogrammen florfenicol en thiamfenicol bij verschillende diersoortcategorieën op basis van de geregistreerde voorschriften, verschaffingen en toedieningen in Sanitel-Med. PIGLU: kraambiggen, PIGLW: speenbiggen, PIGF: vleesvarkens, PIGB: beren en zeugen, BROIR: vleeskippen, LAYIH: leghennen, VECLF: vleeskalveren.

### BD100\_Amphencols\_By\_ANCT

Evolution of total BD100 AMPHENICOLS used per ANIMAL CATEGORY in Sanitel-Med

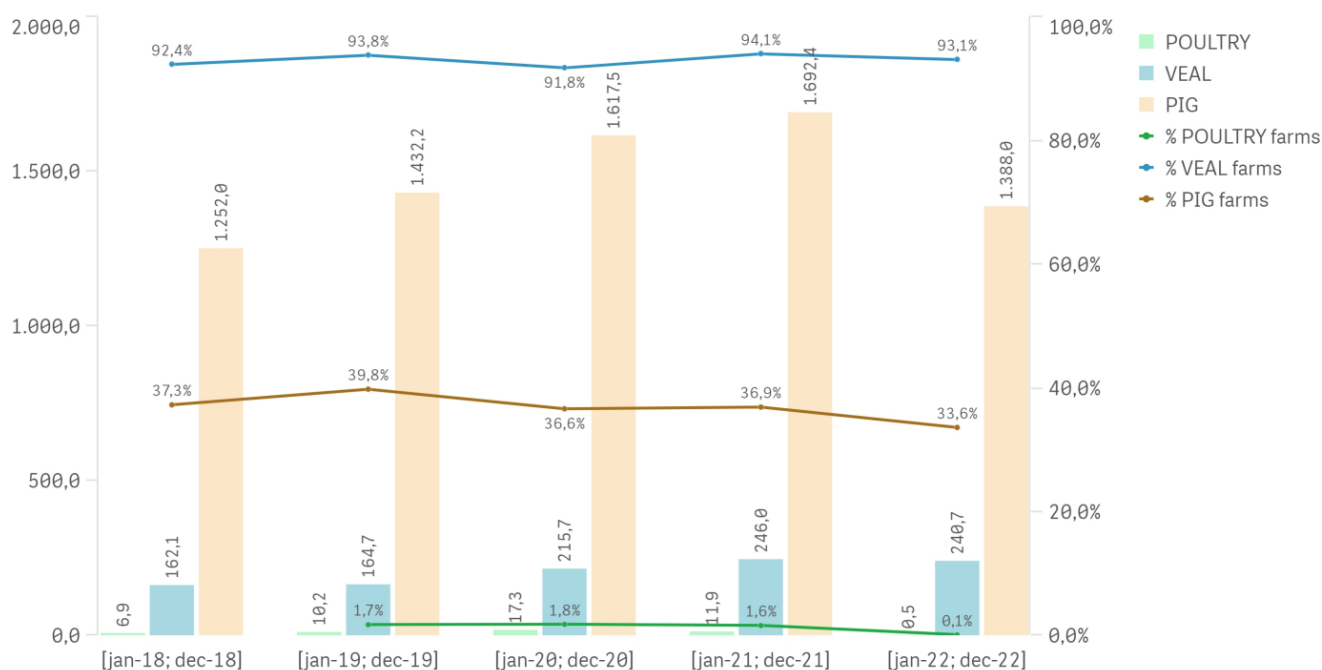


Figuur 3. Evolutie in de behandeldagen op 100 (BD<sub>100</sub>) voor florfenicol en thiamfenicol bij verschillende diersoortcategorieën op basis van de geregistreerde voorschriften, verschaffingen en toedieningen in Sanitel-Med. PIGLU: kraambiggen, PIGLW: speenbiggen, PIGF: vleesvarkens, PIGB: beren en zeugen, BROIR: vleeskippen, LAYIH: leghennen, VECLF: vleeskalveren.

Een andere, interessante benadering om florfenicolgebruik te kwantificeren, is het ‘aantal bedrijven die minstens één registratie van florfenicolgebruik optekenden per jaar’ (Figuur 4). Hieruit blijkt dat gebruik wijdverspreid is op vleeskalverbedrijven: 93,1% van de bedrijven hadden minstens één registratie van florfenicolgebruik in 2022, gevolgd door minder frequent gebruik op varkensbedrijven (33,6% in 2022) en cfr. supra, slechts vele malen beperkter bij vleeskippen (0.1% in 2022). Deze percentages zijn relatief stabiel voor de verschillende diersoorten sinds 2018, hoewel er ook hier een duidelijke afname is in 2022 bij varkens (33.6% van de bedrijven in 2022 ten opzichte van 37.3% in 2018).

#### Kg\_Amphenicols\_&\_%\_Facilities\_By\_ANTP

Evolution of kg AMPHENICOLS used and percentage of farms where it was used per ANIMAL TYPE in Sanitel-Med



**Figuur 4. Evolutie in gebruikte kilogrammen florfenicol en thiamfenicol bij verschillende diersoorten en % bedrijven waar deze middelen minstens één keer werd verschaft, gebruikt of toegediend. Data zijn gebaseerd op basis van de geregistreerde voorschriften, verschaffingen en toedieningen in Sanitel-Med.**

Tot slot kunnen ook de verschillende toedieningswegen in kaart worden gebracht: oraal (drinkwater), injectie en met florfenicol gemedicineerde voeders (Figuur 5 en 6). Deze laatste kunnen uitsluitend toegepast worden bij varkens (op basis van de vergunning van de producten op de markt in België) en betreffen steeds orale groepsbehandelingen.

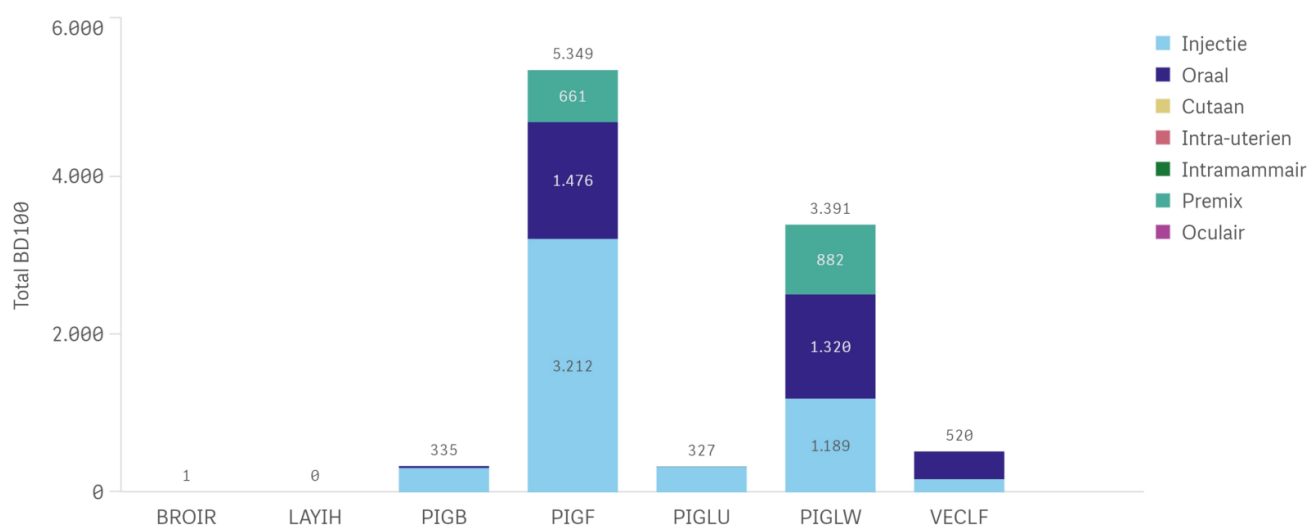
Bij niet-gespeende biggen en zeugen/beren die florfenicol toegediend krijgen, gebeurt dit bijna uitsluitend via injectie, terwijl de gespeende biggen en vleesvarkens eveneens florfenicol toegediend krijgen via drinkwaterbehandelingen en premixen.

Bij vleeskalveren betreft het individuele behandelingen via injecties en orale groepsbehandelingen. Opvallend is dat florfenicol geen in België vergunde middelen heeft voor toediening via het drinkwater bij vleeskalveren. Vleeskalverdierenartsen maken dan door toepassing van de cascaderegelgeving gebruik van bij varkens vergunde middelen met florfenicol (FLORDOFEN 100 mg/ml oplossing).

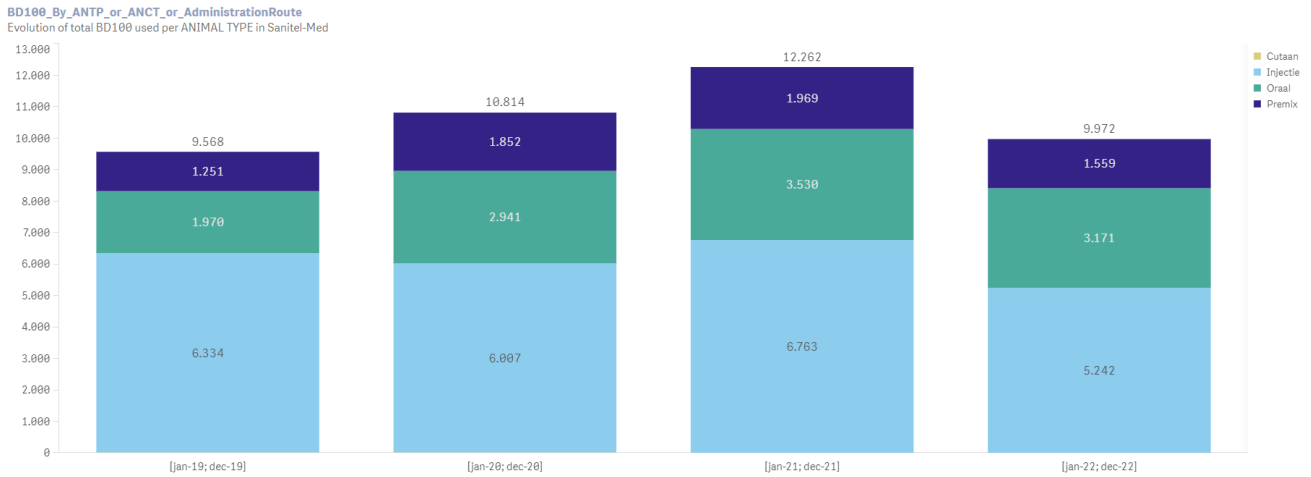
Uit figuur 6 blijkt eerder een afname in het aandeel via injectie toegediende florfenicol, terwijl de orale en via premixen toedieningsweg is toegenomen.

#### BD100\_Amphenicols\_By\_ANCT\_and\_Administration\_route\_2022-12

Total BD100 of AMPHENICOLS per ADMINISTRATION ROUTE and ANIMAL CATEGORY in Sanitel-Med for 2022-12



**Figuur 5. Verdeling van BD<sub>100</sub> voor florfenicol over de verschillende toedieningswegen bij vleeskippen, leghennen, zeugen/beren, vleesvarkens, niet-gespeende biggen, gespeende biggen en vleeskalveren in 2022. BROIR: vleeskippen, LAYIH: leghennen, PIGB: beren en zeugen, PIGF: vleesvarkens, PIGLU: kraambiggen, PIGLW: speenbiggen, VECLF: vleeskalveren.**



**Figuur 6. Verdeling van BD<sub>100</sub> voor florfenicol over de verschillende toedieningswegen bij vleeskippen, leghennen, zeugen/beren, vleesvarkens, niet-gespeende biggen, gespeende biggen en vleeskalveren tussen 2019 en 2022.**

Voor wat het gebruik betreft van thiamfenicol, is dit enkel mogelijk via spray. Op de markt vergunde diergeneesmiddelen zijn voor gebruik bij paarden, varkens en runderen, maar er zijn enkel registraties in Sanitel-Med voor verschaffingen, toedieningen of voorschriften van thiamfenicol bij varkens en dit uitsluitend voor 2019 en 2020. Vanaf november 2020 is er geen enkele registratie meer van thiamfenicol in Sanitel-Med. De verkoop (0,8 kg) die nog waargenomen wordt in de verkoopsgegevens (BelVet-SAC, 2022) wordt dan naar alle waarschijnlijkheid omgezet in gebruik bij paarden, waarvoor nog geen gegevens in Sanitel-Med verzameld worden.

Bovenstaande data demonstreren een marginaal gebruik van thiamfenicol bij voedselproducerende diersoorten. Dit advies zal zich daarom voornamelijk richten op florfenicol.

#### Samengevat:

- **Algemeen wordt florfenicol minder vaak aangewend bij varkens en vleeskalveren dan vele andere antibioticumklassen: zowel bij vleeskalveren en varkens gaat het over 2% van alle gebruikte antibioticumklassen uitgedrukt in BD<sub>100</sub>. Bij pluimvee is het gebruik lager dan 1%, maar steeds *off-label*.**

- Florfenicol wordt in België echter op de meeste vleeskalverbedrijven (93,1% in 2022) toegepast en dit minstens één keer per jaar. Het gebruik van florfenicol is matig op varkensbedrijven (33,6% van de bedrijven in 2022) en zeer beperkt op vleeskippenbedrijven (0,1% in 2022).
- De varkenssector gebruikt de grootste hoeveelheden (kg) actieve stof en scoort ook het hoogste aantal behandeldagen (BD<sub>100</sub>). De evolutie in het gebruik is wel gunstig bij deze diersoort: in 2022 duikt het gebruik naar een niveau van voor 2020. Het gebruik bij vleeskalveren uitgedrukt in BD<sub>100</sub> blijft echter stijgen sinds 2018.
- Hoewel florfenicol veelal via injectie wordt toegediend bij de verschillende diercategorieën van varken, blijven ook premixen en drinkwatertoedieningen frequent gebruikte toedieningswegen. Bij vleeskalveren wordt florfenicol zelfs frequenter via drinkwater dan via injectie ingezet, hoewel er geen vergunde drinkwatertoepassingen voor vleeskalveren zijn in België. Binnen het totale gebruik is het aandeel van individuele behandelingen afgenomen in 2022 ten opzichte van voorbije jaren. Premixen en drinkwatertoedieningen wijzen op groepsbehandelingen, terwijl dieren bij voorkeur en indien mogelijk individueel worden behandeld.

## 7. RESISTENTIE TEGEN FLORFENICOL BIJ BACTERIEN VAN DIEREN

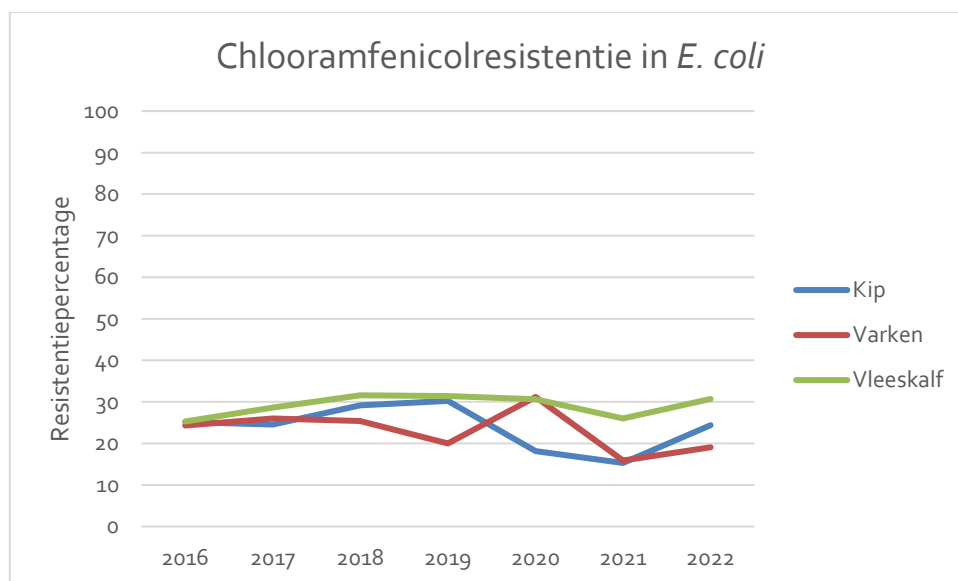
### A) BIJ KLINISCH GEZONDE VOEDSELPRODUCERENDE DIEREN

Het voorkomen van resistentie tegen fenicolen bij bacteriën van voedselproducerende dieren wordt opgevolgd via een jaarlijkse nationale monitoring bij de Gram-negatieve indicatorbacterie *Escherichia coli* (*E. coli*) en de Gram-positieve indicatorbacteriesoort *Enterococcus* spp. **De monitoring doelt op het opsporen van fenotypische resistentie; de genen of mutaties verantwoordelijk voor resistentie tegen fenicolen worden niet geïdentificeerd.**

Klinisch gezonde varkens, vleeskalveren en pluimvee (vleeskippen, legkippen, kalkoenen en fokpluimvee) worden bemonsterd en worden 170 *E. coli* stammen getest voor hun gevoeligheid tegenover diverse antibioticumklassen. Dezelfde stalen worden gebruikt voor de monitoring van antibioticaresistentie bij

*Enterococcus* spp. Verworven resistentie tegen chlooramfenicol wordt als representatief beschouwd voor resistentie tegen fenicolen. Het meten van de antibioticagevoeligheid gebeurt via een microdilutietest en is gebaseerd op een epidemiologische cut-off waarde van >16 mg/L voor *E. coli* en >32 mg/L voor *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) en *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) (Sciensano, 2021).

Voor *E. coli* wordt bij alle drie categorieën voedselproducerende dieren geen grote variatie in % chlooramfenicolresistente stammen geconstateerd sinds 2016 (Figuur 7). Sinds 2018 worden de hoogste percentages resistentie tegen chlooramfenicol waargenomen bij *E. coli* afkomstig van vleeskalveren, met een relatief stabiel resistentiepercentage van om en bij de 30%. Bij vleesvarkens en vleeskippen tonen de percentages resistentie tegen chlooramfenicol jaarlijkse variaties tussen 2016 en 2022, maar blijven tussen een prevalentie van ongeveer 15% en 30%.

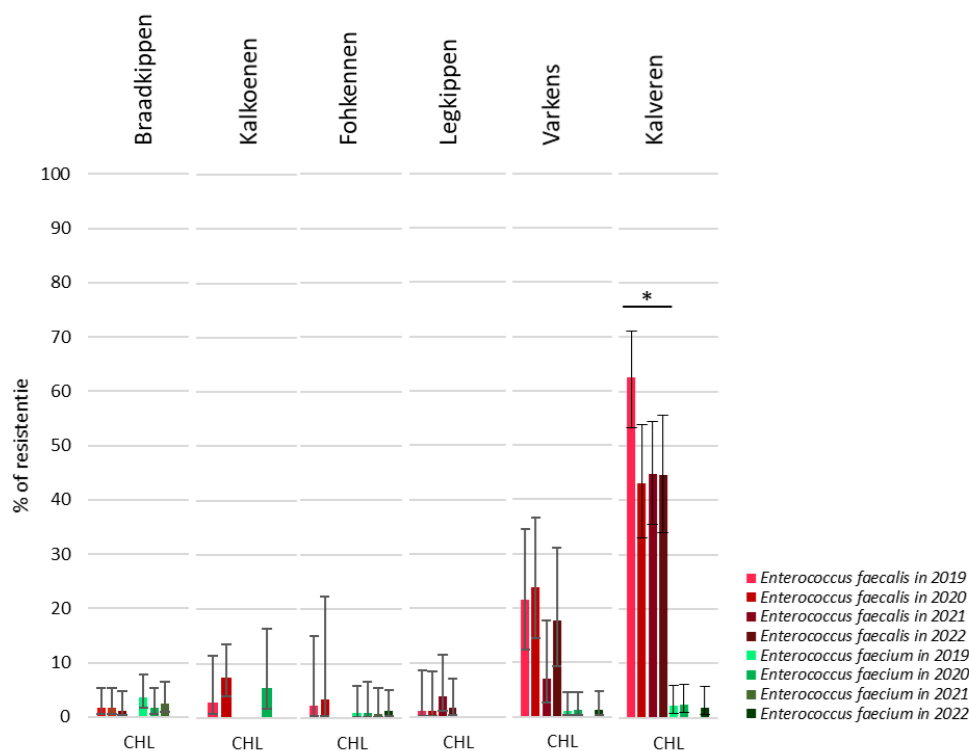


Figuur 7. Chlooramfenicolresistentie bij *Escherichia coli* (*E. coli*) van klinisch gezonde dieren tussen 2016 en 2022. Bron: Sciensano, 2023

Voor wat betreft de *E. faecalis* en *E. faecium* isolaten afkomstig van klinisch gezonde varkens, vleeskalveren en soorten pluimvee worden de hoogste resistentie percentages waargenomen bij *E. faecalis* geïsoleerd van vleeskalveren en varkens (Sciensano, 2023 – Figuur 8). Er is wel een significante afname in resistentie tegen chlooramfenicol bij *E. faecalis* afkomstig van vleeskalveren tussen 2019 en 2022 (van 62.6% naar 44.6%). Bij andere diersoorten werd geen significante verandering gezien in prevalentie (braadkippen, kalkoenen,



fokhennen, legkippen, varkens). Voor *E. faecium* was de prevalentie van resistentie tegen chlooramfenicol laag en stabiel (<10%) tussen 2019 en 2022 voor verschillende diersoortcategorieën.



Figuur 8. Chlooramfenicolresistentie bij *Enterococcus (E.) faecalis* en *E. faecium* van klinisch gezonde dieren tussen 2019 en 2022. Bron: Sciensano, 2023

#### Samengevat:

- Het percentage resistentie tegen chlooramfenicol onder commensale *E. coli* is relatief stabiel tussen de 15 en 30% binnen de verschillende diercategorieën sinds 2016.
- Onder commensale enterokokken werden de hoogste percentages fenotypische resistentie tegen chlooramfenicol waargenomen bij vleeskalveren en varkens.
- In de afwezigheid van genotypering kan de nationale monitoring voor resistentie bij indicatorbacteriën geen uitsluitsel geven over welke mutaties of genen betrokken zijn in de waargenomen resistentieprevalenties tegen fenicolen.

## B) BIJ KLINISCH ZIEKE DIEREN

Het voorkomen van verminderde gevoeligheid voor florfenicol bij stammen van bacteriesoorten afkomstig van klinisch zieke dieren kan opgevolgd worden vanuit de resultaten van de lokale gezondheidscentra DGZ en ARSIA, respectievelijk voor het noorden en het zuiden van het land. Het gaat over een niet-selectieve monitoring waarbij verworven resistentie wordt bepaald op basis van klinische breekpunten (SFM, 2017).

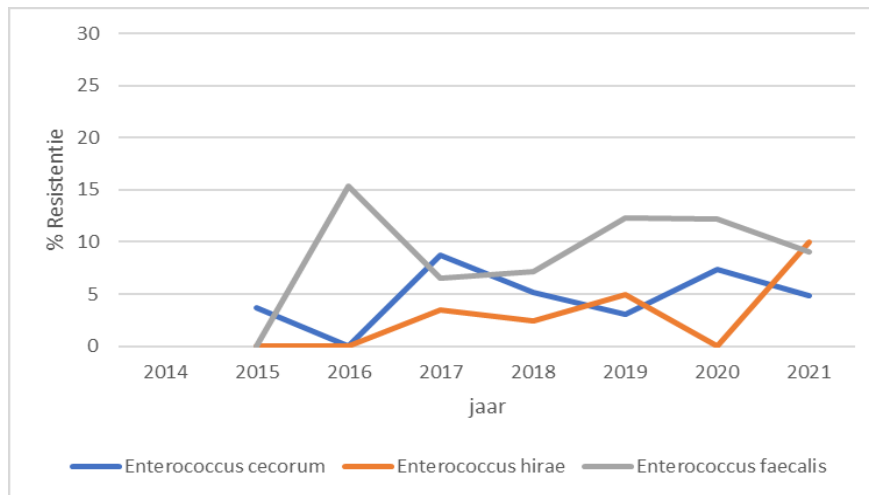
De uitvoering van gevoeligheidstesten op *Mycoplasma bovis* maken geen onderdeel uit van de routinediagnostiek van regionale gezondheidslaboratoria in België omwille van de complexe uitvoering ervan (tijdrovend en geen standaardprotocol) en moeilijke interpretatie van het resultaat (geen klinische breekpunten) (Bokma et al., 2021a). In een studie van 2020 echter werd de gevoeligheid gepubliceerd van *M. bovis* voor diverse antibiotica, waaronder florfenicol, afkomstig van klinisch zieke dieren op vleeskalver, melk- en vleesveebedrijven (Bokma et al., 2020a).

Hieronder wordt de gevoeligheid voor florfenicol van diverse pathogene bacteriesoorten gerapporteerd voor de diersoorten, kip, varken en rund (DGZ en ARSIA, 2022, persoonlijke communicatie). **Enkel fenotypische resistentie wordt hieronder getoond; de genen of mutaties verantwoordelijk voor resistentie tegen fenicolen worden niet geïdentificeerd.**

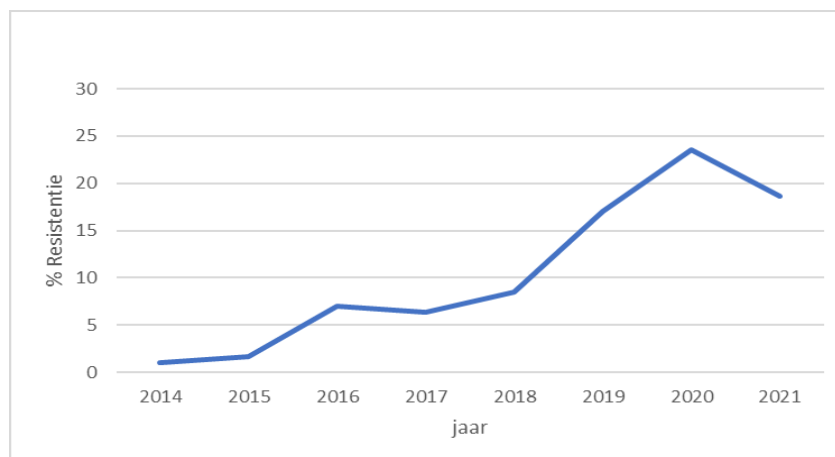
### I. KIP

---

Florfenicolresistentie bij *Enterococcus* spp. stammen van klinisch zieke kippen (n varieert tussen 41 en 68 stammen voor *Enterococcus cecorum*, tussen 38 en 97 stammen voor *Enterococcus hirae* en tussen 41 en 58 stammen voor *E. faecalis*) fluctueert sinds 2015 tussen 0% en ~15%; voor *E. coli* (n= tussen 297 en 449 stammen) wordt een toename gezien tussen 2014 (1% resistentie) en 2021 (19%) (Figuren 9 en 10). Gezien het kleine aantal stammen, kunnen geen sterke conclusies getrokken worden over de prevalentie van florfenicolresistentie bij *Enterococcus* spp. in pluimvee.



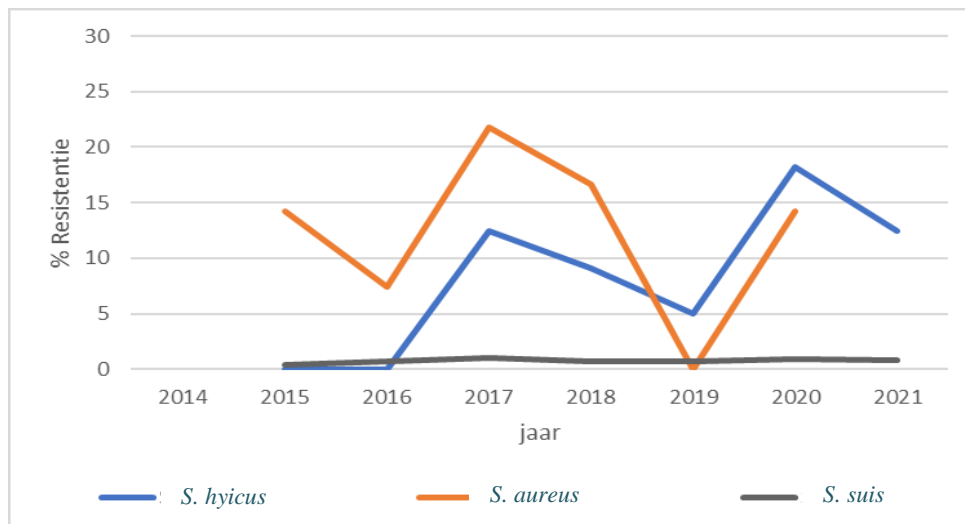
Figuur 9. Florfenicolresistentie bij *Enterococcus (E.) cecorum*, *E. hirae* en *E. faecalis* van klinisch zieke kippen tussen 2014 en 2021. Bron: DGZ, 2023



Figuur 10. Florfenicolresistentie bij *Escherichia coli* van klinisch zieke kippen tussen 2014 en 2021. Bron: DGZ, 2023

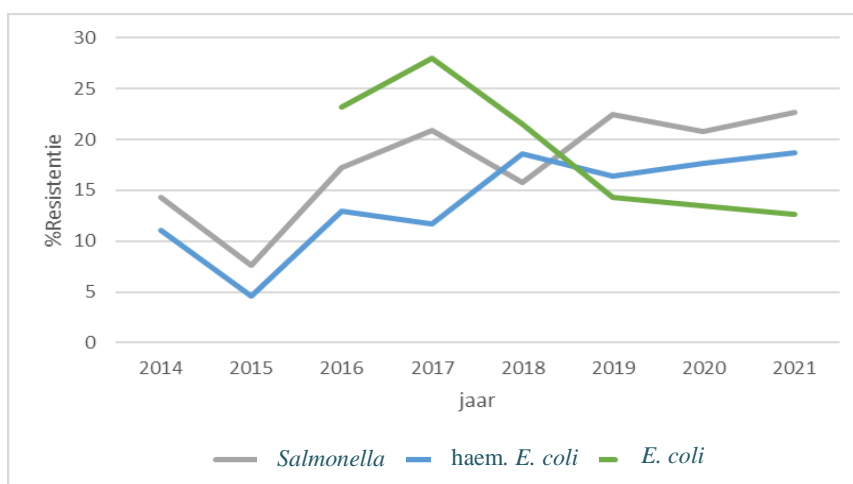
## II. VARKEN

Florfenicolresistentie bij *Staphylococcus hyicus* (*S. hyicus*; n is tussen 16 en 24 stammen) en *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*; n is tussen 7 en 23 stammen) stammen van klinisch zieke varkens bedraagt minder dan 22%. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er jaarlijks grote variaties aanwezig zijn en dat het over een zeer beperkt aantal stammen gaat; voor *Streptococcus suis* (n is tussen 501 en 647 stammen) worden zeer lage % klinische resistentie gerapporteerd (Figuur 11).



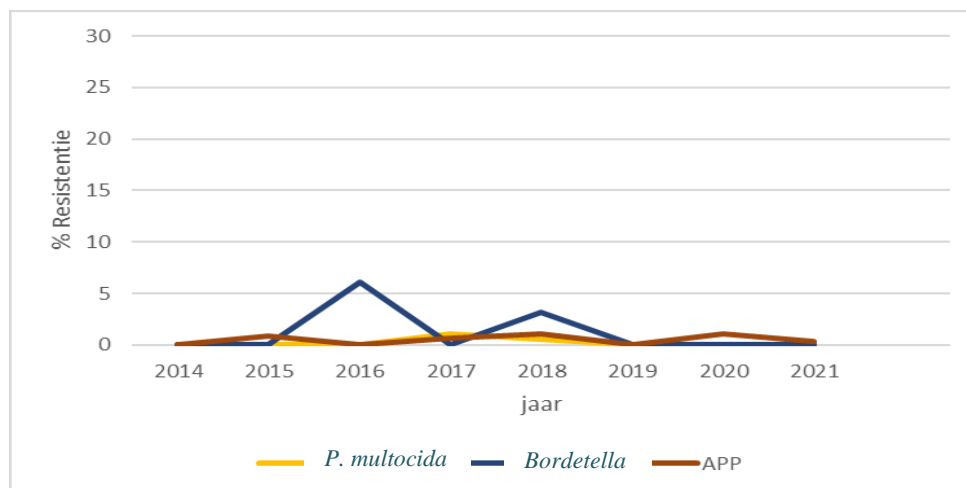
Figuur 11. Florfenicolresistentie bij *Staphylococcus (S.) hyicus*, *S. aureus* en *Streptococcus suis* van klinisch zieke varkens tussen 2014 en 2021. Bron: DGZ, 2023

Voor *Salmonella* (n is tussen 106 en 223 stammen) en haemolytische *E. coli* (n is tussen 185 en 249 stammen) is er een toename in florfenicolresistentie sinds 2015, maar de prevalentie blijft onder de 25%. Niet-haemolytische *E. coli* (n is tussen 246 en 342 stammen) tonen een afname in florfenicolresistentie die in 2021 onder de 15% duikt (Figuur 12).



Figuur 12. Florfenicolresistentie bij *Salmonella*, haemolytische *E. coli* en niet-haemolytische *E. coli* van klinisch zieke varkens tussen 2014 en 2021. Bron: DGZ, 2023

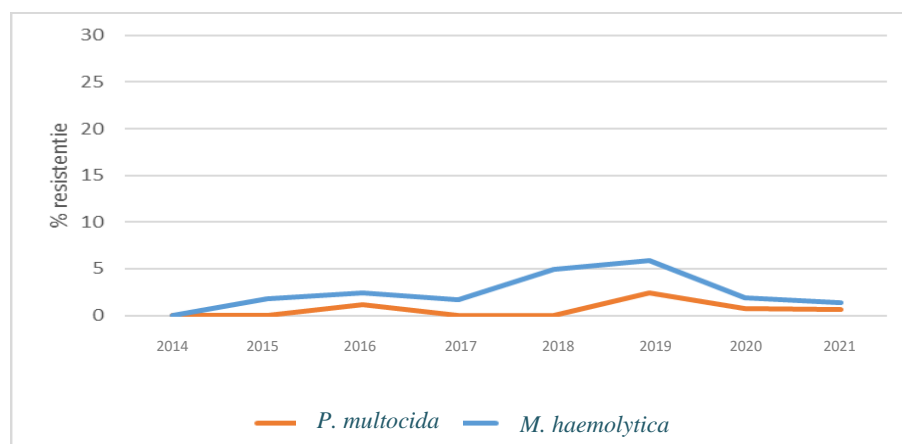
Voor *Pasteurella multocida* (n is tussen 177 en 281 stammen), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (n is tussen 224 en 305 stammen) en *Bordetella bronchiseptica* (n is tussen 24 en 44 stammen) zijn de florfenicol resistentie prevalenties laag (<7%) (Figuur 13).



Figuur 13. Florfenicolresistentie bij *Pasteurella multocida*, *B. bronchiseptica* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* van klinisch zieke varkens tussen 2014 en 2021. Bron: DGZ, 2023

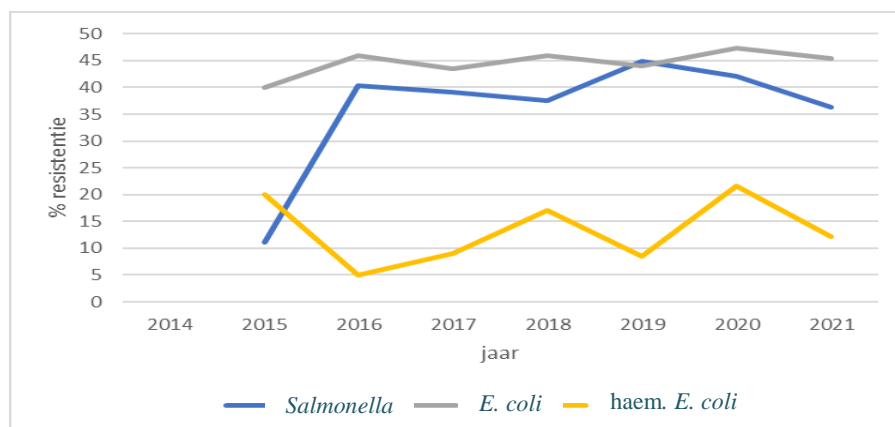
### III. RUND

Florfenicol resistentie bij *Pasteurella multocida* (*P. multocida*; n is tussen 144 en 176 stammen) en *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*; n is tussen 106 en 154 stammen) afkomstig van klinisch zieke runderen in Vlaanderen is laag (<7%) (Figuur 14). Ook in Wallonië werd in 2022 slechts één florfenicol resistente *P. multocida* stam teruggevonden bij runderen (n= 96); bij *M. haemolytica* (n= 55) was resistentie afwezig (0%).



Figuur 14. Florfenicolresistentie bij *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* van klinisch zieke runderen tussen 2014 en 2021 in Vlaanderen. Bron: DGZ, 2023

Voor *Salmonella* (n is tussen 83 en 138 stammen) en niet-haemolytische *E. coli* (n is tussen 668 en 864 stammen) zijn resistentiepercentages sinds 2016 respectievelijk ongeveer 40% en 45%. Haemolytische *E. coli* (n is tussen 51 en 82 stammen) vertoont lagere en fluctuerende resistentie percentages (Figuur 15).



Figuur 15. Florfenicolresistentie bij *Salmonella*, haemolytische *E. coli* en *E. coli* van klinisch zieke runderen tussen 2014 en 2021 in Vlaanderen. Bron: DGZ, 2023

In Wallonië was 8% van de 131 *Salmonella* Dublin geteste stammen resistent aan florfenicol, voor *S. Typhimurium* bedroeg dit 50% van de stammen, maar er werden slechts 16 stammen getest. Voor *E. coli* niet afkomstig van de uier werden 45% van de stammen resistent bevonden (n= 1203); voor *E. coli* stammen gerelateerd aan uiergezondheid was dit slechts 7% (n= 356).

Bokma et al. (2020a) vonden verworven resistentie tegen florfenicol bij slechts 4 *M. bovis* stammen (MIC 32 µg/mL) afkomstig van Belgische vleeskalver-, melk- en vleesveebedrijven (n= 140) (95,59% wild type stammen op vleesveebedrijven, 96.55% wild type stammen op melkveebedrijven en 100% wild type stammen op vleeskalverbedrijven). Stammen waren afkomstig van klinische stalen ingezonden door dierenartsen (ademhalingswegen (n= 128), middenoor (n= 4), melk (n= 5), gewricht (n= 2), abces (n= 1) en seroma (n= 1)). Voorafgaand antibioticumgebruik was niet gekend. De populatieverdeling en de MIC50-90 (2-8 µg/mL) van *M. bovis* voor florfenicol in deze studie waren vergelijkbaar met eerder gepubliceerde gegevens uit Europese landen (Gautier-Bouchardon et al., 2014; Heuvelink et al., 2016; Klein et al., 2019).

Er kan worden geconcludeerd dat ondanks het gebruik van florfenicol voor de behandeling van ademhalingspathologieën bij runderen en varkens, klinische resistentie tegen florfenicol laag is bij ademhalingspathogenen afkomstig van varkens (*Pasteurella*, *A. pleuropneumoniae* en *Bordetella*) en runderen (*M. haemolytica*, *P. multocida* en *M. bovis*) in België. Bij runderen, varkens en kippen wordt er wel een hogere mate van resistentie gezien bij enterische bacteriesoorten *Salmonella* en *E. coli*. Deze resistentie is toegenomen sinds 2014 bij varkens en kippen, maar is stabiel sinds 2016 bij runderen. Bovendien kan er geen uitspraak gedaan worden over de significantie van bepaalde trends, aangezien er op heden geen statistische analyses uitgevoerd werden op stammen afkomstig van klinische zieke dieren. Enkel fenotypische resistentie wordt gemeten bij bacteriesoorten afkomstig van klinisch zieke dieren; de genen of mutaties verantwoordelijk voor resistentie tegen fenicolen worden niet geïdentificeerd.

## 8. KRUISRESISTENTIE TEGEN LINEZOLIDE BIJ DIEREN IN BELGIË

In 2019 werd in België een studie uitgevoerd om het voorkomen van stafylokokken en enterokokken met LZR afkomstig van verschillende voedselproducerende diersoorten na te gaan via selectieve monitoring (Timmermans et al., 2022). Stalen waren afkomstig van de officiële monitoring van antibioticumresistentie bij dieren, gecoördineerd door het Federale Voedselagentschap (FAVV). Fecesstalen werden onderzocht bij klinisch gezonde varkens (n= 283), vleeskalveren (n= 293) en diverse soorten pluimvee (kalkoen, n= 86; leghennen, n= 205; vleeskippen, n= 295 en moederdieren, n= 163). Bij varkens werden ook neusswabs onderzocht (n= 78 bij zeugen en n= 70 voor vleesvarkens). Uit de selectieve monitoring bleek een prevalentie van LZR tussen de 0% (kalkoenen) en 25,7% (vleesvarkens: neusswabs) en dit voornamelijk bij enterokokken. Ook in meststalen werden LZR bacteriën teruggevonden en dit in hoogste mate bij vleeskalveren (16,4%) en varkens (11,0%). LZR werd voornamelijk aangetroffen op horizontaal overdraagbare genen (in 97,3% van de gevallen of voor 147 stammen) en dan met name het *optrA*-gen (120 stammen), dat kruisresistentie geeft met de klasse van de fenicolen. In tweede instantie werd het *poxA*-gen teruggevonden (37 stammen), dat

kruisresistentie vertoont met de klassen tetracyclines en fenicolen. Het *cfr*-gen werd bij slechts 6 stammen (waarvan ook 3 *Staphylococcus* spp. stammen) geïsoleerd (Timmermans et al., 2022).

De officiële, niet-selectieve monitoring uitgevoerd in opdracht van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV), toont geen significante toename in fenotypische LZR tussen 2019 en 2022 voor *E. faecalis* en *E. faecium*. De hoogste prevalentie wordt waargenomen bij *E. faecalis* geïsoleerd uit vleeskalveren, die in 2022 13,3% bereikte. In de officiële monitoring voor MRSA in varkens werden hele lage prevalenties van LZR gevonden in 2013 en 2016, terwijl afwezig in 2019 en niet fenotypisch getest in 2022. In 2022 werden MRSA isolaten van varkens via volledige sequentie bepaling getest: het *cfr*-gen werd in 1 stam van zeugen en in 2 stammen van vleesvarkens gevonden. Bij pluimvee en verschillende categorieën rundvee werd geen LZR gevonden bij MRSA via de niet-selectieve monitoring.

**In 2019 werd LZR via selectieve monitoring frequent teruggevonden bij voedselproducerende dieren in België. De niet-selectieve monitoring toont na 2019 geen significante toename in LZR bij *E. faecalis* en *E. faecium*, noch bij MRSA geïsoleerd bij voedselproducerende dieren. Een selectieve monitoring onthult klassiek een groter reservoir van resistente bacteriën dan waarneembaar met een niet-selectieve monitoring. Om een beter begrip te hebben van de evoluties in de werkelijke schattingen van de prevalentie van LZR strekt het tot aanbeveling een opvolging te voorzien voor de selectieve monitoring. Dit zal ook toelaten om fenotypisch en genotypisch het volledig resistentieprofiel van LZR-stammen in kaart te brengen.**

## 9. INDICATIES MET FLORFENICOL IN HET AMCRA FORMULARIUM

### A) BIJ HET RUND

Er zijn momenteel geen cijfers over de verdeling van florfenicolgebruik bij runderen voor verschillende indicaties. Rundveedierenarts-leden van de werkgroep verklaren echter dat het gebruik van florfenicol in grote mate gesitueerd is bij de behandeling van luchtweginfecties met betrokkenheid van *Mycoplasma bovis* (Bovine Respiratory Disease – BRD).



## I. BOVINE RESPIRATORY DISEASE

---

### OORZAKEN

---

Het 'Bovine Respiratory Disease complex' of kortweg BRD is een multifactoriële ziekte resulterend uit een complexe interactie van ademhalingspathogenen met het immuunsysteem van kalveren, en de aanwezigheid van diverse risicofactoren, in het bijzonder deze met betrekking tot de omgeving (ammoniak, stof, tocht, huisvestingstype, ...). Zowel virussen als bacteriën (Pasteurellaceae (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*), *Histophilus somni* en *Trueperella pyogenes*) en mycoplasmen (*Mycoplasma bovis* en *M. dispar*) kunnen BRD veroorzaken. *Mycoplasma bovis*, een moeilijk te diagnosticeren én te behandelen bacteriesoort is betrokken in ongeveer 1/3<sup>de</sup> van de uitbraken van ademhalingsinfecties bij kalveren van melk- en vleesvee, en bij quasi alle kalveren in de vleeskalverbedrijven (Caswell et al., 2010; Pardon et al., 2011; Pardon et al., 2020). Daarom wordt bij de behandeling van BRD bij vleeskalveren steeds rekening gehouden met de aanwezigheid van *M. bovis*. Over *M. dispar* heerst momenteel nog onduidelijkheid over zijn betrokkenheid als pathogeen, aangezien deze in de longen van zowel gezonde als zieke dieren werden teruggevonden (Bokma et al., 2020b; Bokma et al., 2021b).

BRD is een typisch groepsgebonden probleem en vergt een snelle en groepsgebonden aanpak om voldoende resultaat op vlak van dierenwelzijn en economische resultaat te boeken (Jourquin et al., 2021).

### CLASSIFICATIE VAN FLORFENICOL VOOR BRD VOLGENS AMCRA FORMULARIUM

---

Het AMCRA formularium categoriseert florfenicol (gele kleurcode) als enige 1<sup>ste</sup> keuze antibioticum bij de behandeling van BRD met betrokkenheid van *M. bovis*. Bij vleeskalveren worden zowel orale groepsbehandelingen in het drinkwater (niet vergund gebruik) als individuele behandelingen via injecties met florfenicol geregistreerd (zie [hoger](#)).

Andere antibiotica waarvoor producten vergund zijn voor gebruik bij BRD met betrokkenheid van *M. bovis* zijn in het AMCRA formularium als 2<sup>de</sup> keuzemiddelen gerangschikt (AMCRA formularium, 2023). Het gaat dan met name over tetracyclines (oxytetracycline en doxycycline; oranje kleurcode), lincomycine-spectinomycine (oranje kleurcode) en macroliden (tilmicosine, tylosine en tulathromycine; oranje kleurcode). De redenen voor het plaatsen van deze antibioticaklassen als 2<sup>de</sup> keuzemiddelen zijn de volgende: bij doxycycline is er gevaar

voor toxiciteit bij overdosering met sterfte tot gevolg (Yeruham et al., 2002; Brihoum et al., 2010); oxytetracycline heeft een lage orale biologische beschikbaarheid en wordt daarom bij voorkeur via injectie toegediend, en niet via orale toedieningsweg, wat een intensievere aanpak is voor een groepsgebonden probleem. Er worden echter ook vaak duidelijk hogere resistentiepercentages waargenomen bij andere pathogenen betrokken bij BRD, *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* in vergelijking met florfenicol (data DGZ: 2018-2021; data ARSIA: 2014-2021). Ook tegen macroliden (tilmicosine, tulathromycine en tylosine) is er een hogere prevalentie van resistentie bij *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* (data DGZ: 2018-2021; data ARSIA: 2014-2021) en *Mycoplasma bovis* in de vleeskalverhouderij (Bokma et al., 2020a), en tegen spectinomycine bij *Pasteurella multocida* (data DGZ: 2018-2021).

Een studie van Jourquin et al. (2021) toonde aan dat het gebruik van florfenicol in een vroeg stadium van de uitbraak bij >3 maanden oude kalveren op een vleesveebedrijf, onder echobegeleide metafylaxie, tot een sneller herstel resulteerde in vergelijking met het gebruik van oxytetracycline. Dit leidde tot een lager antibioticumgebruik; gemiddeld 2,5 dagen voor florfenicol versus 3,1 dagen voor oxytetracycline (Jourquin et al., 2021).

Tot slot zijn er de 3<sup>de</sup> keuzemiddelen, fluoroquinolones (danofloxacin, difloxacin, enrofloxacin en marbofloxacin; rode kleurcode). Deze kunnen uitsluitend gebruikt worden mits naleving van de wettelijke bepaling van gebruik van substanties met een rode kleurcode (KB van 21 juli 2016). Concreet dient aangetoond te worden dat de geïsoleerde ziekteverwekker(s) uitsluitend gevoelig zijn aan één van bovengenoemde substanties alvorens ze kunnen worden ingezet.

Voor BRD zonder betrokkenheid van *M. bovis* zijn er naast florfenicol ook andere 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen, met name procaine benzylpenicilline en trimethoprim-sulfonamiden opgenomen (AMCRA formularium, 2023).

Dit betekent dat eens het resultaat van het labo-onderzoek bekend is, en wanneer blijkt dat *M. bovis* niet teruggevonden werd, na opstart met florfenicol, overgeschakeld kan worden naar een ander 1<sup>ste</sup> keuzemiddel. Dit principe staat ook bekend als 'de-escaleren', waarbij men bij kennis van aanwezige pathogenen gericht kan gaan behandelen. Indien het uitsluitend over de behandeling van de *Pasteurellaceae* gaat, kunnen deze

dus met andere eerste keuzemiddelen worden gedekt bij afwezigheid van resistentie, zoals mogelijk op extensief gehouden vlees- of melkveebedrijven (Catry et al., 2016).

**Op basis van de opinie van de rundveedierenartsen en van de argumenten hierboven kan geconcludeerd worden dat in de richtlijnen van het AMCRA formularium, florfenicol het 1<sup>ste</sup> keuzemiddel bij Bovine Respiratory Disease (BRD) met betrokkenheid van *M. bovis* blijft. In het geval van BRD zonder betrokkenheid van *M. bovis* kan florfenicol in 2<sup>de</sup> keuze geplaatst worden. Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

#### HOE ANTIBIOTICUMGEBRUIK BIJ BRD RATIONALISEREN EN VERMINDEREN?

---

Een rationeel gebruik van florfenicol kan door volgende toepassingen:

- Diagnostiek om het al dan niet betrokken zijn van *M. bovis* aan te tonen;
- De groepsgebonden aanpak van BRD omzetten naar gerichte therapie om het aantal te behandelen dieren te beperken. Dit impliceert ook dat de groepsgebonden behandeling via orale drinkwatertoepassingen teruggedrongen zouden moeten worden met focus op individuele behandelingen via injectie (zie ook hoger voor het niet vergunde gebruik van florfenicol bij runderen via het drinkwater ).
- Preventie van BRD

#### DIAGNOSTIEK OM BETROKKEN PATHOGENEN OP TE SPOREN

---

Het diagnosticeren van BRD kan gebeuren op basis van klinische symptomen of door longecho bij pneumonie.

Meer uitgebreide diagnostiek is echter van groot belang om het al dan niet betrokken zijn van *M. bovis* bij BRD aan te tonen bij kalveren van melk- en vleesvee, en om indien mogelijk te de-escaleren. Cultuur door middel van een PPLO agar (resultaat binnen 5-10 dagen te verwachten na staalname; maar antibiogram kent een complexe uitvoering en moeilijk te interpreteren resultaten) of na aanrijking en MALDI-TOF (resultaten beschikbaar binnen 2 à 3 dagen na staalname) kunnen worden toegepast om *M. bovis* te identificeren (Bokma

et al., 2020b). Ook via multiplex PCR voor respiratoire pathogenen of via nanopore sequencing kan *M. bovis* aangetoond worden (Bokma et al., 2021b).

Het recente [AMCRA-advies](#) 'Maatregelen voor een verantwoord antibioticumgebruik bij groepsbehandeling van rundvee' stelt ook dat bij een herhaalde vaststelling van een zeer besmettelijke aandoening op een rundveebedrijf (bijv. *M. bovis*) door de dierenarts monsters voor laboratoriumonderzoeken genomen moeten worden ter bevestiging van de waarschijnlijkheidsdiagnose en dat na identificatie van de bacteriële ziekteverwekker na reïncultuur ook een gevoeligheidstest<sup>3</sup> moet aangevraagd worden.

#### VAN METAFYLACTISCHE BEHANDELINGEN NAAR PRECISIETHERAPIE OP HET INDIVIDUELE DIER

---

Op vleeskalverbedrijven worden metafylactische groepsbehandelingen met antibiotica ingezet om BRD onder controle te houden (Bokma et al., 2019; Becker et al., 2020). Metafylaxie is essentieel voor de bestrijding van zeer besmettelijke bacteriële pathogenen, zoals *M. bovis* (Jourquin et al., 2021). Door de aandoening snel te detecteren, is het echter mogelijk om gericht te behandelen met hogere kans op volledige en snelle genezing (Jourquin et al., 2021). Concreet moet er worden nagegaan welke dieren en hoe lang deze behandeld moeten worden, oftewel een behandeling afgestemd op het individuele kalf ('precisietherapie'). Snelle detectie is mogelijk door individuele opvolging via longechografie, waarbij consolidatie van het longweefsel op pneumonie duidt (Buczinski et al., 2013). Deze techniek biedt de grootste kans op een optimale behandelduur en antibioticumkeuze, therapiefalen wordt immers gedetecteerd, en er is de grootste kans op klinisch herstel (Jourquin et al., 2021). Een recente studie van Jourquin et al. (2022) onderzocht echogeleide metafylaxie bij drie natuurlijke uitbraken van *M. bovis* infecties bij kalveren. Metafylactische groepsbehandeling (volledige of 'gerichte' metafylaxie) werd ingezet indien 3 of meer dieren een longconsolidatie op echo hadden. Deze aanpak resulteerde finaal in een lager antibioticumgebruik dan bij individuele behandeling wanneer *M. bovis* betrokken was (Jourquin et al., 2022).

---

<sup>3</sup> De resultaten van de laboratoriumonderzoeken en de gevoeligheidstest van de geteste bacteriesoort blijven 6 (vleeskalveren) of 12 (elk ander rundvee) maanden geldig.

Deze studies tonen aan dat verantwoord metafylactisch antibioticumgebruik bij *M. bovis* infecties mogelijk is indien gebruik kan gemaakt worden van snelle longecho voor het aantonen van longconsolidatie bij individuele kalveren. Gezien de individuele aanpak gaat het wel over een arbeidsintensieve manier van werken, met een afweging van de kosten (tijd) versus de baten (incentive voor minder antibioticumgebruik).

In het kader van het project [PneumoNEE](#) over het rationaliseren van antibioticumgebruik voor luchtweginfecties bij kalveren, werd een tool ontwikkeld om de rundveesector in België te begeleiden van standaard groepsbehandelingen naar groepsbehandelingen met precisetherapie op het individuele dier (DGZ en UGent).

Ook het EMA beveelt in haar recent gepubliceerd advies de parenterale behandeling van individuele dieren aan indien gebruik wordt gemaakt van een toedieningsweg of formulatie, niet vergund bij een diersoort (EMA, 2023) ([zie hoger](#)).

#### PREVENTIE VAN BRD

---

Voor de preventie van BRD kan de aandacht gaan naar specifieke maatregelen die de risicofactoren beperken, en die de insleep van ziekteverwekkers op het bedrijf zoveel als mogelijk voorkomen. Het is echter eveneens noodzakelijk om de algemene gezondheid van kalveren te verbeteren.

Dit advies strekt niet tot doel om preventieve maatregelen voor BRD te bespreken, noch om de factoren voor een goede algemene gezondheid van kalveren te benoemen. Er wordt verwezen naar onderstaande brochures en websites, waarin deze zaken aan bod komen.

- Infographics en demo's over biestmanagement, reinigen en ontsmetten van kalverhuisvesting en luchtwegproblemen:

<https://inagro.be/projecten/kalvergezondheid-optimaliseren-door-systematische-aanpak-en-correct-gebruik-van>

- Actieplan in de bestrijding van Mycoplasmosose bij het rund (ARSIA):

[Comprendre la mycoplasmosose bovine et la combattre - Arsia asbl](#)

- Monitoring en vaccinatie van rundvee

<https://www.dgz.be/rundvee/gezondheidszorg/bioveiligheid-en-preventie/monitoring-en-vaccinatie>

## II. OTITIS MEDIA

---

### OORZAKEN

---

Otitis media is vaak onderdeel van het ruimere BRD-complex waar *M. bovis* een belangrijke rol speelt bij kalveren. De laatste jaren werd duidelijk dat *M. bovis* de hoofdoorzaak is van otitis op groepsniveau bij jonge kalveren. Uit meer individuele of kleinschaligere uitbraken kunnen diverse kiemen geïsoleerd worden bovenop *M. bovis*: vnl. de gekende respiratoire pathogenen *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, *Trueperella pyogenes*, maar soms ook streptokokken.

### CLASSIFICATIE VAN FLORFENICOL VOLGENS AMCRA FORMULARIUM

---

**Bij betrokkenheid van *M. bovis* is florfenicol het 1<sup>ste</sup> keuzemiddel bij uitstek en zijn er op heden geen waardige alternatieven beschikbaar ([zie argumentatie vermeld bij BRD](#)). Bij afwezigheid van *M. bovis* kunnen andere 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen aangewend worden (<https://formularium.amcra.be/i/76>). Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

### HOE ANTIBIOTICUMGEBRUIK BIJ OTITIS RATIONALISEREN EN VERMINDEREN?

---

#### DIAGNOSTIEK OM BETROKKEN PATHOGENEN OP TE SPOREN

---

Otitis wordt meestal vermoed op basis van klinische symptomen. Net als bij BRD is het aangewezen om betrokkenheid van *M. bovis* aan te tonen (zie diagnostiek van BRD) om een gerichte antibioticumtherapie te kunnen toepassen, en eventueel over te schakelen van florfenicol naar andere antibiotica in de afwezigheid van *M. bovis*.

#### PREVENTIE

---

Preventie van otitis media kan worden gezien als onderdeel van de ruime preventieve maatregelen die genomen kunnen worden om BRD te voorkomen (zie preventie BRD).

### III. INFECTIEUZE KERATOCONJUNCTIVITIS

---

#### OORZAKEN

---

Infectieuze keratoconjunctivitis wordt quasi altijd veroorzaakt door *Moraxella bovis*.

#### CLASSIFICATIE VAN FLORFENICOL VOLGENS AMCRA FORMULARIUM

---

Florfenicol is op heden een 1<sup>ste</sup> keuzemiddel, maar er zijn vele andere 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen opgelijst: cefalexine, trimethoprim-sulfonamiden en procaïne benzylpenicilline.

**Op basis van de opinie van de rundveedierenartsen en van de argumenten hierboven kan geconcludeerd worden dat in het geval van infectieuze keratoconjunctivitis florfenicol in 2<sup>de</sup> keuze kan geplaatst worden. Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

### IV. PERITONITIS

---

#### OORZAKEN

---

Peritonitis kan ontstaan als het gevolg van een infectie van buiten uit (bv. operatie of trauma), van binnen uit (bv. traumatische reticuloperitonitis, perforerende lebmaagulceratie, invaginatie,...) of door hematogene spreiding vanuit een andere infectiehaard (bv. polyserositis). De infectie die zal ontstaan, is het gevolg van een besmetting met o.a. anaëroben, *Escherichia coli*, *Pasteurella* spp.

#### CLASSIFICATIE VAN FLORFENICOL VOLGENS AMCRA FORMULARIUM

---

Florfenicol is op heden een 1<sup>ste</sup> keuzemiddel, maar er zijn andere 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen opgelijst: trimethoprim-sulfonamiden en procaïne benzylpenicilline.

**Op basis van de opinie van de rundveedierenartsen en van de beschikbare alternatieven kan geconcludeerd worden dat in het geval van peritonitis florfenicol in 2<sup>de</sup> keuze kan geplaatst worden. Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

## V. WOND- OF NAVELINFECTIE

---

### OORZAKEN

---

Tal van omgevingskiemen kunnen de wonden en navelstructuren infecteren, in het bijzonder *Escherichia coli*, maar eveneens *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Trueperella pyogenes* en andere Gram-negatieve anaëroben (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella*).

### CLASSIFICATIE VAN FLORFENICOL VOLGENS AMCRA FORMULARIUM

---

Florfenicol is op heden een 1<sup>ste</sup> keuzemiddel, maar er zijn vele andere 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen opgelijst: cefalexine, procaïne benzylpenicilline, trimethoprim + sulfonamiden, chloortetracycline, oxytetracycline, procaïne benzylpenicilline + dihydrostreptomycine, procaïne benzylpenicilline + neomycine.

**Op basis van de opinie van de rundveedierenartsen en van de beschikbare alternatieven kan geconcludeerd worden dat in het geval van wond- en navelinfecties florfenicol in 2<sup>de</sup> keuze kan geplaatst worden. Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

## VI. INDICATIES MET FLORFENICOL ALS 2<sup>DE</sup> KEUZEMIDDEL

---

Necrobacillose (*Fusobacterium necrophorum*) kan behandeld worden met trimethoprim-sulfonamiden en procaïne benzylpenicilline als 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen (AMCRA formularium). Er zijn dus alternatieven voor florfenicol, dat reeds in 2<sup>de</sup> keuze staat.

**Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**



## B) BIJ HET VARKEN

Er zijn momenteel geen cijfers over het gebruik van florfenicol tussen de verschillende indicaties bij varkens. Varkensdierenarts-leden van de werkgroep duiden echter het belang van het gebruik van florfenicol bij de behandeling van luchtweginfecties met betrokkenheid van *Actinobacillus pleuropneumoniae* (pleuropneumonie) en *Pasteurella multocida* (bronchopneumonie).

### I. INFECTIES VAN DE ONDERSTE LUCHTWEGEN : BRONCHOPNEUMONIE EN PLEUROPNEUMONIE

---

#### OORZAKEN

---

*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*, twee leden van de familie Pasteurellaceae, zijn belangrijke ziekteverwekkers en veroorzaken wereldwijd aanzienlijke economische verliezen in de varkenshouderij (Michael et al., 2018). *A. pleuropneumoniae* is de etiologische verwekker van besmettelijke pleuropneumonie bij varkens, waarvan de serovars 1, 5, 9 en 11 zeer virulent zijn en vaak voorkomen in klinische gevallen van pleuropneumonie bij varkens (Stringer et al., 2021). *P. multocida* is een commensale bacteriële bewoner van de bovenste luchtwegen van varkens en wordt in verband gebracht met atrofische rhinitis en bronchopneumonie bij klinisch zieke varkens (Tang et al., 2009). Serotypen A en D worden het meest geïsoleerd bij zieke varkens (Kim et al., 2019). Door de verschillende serotypes en geografische verschillen in hun prevalentie, is er momenteel geen vaccin met voldoende bescherming om *A. pleuropneumoniae* en *P. multocida* infecties te bestrijden (Sassu et al., 2018). Daarom is het gebruik van antibiotica nog steeds de belangrijkste strategie voor de behandeling van infectieziekten veroorzaakt door deze twee ziekteverwekkende bacteriën.

#### DIAGNOSTIEK

---

Bij acute uitbraken kunnen klinische symptomen wijzen op een *A. pleuropneumoniae* infectie. De hemorragische tot necrotiserende pneumonie (soms eenzijdig) en de fibrineuze pleuritis zijn typisch voor een App-pleuropneumonie. In de meeste gevallen echter zullen laboratoriumonderzoeken nodig zijn om een vermoedelijke diagnose te bevestigen of om het serotype te bepalen.

Bij levende dieren (kiemdragers zonder klinische tekens of bij klinisch zieke dieren) zou de kiem kunnen geïsoleerd worden uit de tonsillen of de neus. Dit is echter niet eenvoudig door overgroei van een overvloedig aanwezige normale microbiota, tenzij PCR kan uitgevoerd worden. In dit laatste geval kunnen 3-5 dieren van dezelfde groep met dezelfde symptomen bemonsterd worden met een swab/dier voor gepoolde analyse.

Serologisch onderzoek kan aangewezen zijn voor groepsdiagnose (antistoffendetectie). In het laboratorium wordt een ELISA test op basis van het Apx IV uitgevoerd om antistoffen tegen alle serotypes van *A. pleuropneumoniae* op te sporen. Deze testen kunnen positief zijn voor weinig pathogene serotypes die geen klinische symptomen veroorzaken. Serotype specifieke ELISA testen zijn ook voorhanden voor serotypes met meer uitgesproken klinische symptomen.

Bij het individueel aangetaste dier wordt longweefsel verzameld ter hoogte van de letsels of kan materiaal verzameld worden door een swab in de longletsels te draaien.

Voor diagnose van *Pasteurella multocida* bij levende dieren is isolatie van de kiem of het uitvoeren van een PCR noodzakelijk. Hiervoor kan longspoelvocht verzameld worden door een broncho-alveolaire lavage (BAL) of een transtracheale lavage, of kan een tracheobronchiale swab (TBS) genomen worden. Bij gestorven dieren kan de kiem geïsoleerd worden uit de longletsels. Longweefsel wordt verzameld ter hoogte van de letsels of materiaal wordt verzameld door een swab in de longletsels te draaien.

#### CLASSIFICATIE VAN FLORFENICOL VOLGENS AMCRA FORMULARIUM

---

Bij acute uitbraken moet een therapie met een antibioticum opgestart kunnen worden teneinde de algemene gezondheidsstatus en het welzijn van de dieren te herstellen. Voor de behandeling van bronchopneumonie (*Pasteurella multocida*) en pleuropneumonie (*Actinobacillus pleuropneumonie*) worden florfenicol, procaïne benzylpenicilline en trimethoprim-sulfonamiden aanbevolen als 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen volgens het AMCRA-formularium. Het gaat over drie actieve substanties allen met gele kleurcode. Er zijn ook diverse 2<sup>de</sup> (aminopenicillines, tetracyclines, aminoglycosiden, macroliden en lincosamiden) en 3<sup>de</sup> keuzemiddelen (macroliden, 3<sup>de</sup>/4<sup>de</sup> generatie cefalosporines en fluoroquinolones) met oranje en rode kleurcode gecategoriseerd.

Binnen de 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen wordt florfenicol bij uitstek gebruikt door Belgische varkensdierenartsen bij de behandeling van App-uitbraken. Conform de SKP van de florfenicol bevattende producten worden twee injecties toegediend met een tussentijd van 24u-48u. Florfenicol heeft een bacteriostatische werking tegen verschillende bacteriesoorten die geassocieerd worden met luchtwegaandoeningen bij varkens, waaronder *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida* (Dorey et al., 2016), en kent een goede weefseldistributie ter hoogte van de longen. De hoge effectiviteit van één enkele injectie met een macrolide (gamitromycine) en twee toedieningen met florfenicol is aangetoond voor acute App-infecties bij varkens onder veldomstandigheden (Papatsiros et al., 2019). Verworven resistentie tegen florfenicol is over het algemeen zeer laag of afwezig voor deze luchtwegpathogenen, geïsoleerd uit stalen afkomstig van klinisch zieke varkens, terwijl resistentie bij *A. pleuropneumoniae* tegen gamitromycine (2<sup>de</sup> keuzemiddel) sinds 2018 tussen de 15 en 20% schommelt. Ook tegenover andere 2<sup>de</sup> keuzemiddelen zijn resistentiepercentages over het algemeen hoger dan tegen florfenicol (DGZ, 2022). Ook is resistentie tegen benzylpenicilline (1<sup>ste</sup> keuzemiddel) veel hoger (in 2021 tot 90% voor *A. pleuropneumoniae* en tot 45% bij *P. multocida*), en tegen trimethorpi-m-sulfonamidin (1<sup>ste</sup> keuzemiddel) (in 2021 tot 16% voor *P. multocida*), afkomstig van klinisch zieke dieren (DGZ, 2022).

**Aangezien een behandeling niet mag worden uitgesteld vanwege de ernst van de ziekte en de gevolgen voor het dierenwelzijn kan de keuze van het antibioticum worden gebaseerd op de verwachte gevoeligheid voor antibiotica. Hiervoor kan beroep gedaan worden op eerdere laboresultaten van het bedrijf. In Vlaanderen kan men ook beroep doen op resultaten van DGZ voor stammen afkomstig van stalen van klinisch zieke dieren. Een empirische behandeling kan dan gestart worden voordat het laboresultaat van de gevoeligheidstest beschikbaar is (indien mogelijk). Gezien de goede werkzaamheid en lage graad van verworven resistentie is de beschikbaarheid van florfenicol als 1<sup>ste</sup> keuzemiddel belangrijk. Er kunnen tegelijkertijd ook ontstekingsremmers worden toegediend om de symptomen ten gevolge van inflammatie te onderdrukken.**

Op basis van de opinie van de varkensdierenartsen en van de argumenten hierboven kan geconcludeerd worden dat in het AMCRA formularium florfenicol een 1<sup>ste</sup> keuzemiddel blijft voor de behandeling van bronchopneumonie (*Pasteurella multocida*) en pleuropneumonie (*Actinobacillus pleuropneumonie*). Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.

## HOE ANTIBIOTICUMGEBRUIK BIJ LUCHTWEGINFECTIES VERMINDEREN?

---

### INDIVIDUELE BEHANDELINGEN VAN KLINISCH ZIEKE DIEREN

---

Parenterale toediening wordt sterk aanbevolen omwille van de individuele behandelingsmogelijkheid. Bovendien is er een betere garantie op opname in vergelijking met antibiotica via voeder of drinkwater, aangezien de voer- en wateropname aanzienlijk verminderd is bij zieke dieren.

Voor maatregelen voor een verantwoord antibioticumgebruik bij groepsbehandeling van varkens kan worden verwezen naar een recent AMCRA-advies ([Maatregelen voor een verantwoord antibioticumgebruik bij groepsbehandeling van varkens](#)). Zo wordt aanbevolen om bij een herhaalde (> 1) antibioticumbehandeling voor eenzelfde klinische diagnose en bij eenzelfde groep dieren of bij opeenvolgende rondes op hetzelfde bedrijf extra diagnostiek en een gevoeligheidstest te laten uitvoeren.

**De mogelijkheid om App-infecties efficiënt te behandelen met een dubbele dosis florfenicol (herhaling na 24u-48u) bij individuele dieren in combinatie met de quasi afwezigheid van verworven antibioticumresistentie tegen dit antibioticum maakt van florfenicol een erg relevant 1<sup>ste</sup> keuze antibioticum.**

### PREVENTIE

---

De incidentie en impact van luchtweginfecties veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* en met betrokkenheid van *P. multocida* kunnen worden verminderd door verschillende preventieve maatregelen. Het gaat hierbij over speciale aandacht aan externe (het vermijden van de introductie van de ziekteverwekker) en interne bioveiligheid (het verminderen van het risico op verdere verspreiding binnen het bedrijf). Preventieve

maatregelen moeten ook gericht zijn op de co-infecterende agentia, zoals *Mycoplasma*, het PRRS- of Circovirus. Dit geldt in het bijzonder voor het vermijden van secundaire infecties met *P. multocida*.

Vaccins tegen *A. pleuropneumoniae* en andere primaire luchtwegpathogenen kunnen ingezet worden op probleembedrijven, mits combinatie met andere preventieve maatregelen.

## II. INDICATIES MET FLORFENICOL ALS 2<sup>DE</sup> KEUZEMIDDEL

---

Bij atrofische rhinitis (*Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*) worden geen 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen voorzien, aangezien er bij voorkeur preventieve maatregelen worden genomen om de noodzaak tot behandelen met antibiotica te vermijden. Tweede keuzemiddelen verschillend van florfenicol zijn ruim voorhanden.

**Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

### C) BIJ DE HOND

Otitis externa bij de hond is de enige indicatie bij gezelschapsdieren waarvoor florfenicol gebruikt kan worden.

#### I. OTITIS EXTERNA

---

Er zijn naast florfenicol ook andere 1<sup>ste</sup> keuzemiddelen beschikbaar in het AMCRA formularium. Deze middelen zijn breed spectrum antibiotica met een oranje kleurcode. In de afwezigheid van specifieke aanwijzingen voor linezolidresistentie bij bacteriën bij de hond, is florfenicol omwille van zijn smalspectrum en lokale toepassingsmogelijkheid nog steeds een verantwoord 1<sup>ste</sup> keuzemiddel. Er zal in het formularium evenwel vermeld worden dat er een risico is op selectie en spreiding van LZR bij Gram-positieve bacteriën bij het gebruik van florfenicol bij dieren.

**Bij de hond waar tot vandaag de aanwezigheid van LZR niet is aangetoond en waar bij de indicatie otitis externa geen ander smalspectrum antibioticum vergund is, blijft florfenicol een 1<sup>ste</sup> keuzemiddel.**

**Het blijft in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

## 10. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

De volgende vaststellingen werden gedaan voor het **gebruik van fenicolen** bij dieren en het **voorkomen van resistentie** bij indicator- en pathogene bacteriën van diverse voedselproducerende diersoorten in België:

- **Het gebruik van florfenicol** bij varkens, vleeskalveren en pluimvee, uitgedrukt in  $BD_{100}$  is relatief laag ten opzichte van andere veterinair gebruikte antibioticumklassen;
  - De varkenssector die het hoogste aantal behandeldagen scoort, toont tegelijkertijd gunstige evoluties van in het gebruik;
  - Het aandeel van injecteerbare en dus individuele behandelingen in het totale gebruik van florfenicol in 2022 is afgenomen ten opzichte 2019; het aandeel orale en toedieningen van premixen in het totale gebruik nam toe.
- De prevalentie van resistentie tegen fenicolen bij indicatorbacteriën is in gezonde voedselproducerende dieren laag tot hoog, maar over het geheel genomen stabiel. **Door de afwezigheid van een systematische genotypering in de jaarlijkse monitoring** is het echter onduidelijk welke genen en/of mutaties verantwoordelijk zijn voor de vastgestelde resistentie bij fenicolen. Het **aandeel van de LZR-genen *cfr*, *optrA* en *poxxA* is met andere woorden onbekend bij deze fenicolen-resistente indicatorbacteriën**;
- Bij ademhalingspathogenen is de prevalentie van resistentie tegen florfenicol laag; bij enterische bacteriesoorten is deze hoger en bij varkens en kippen toegenomen sinds 2014, maar stabiel bij runderen sinds 2016. Ook hier is het **onduidelijk welke genotypische determinanten verantwoordelijk zijn voor de resistentie tegen florfenicol, en of er dus LZR-genen betrokken zijn**;
- Uit de **linezolide selectieve monitoring in 2019** bij gezonde dieren in België werd LZR teruggevonden en dit in hoogste mate in meststalen van vleeskalveren (16,4%) en varkens (11,0%) en in 25,7% van de neusswabs van vleesvarkens.

**Op heden ontbreken er gegevens over LRZ bij bacteriën afkomstig van gezelschapsdieren.**

**Op basis van de huidige beschikbare informatie kan de relatie tussen het gebruik van fenicolen bij dieren in België en de selectie en spreiding van LZR-Gram-positieve bacteriën niet eenduidig worden gekwantificeerd.**

**De volgende beslissingen worden genomen in verband met de richtlijnen in het AMCRA formularium:**

- **De gele kleurcode van florfenicol blijft behouden:** extra diagnostiek en aanvullende gevoeligheidstest worden bij voorkeur uitgevoerd, maar zijn geen voorwaarde om het antibioticum te kunnen gebruiken.
- **Bij gezelschapsdieren (waar de aanwezigheid van LZR niet is aangetoond)** worden de richtlijnen van AMCRA in het formularium niet aangepast en **blijft florfenicol een 1<sup>ste</sup> keuze middel** (otitis externa bij de hond).
- **Bij voedselproducerende dieren (waar de aanwezigheid van LZR is aangetoond)**
  1. **Voor die indicaties waar momenteel geen goede alternatieven beschikbaar zijn om de gezondheid en het welzijn van het dier te waarborgen (BRD-infecties en otitis media met betrokkenheid van *M. bovis* bij runderen, ademhalingsinfecties van de onderste luchtwegen bij varkens),** worden de richtlijnen van AMCRA in het formularium niet aangepast en **blijft florfenicol een 1<sup>ste</sup> keuze middel.**
  2. **Voor die indicaties waar momenteel goede alternatieven beschikbaar zijn om de gezondheid en het welzijn van het dier te waarborgen, wordt florfenicol in 2<sup>de</sup> keuze geplaatst:**
    - Bij runderen met BRD of otitis media zonder betrokkenheid van *M. bovis*, bij wond- of navelinfecties, bij infectieuze keratoconjunctivitis en bij peritonitis.

**Het blijft echter in elk geval de verantwoordelijkheid van de dierenarts om de geschikte therapiekeuze te maken.**

- Er wordt ook een opmerking toegevoegd in het formularium over het **risico op de selectie van LZR bij Gram-positieve bacteriën na florfenicolgebruik** bij de indicaties waar florfenicol vermeld wordt.

**De volgende aanbevelingen voor het gebruik van florfenicol worden geformuleerd voor de diergeneeskundige sector:**

- Er wordt verder benadrukt dat alle mogelijke preventieve maatregelen moeten worden toegepast om infecties te voorkomen. Dit kan bijdragen tot een verminderd gebruik van florfenicol, maar ook van andere veterinair gebruikte antibioticaklassen, die kunnen selecteren voor LZR via het *cfr*- en *poxtA*-gen.
- Ook dient ingezet te worden op individuele behandelingen waar mogelijk is of gerichte metafylaxis toe te passen. Hierdoor kunnen orale behandelingen via drinkwater en gemedicineerde voeders afnemen.
- In de context van het voorzichtigheidsprincipe, worden alle betrokkenen (dierenartsen, laboratoria, onderzoekinstellingen, overheid) opgeroepen om waakzaam te zijn en in alle gevallen verstandig om te springen met het gebruik van fenicolen, maar ook andere moleculen, zoals de lincosamiden, tetracyclines en pleuromutilines, die tevens voor LZR-genen kunnen selecteren bij Gram-positieve bacteriën. Het in kaart brengen van het risico van het gebruik van deze laatst genoemde klassen maakt echter geen deel uit van het huidig advies.

**Om beter zicht te krijgen op de impact van florfenicol en andere veterinair gebruikte antibiotica in de selectie en spreiding van LZR-resistente Gram-positieve bacteriën, worden volgende aanbevelingen voor de toekomst gedaan:**

- Er is nood aan een verdergezette **opvolging van fenotypische en genotypische LZR met karakterisatie van het volledige resistentieprofiel bij Gram-positieve bacteriën van dieren door de selectieve monitoring systematisch op te nemen in de standaardmonitoring en niet uitsluitend in kortdurende projecten.** Hierdoor kan de situatie op vlak van resistentie continu opgevolgd worden en indien nodig kan sneller gereageerd worden. Ook bij gezelschapsdieren dient de aanwezigheid van LZR nagegaan te worden, bijv. in eerste instantie door steekproefsgewijs gezonde en klinisch zieke dieren te bemonsteren.
- Ook voor de andere veterinair gebruikte antibioticaklassen die kunnen coderen voor LZR-genen, *cfr* (lincosamides en pleuromutilines) en *poxtA* (tetracyclines) dient nagegaan te worden in welke mate hun gebruik bij dieren kan selecteren voor LZR bij Gram-positieve bacteriën afkomstig van voedselproducerende dieren. Deze oefening kan kaderen in een algemene herevaluatie van de AMCRA-kleurcodes (kleurcodes toegekend in 2012 en sindsdien ongewijzigd), waarbij deze **afgetoetst kunnen**



**worden aan de richtlijnen van het EMA over de categorisatie van diergeneeskundige antibiotica (volgens AMEG-classificatie: A, B, C en D). Hierbij dient rekening gehouden te worden met de context van gebruik van en resistentie tegen de te classificeren diergeneeskundige antibiotica in België.**

- **Ten slotte zou het voor een beter begrip van de relatie tussen LZR stammen uit de humane geneeskunde en de diergeneeskunde nuttig zijn om de uitwisseling van epidemiologische en moleculaire informatie over LZR stammen uit de humane geneeskunde en de diergeneeskunde verder aan te moedigen.**

## 11. REFERENTIES

- ARSIA. 2022. Evolutie florfenicolresistentie bij bacteriestammen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella* en *E. coli* van klinisch zieke runderen over de periode 2014-2021 (persoonlijke communicatie)
- Becker CAM, Ambroset C, Huleux A, et al. Monitoring *Mycoplasma bovis* diversity and antimicrobial susceptibility in calf feedlots undergoing a respiratory disease outbreak. *Pathogens*. 2020;9(7):1-15.
- BelVet-SAC. Belgian Veterinary Surveillance of Antibacterial Consumption. National consumption report. 2022. [https://belvetsac.ugent.be/belvetsac\\_sanitelmed\\_%20rapport\\_%202022.pdf](https://belvetsac.ugent.be/belvetsac_sanitelmed_%20rapport_%202022.pdf)
- Buczinski S, Forté G, Bélanger AM. 2013. Short communication: Ultrasonographic assessment of the thorax as a fast technique to assess pulmonary lesions in dairy calves with bovine respiratory disease. *Journal of Dairy Science* 96(7):4523-4528.
- Bokma J., Boone R, Deprez P, Pardon B. Risk factors for antimicrobial use in veal calves and the association with mortality. *J Dairy Sci*. 2019; 102(1):607-618.
- Bokma J., Gille L, De Bleecker K, et al. 2020a. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolates from veal, dairy and beef herds. *Antibiotics*. 2020;9(12):1-12.
- Bokma J., Van Driessche L., Deprez P., Haesebrouck F., Vahl M., Weesendorp E., Deurenberg R. H., Pardon B., Boyen F. 2020b. Rapid identification of *Mycoplasma bovis* strains from bovine bronchoalveolar lavage fluid with Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Flight Mass Spectrometry after enrichment procedure. *American Society for Microbiology. Journal of Clinical Microbiology* Volume 58, Issue 6
- Bokma J., Vereecke N., Nauwynck H., Haesebrouck F., Theuns S., Pardon B., Filip B. 2021a. Genome-Wide Association Study Reveals Genetic Markers for Antimicrobial Resistance in *Mycoplasma bovis*. *Microbiology Spectrum* 9 (2) e00262-21.
- Bokma J., Vereecke N., Pas M. L., Chantillon L., Vahl M., Weesendorp E., Deurenberg R. H., Nauwynck H., Haesebrouck F., Theuns S., Boyen F., Pardon B. 2021b. Evaluation of Nanopore Sequencing as a Diagnostic Tool for the Rapid Identification of *Mycoplasma bovis* from Individual and Pooled Respiratory Tract Samples. *Journal of Clinical Microbiology* Volume 59, No. 12
- Brihoum M., Amory H., Desmecht D., Cassart D., Deleuze S., Rollin F. 2010. Descriptive Study of 32 Cases of Doxycycline-Overdosed Calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* Volume 24, Issue 5, pg. 1203-1210.
- Caswell J. L., Bateman K. G., Cai H. Y., Castillo-Alcala F. 2010. *Mycoplasma bovis* in respiratory disease of feedlot cattle. *Vet Clin North Am—Food Anim Pract*. 26(2):365-379.
- Catry B., Dewulf J., Maes D., Pardon B., Callens B., Vanrobaeys M., Opsomer G., de Kruif A., Haesebrouck F. 2016. Effect of Antimicrobial Consumption and Production Type on Antibacterial Resistance in the Bovine Respiratory and Digestive Tract. *PlosOne*
- DGZ Vlaanderen. 2022. Evolutie florfenicol resistentie bij bacteriestammen van klinisch zieke dieren over de periode 2014-2021 (persoonlijke communicatie)
- DGZ Vlaanderen. 2022. Natuurlijke en verworven antibioticaresistentie bij pathogene kiemen geïsoleerd bij varkens (<https://www.dgz.be/publicaties/antibioticaresistentie-evolutie-2018-2021?backToOverview=1>)
- Dorey L., Hobson S., en Lees P. 2016. Activity of florfenicol for *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* using standardised versus non-standardised methodology. *Vet. J*. 218, 65–70.

European Food Safety Authority, ECDC. 2015. EU summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. EFSA J 2015; 13: 4036.

EMA, 2019. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals - Categorisation of antimicrobials. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf)

EMA, 2023. Scientific advice under Article 107(6) of Regulation (EU) 2019/6 for the establishment of a list of antimicrobials which shall not be used in accordance with Articles 112, 113 and 114 of the same Regulation or which shall only be used in accordance with these articles subject to certain conditions. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/scientific-advice-under-art1076-regeu2019/6-establishment-list-antimicrobials-which-shall-not-be-used-accordance-art-112-113-114-which-shall\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/scientific-advice-under-art1076-regeu2019/6-establishment-list-antimicrobials-which-shall-not-be-used-accordance-art-112-113-114-which-shall_en.pdf)

Fioriti S., Morroni G., Coccitto S. N. et al. 2021. Detection of oxazolidinone resistance genes and characterization of genetic environments in enterococci of swine origin, Italy. Microorganisms 2020; 8: 2021.

Gião J., Leão C., Albuquerque T., Clemente L. and Amaro A. 2022. Antimicrobial susceptibility of Enterococcus isolates from cattle and pigs in Portugal: linezolid resistance genes *optrA* and *poxtA*. Antibiotics 11(5):615.

Gottschalk M. 2015. The challenge of detecting herds sub-clinically infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet J. 206:30–8.

Jourquin S. et al., 2021. Randomized field trial comparing the efficacy of florfenicol and oxytetracycline in a natural outbreak of calf pneumonia using lung reaeration as a cure criterion. Journal of Veterinary Internal Medicine

Jourquin S., Chantillon L., Lowie T., Bokma J., Pardon B. 2022 Use of quick thoracic ultrasonography (qTUS) to guide and evaluate antimicrobial therapy in three natural outbreaks of *Mycoplasma bovis* pneumonia, World Buiatrics Congress, 31st, Abstracts. p.150-151, 2022, Madrid.

Kim J., Kim J.W., Oh S.I., So B., Kim W.I., Kim H.Y. 2019. Characterisation of *Pasteurella multocida* isolates from pigs with pneumonia in Korea. BMC Vet Res. 15:119.

Michael GB., Bossé J.T., Schwarz S. 2018. Antimicrobial resistance in pasteurellaceae of veterinary origin. Microbiol Spectr. 6:15–25.

Nüesch-Inderbinen M., Biggel M., Hausmann A., Treier A., Heyvaert L., Cernea N. and Stephan R. 2023. Oxazolidinone resistance genes in florfenicol-resistant enterococci from beef cattle and veal calves at slaughter. Front Microbiol. 14: 1150070.

Pardon B, De Bleecker K, Dewulf J, et al. 2011. Prevalence of respiratory pathogens in diseased, non-vaccinated, routinely medicated veal calves. Vet Rec. 169(11):278

Pardon B, Callens J, Maris J, et al. 2020. Pathogen-specific risk factors in acute outbreaks of respiratory disease in calves. J Dairy Sci. 103(3):2556-2566.

Perez-Casal J., Pryslak T., Maina T., Suleman M., and Jimbo S. 2017. Status of the development of a vaccine against *Mycoplasma bovis*. Vaccine 35(22): 2902-2907.

Rhouma M., Soufi L., Cenatus S., Archambault M., Butaye P. 2022. Current Insights Regarding the Role of Farm Animals in the Spread of Antimicrobial Resistance from a One Health Perspective. Vet. Sci. 2022, 9, 480.

Santimaleeworagun W., Changpradub D., Hemapanpaioa J., and Thunyaharn S. 2021. Optimization of Linezolid Dosing Regimens for Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococci Infection. Infection and Chemotherapy 53(3): 503-511.

- Sassu E.L., Bossé J.T., Tobias T.J., Gottschalk M., Langford P.R., Hennig-Pauka I. 2018. Update on *Actinobacillus pleuropneumoniae*-knowledge, gaps, and challenges. *Transbound Emerg Dis.* 65 Suppl 1:72–90.
- Sciensano. 2021. Antimicrobiële resistentie bij commensale *E. coli* en *E. coli* ESBL, *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. en meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en *Enterococcus faecalis* en *faecium* geïsoleerd uit voedselproducerende dieren (primaire productie) en levensmiddelen in 2021. [https://www.favv-afsca.be/productionanimale/antibioresistance/resultats/documents/20221122\\_RapportcommunAMR\\_2021\\_FR\\_sent\\_AFSCA.pdf](https://www.favv-afsca.be/productionanimale/antibioresistance/resultats/documents/20221122_RapportcommunAMR_2021_FR_sent_AFSCA.pdf)
- Société Française de Microbiologie (SFM); Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie: recommandations vétérinaires 2017 ([CASFM\\_VET2017.pdf \(sfm-microbiologie.org\)](#))
- Stringer O.W., Bossé J.T., Lacouture S., Gottschalk M., Fodor L., Angen Ø., et al. 2021. Proposal of *Actinobacillus pleuropneumoniae* serovar 19, and reformulation of previous multiplex PCRs for capsule-specific typing of all known serovars. *Vet Microbiol.* 255:109021
- Tang X., Zhao Z., Hu J., Wu B., Cai X., He Q., et al. 2009. Isolation, antimicrobial resistance, and virulence genes of *Pasteurella multocida* strains from swine in China. *J Clin Microbiol.* 47:951–8.
- Timmermans M., Bogaerts B., Vanneste K., De Keersmaker S. C. J., Roosens N. H. C., Kowalewicz C., Simon G., Argudín M. A., Deplano A., Hallin M., Wattiau P., Fretin D., Denis O., Boland C. 2022. Large diversity of linezolid-resistant isolates discovered in food-producing animals through linezolid selective monitoring in Belgium in 2019. *Journal of Antimicrobial Therapy* Volume 77, Issue 1, 49–57
- World Health Organisation, 2021. AWaRe classification <https://www.who.int/westernpacific/publications-detail/2021-aware-classification>
- Yeruham I., Perl S., Sharony D., Vishinsky Y. 2002. Doxycycline Toxicity in Calves in Two Feedlots. *Zoonosis and public health* Volume 49, Issue 8, pg. 406-408.

## 12. LEDEN VAN DE WERKGROEP

Ann Truyen – BVK

Bart Engelen – Dopharma

Bart Pardon – Inwendige ziekten – Faculteit Diergeneeskunde UGent

Bart Sustronck – MSD Animal Health

Bert Damiaans – Dechra

Bill Vandaele – UPV

Boudewijn Catry – Zorginfecties en antibioticaresistentie – Sciensano

Cécile Boland – Veterinaire bacteriologie – Sciensano – Voorzitter van de werkgroep

Chris Cornelis – Dopharma

Els Goossens – Boerenbond

Evelien Bullaert – Kela

Evelyne De Graef – DGZ

Filip Boyen – Bacteriologie – Faculteit Diergeneeskunde UGent

Hubert Theys – BVK

Jade Bokma – Inwendige ziekten – Faculteit Diergeneeskunde UGent

Jeroen Dewulf – UGent

Joke Van Raemdonck – DGZ

Jonas Demarez – VeDa

Lucy Catteau – Sciensano

Marc Saulmont – ARSIA

Mathias Devreese – Farmacologie – Faculteit Diergeneeskunde UGent

Wouter Germis – Kela

Fabiana Dal Pozzo – AMCRA staf

Bénédicte Callens – AMCRA staf

Wannes Vanderhaeghen – AMCRA staf