



# **Richtlijn**

# **Toepassen van antimicrobiële middelen**

**Versie 1.1**

**Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde**  
Houten, 24 maart 2015



## Preambule

Het Ministerie van Economische Zaken (**het Ministerie**) acht het van belang dat op zorgvuldige wijze zelfregulering binnen de beroepsgroep van dierenartsen plaatsvindt. Om die reden heeft het Ministerie subsidie beschikbaar gesteld voor het opstellen van richtlijnen.

De richtlijn die voor u ligt (**de Richtlijn**), gaat over het toepassen van antimicrobiële middelen door dierenartsen in hun veterinair handelen. De vereniging Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (**de KNMvD**) heeft aan een multidisciplinaire werkgroep - bestaande uit de personen die in de Richtlijn op pagina 35 zijn vermeld in het hoofdstuk "Totstandkoming" onder het kopje "Werkgroep richtlijn Toepassen van antimicrobiële middelen" - opdracht gegeven tot het opstellen van de Richtlijn. De Richtlijn is vervolgens vastgesteld en uitgevaardigd door de KNMvD.

De Richtlijn is bedoeld voor gebruik door dierenartsen. De Richtlijn bevat geen wettelijke voorschriften en bevat geen weergave van de heersende wet- en/of regelgeving. Door voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten kan de Richtlijn afwijken van hetgeen de wet- en/of regelgeving voorschrijft. De Richtlijn bevat aanbevelingen met een toelichting daarop.

De KNMvD heeft het Ministerie en het Veterinair Tuchtcollege (**VTC**) gewezen op het feit dat de (aanbevelingen in de) Richtlijn is (zijn) gebaseerd op voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten en om die reden strijdig kan (kunnen) zijn met de geldende wet- en regelgeving. Zowel het Ministerie als het VTC heeft daarom bericht dat bij handhaving van de betreffende wet- en regelgeving rekening zal worden gehouden met de inhoud van de Richtlijn. Dit laat onverlet dat de wet- en regelgeving in beginsel prevaleren boven de Richtlijn.

De toepassing van de Richtlijn in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk c.q. noodzakelijk zijn om van de Richtlijn af te wijken. Dat geldt dus ook in het geval hetgeen de Richtlijn in een specifiek geval voorschrijft, afwijkt van hetgeen de geldende wet- en regelgeving voorschrijft. De dierenarts dient dan per geval te bepalen of aan de specifieke wet- en regelgeving dan wel aan de Richtlijn voorrang moet worden gegeven. De KNMvD adviseert de dierenarts dringend om de voormelde keuzeoverweging op zodanige wijze vast te leggen, dat deze keuzeoverweging bij rechterlijke c.q. tuchtrechtelijke toetsing achteraf inzichtelijk kan worden gemaakt. De dierenarts blijft te allen tijde zelf verantwoordelijk voor zijn behandelwijze van de dieren en voor de door hem aan derden verstrekte adviezen. Bij het ontwerpen en samenstellen van de Richtlijn is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. De KNMvD sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de Richtlijn alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de Richtlijn in de praktijk mocht hebben.

De KNMvD wordt graag geattendeerd op eventuele (vermeende) fouten c.q. omissies in de opmaak of inhoud van de Richtlijn. Voor deze en overige opmerkingen c.q. vragen kunt u een e-mailbericht sturen naar: richtlijnen@knmvd.nl.

Alle rechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of op enigerlei wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de KNMvD. Het is wel toegestaan een hyperlink op te nemen op een andere website naar de website van de KNMvD waar de Richtlijn te raadplegen is (<https://www.kwaliteitdiergeneeskunde.nl>). Daarnaast mag de Richtlijn worden gekopieerd en/of gedownload voor persoonlijk gebruik door de dierenarts.

© 2014, Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde  
Postbus 421, 3990 GE, Houten  
Telefoon: 030-6348900  
E-mail: richtlijnen@knmvd.nl

# Inhoudsopgave

AANBEVELINGEN .....	5
STROOMDIAGRAMMEN .....	10
HOOFDTEKST .....	12
INLEIDING .....	12
BEGRIPPEN .....	15
TOTSTANDKOMING .....	35
DE LEDEN VAN DE RICHTLIJNCOMMISSIE .....	35
DE LEDEN VAN DE RICHTLIJNWERKGROEP METHODISCH HANDELEN .....	35
PROCEDURELE ONDERSTEUNING .....	36
INPUT FEEDBACK .....	36
TIJDPAD .....	37
ZOEKSTRATEGIE .....	37
GELDIGHEIDSDUUR VAN DEZE RICHTLIJN.....	38
FEEDBACK EN VRAGEN .....	38
NOTEN .....	39
REFERENTIES.....	54

## Aanbevelingen

### Doel

Deze richtlijn behandelt het verantwoord en transparant toepassen van antimicrobiële middelen bij dieren met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie.

Het doel van deze richtlijn is om de dierenarts die antimicrobiële middelen voorschrijft te ondersteunen bij het maken van onderbouwde behandelkeuzes. Dit betreft zowel de keuze van het antimicrobiële middel als de toepassing en de therapie-evaluatie.

De belangrijkste stappen daarbij zijn het maken van:

- de keuze om wel of geen antimicrobieel middel in te zetten
- de keuze voor een eerste, tweede of derde keuze middel
- de keuze voor een individuele dan wel een koppelbehandeling

Het is belangrijk deze keuzes en de onderbouwing daarvan schriftelijk vast te leggen.

Daar waar bij het toepassen van antimicrobiële middelen knelpunten ontstaan, vanwege een conflict tussen het wettelijk kader en goede veterinaire praktijk, geeft deze richtlijn aanbevelingen om op een verantwoorde manier met deze conflicten om te gaan. Op deze manier draagt deze richtlijn bij aan het transparant maken van het gebruik van antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde.

### Therapievormen, registratiebeschikking en wettelijke cascaderегeling

#### Curatieve behandeling

Een curatieve behandeling is de inzet van antimicrobiële middelen bij klinisch zieke dieren met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie. Een curatieve behandeling is een causale behandeling, gericht op bestrijding van de bacteriële verwekker(s) en genezing van het dier/de dieren. Bij een curatieve behandeling is sprake van een legitieme inzet van antimicrobiële middelen. Koppelbehandelingen bij een progressieve bacteriële ziekte in een koppel worden opgevat als een curatieve behandeling.

#### Profylactische behandeling

Profylactisch (preventief) voorschrijven van antimicrobiële middelen is wettelijk niet toegestaan. Er zijn echter situaties denkbaar dat het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen bij individuele dieren geïndiceerd is. Deze uitzonderingssituaties worden nader uitgewerkt in diersoortspecifieke richtlijnen en/of formularia.

#### Combinatietherapie

Bij een combinatietherapie gaat het om toepassing van verschillende antimicrobiële preparaten tegelijkertijd. Aanbevolen wordt een combinatietherapie zoveel mogelijk te vermijden, tenzij:

- er sprake is van meer dan één infectie tegelijkertijd en het noodzakelijk wordt geacht beide problemen (of meer) aan te pakken en één preparaat niet afdoende is;
- bij één ziektekundig probleem het aanvullende effect of de synergie van de combinatietherapie wetenschappelijk bewezen is en noodzakelijk voor de bestrijding van de bacteriële infectie;
- het [formularium](#) een combinatietherapie bij een specifieke indicatie voorschrijft.

### [Wettelijke cascaderегeling, afwijken van registratiebeschikking \(SPC\), wachttijd](#)

Niet voor alle diersoorten en indicaties zijn in Nederland antimicrobiële middelen geregistreerd. Wanneer er sprake is van (het besparen van) onaanvaardbaar lijden en er voor de indicatie geen toegelaten middel voorhanden is, kunt u het dier/de dieren via de cascaderегeling in beginsel behandelen met een antimicrobieel middel dat voor een andere diersoort of indicatie is geregistreerd. Bij gebruik van de cascaderегeling voor voedselproducerende dieren bent u wettelijk verplicht de argumentatie voor de gekozen behandeling schriftelijk vast te leggen. De richtlijnwerkgroep beveelt aan dit ook voor de overige diersoorten te doen.

Afwijken van de dosering en de behandelduur zoals vermeld op de registratiebeschikking oftewel SPC (Summary of Product Characteristics), is wettelijk verboden.

Voor enkele gevallen is er onder voorwaarden een uitzondering mogelijk. Voor deze uitzonderingsgevallen verwijst de richtlijnwerkgroep naar diersoortspecifieke richtlijnen en/of formularia waarin voor specifieke situaties aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot het afwijken van de registratiebeschikking.

Bij voedselproducerende dieren dient u bij gebruik van de cascaderегeling een wachttijd aan te houden van ten minste 28 dagen voor vlees en ten minste 7 dagen voor melk en eieren, tenzij een langere wachttijd staat vermeld in de SPC van het cascademiddel. De genoemde wachttijden gelden alleen als een middel wordt toegepast dat voor de betrokken diersoort geen wachttijd kent. Indien er wel een wachttijd is bepaald voor de betrokken diersoort, dan mag die wachttijd als uitgangspunt worden genomen.

### [Voorschrijven van antimicrobiële middelen](#)

Als dierenarts mag u, wettelijk gezien, in beginsel alleen antimicrobiële middelen voorschrijven nadat u klinisch onderzoek hebt gedaan, eventueel aangevuld met informatie vanuit het patiënt- en het bedrijfsdossier of aanvullend onderzoek, zoals bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling. De (waarschijnlijkheids)diagnose en de formularia zijn leidend bij de keuze van het antimicrobiële middel. De dierenarts kan antimicrobiële middelen opnemen in het bedrijfsbehandelplan. Voorwaarden voor de inzet van antimicrobiële middelen door de veehouder op basis van het bedrijfsbehandelplan zijn deels wettelijk vastgelegd en worden daarnaast beschreven in deze richtlijn.

### [Verantwoording om tot een keuze van een antimicrobieel middel te komen](#)

Bij de keuze van antimicrobiële middelen houdt u de formularia aan. U start bij voorkeur met een eerste keuze antimicrobieel middel volgens het formularium.

Wanneer u tweede keuze antimicrobiële middelen voorschrijft, wordt sterk aanbevolen uw keuze nader te onderbouwen. Deze nadere onderbouwing kan onder andere bestaan uit:

- informatie vanuit aanvullend onderzoek, veelal bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling (actueel of vanuit het patiënt-/bedrijfsdossier);
- 'klinische noodzaak' wanneer informatie vanuit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling (nog) niet aanwezig is of niet te verkrijgen is;
- resistentiegegevens van de meest recente landelijke monitoring;
- het niet vermeld zijn van een eerste keuze antimicrobieel middel in het formularium;

- het ontbreken van een geschikte geregistreerde toedieningsvorm van een eerste keuze antimicrobieel middel.

Het voorschrijven van derde keuze antimicrobiële middelen moet zoveel mogelijk beperkt blijven. Wettelijk gezien mag u deze middelen alleen voorschrijven bij individuele dieren (geen koppelbehandeling) nadat uit een verplicht bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling is gebleken dat eerste- en tweede keuze middelen niet werkzaam zijn en derde keuze middelen wel.

Mogelijke uitzonderingen op de verplichte gevoeligheidsbepaling voor derde keuze middelen zijn volgens de wet:

- ziektegevallen waarbij het klinisch niet mogelijk en verantwoord is de uitslag van het bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling af te wachten en eerste- en tweede keuze middel(en) niet voldoen. U dient te onderbouwen waarom een eerste- of tweede keuze middel geen uitkomst biedt. Vóór de start van de behandeling neemt u een monster, om een bacteriologisch onderzoek en een gevoeligheidsbepaling te laten uitvoeren. Op basis van de uitslag van de gevoeligheidstest en het klinisch effect heroverweegt u de therapie;
- ziektegevallen waarbij bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is en eerste- en tweede keuze middel(en) niet voldoen. U dient dan te onderbouwen waarom een eerste- of tweede keuze middel geen uitkomst biedt;

Mogelijke uitzonderingssituaties voor het voorschrijven van derde keuze middelen aan koppel gehouden dieren worden nader uitgewerkt in [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#).

#### Voorlichting aan dierhouder/eigenaar

Als dierenarts heeft u de taak de eigenaar/veehouder voor te lichten en te informeren over het belang en de noodzaak van een correcte toepassing van antimicrobiële middelen. Dient de eigenaar/veehouder zelf antimicrobiële middelen toe, dan geeft u vooraf een heldere, schriftelijke instructie. U spreekt duidelijk met de eigenaar/veehouder af dat deze contact met u opneemt bij onvoldoende herstel of bij problemen die mogelijk samenhangen met de medicatie.

#### Therapie met antimicrobiële middelen bij in koppels gehouden dieren

- Voer koppeldiagnostiek uit en stel vast dat er sprake is van de (waarschijnlijkheids)diagnose: een bacteriële infectie.
- Schrijf bij in koppels gehouden dieren zoveel als mogelijk en verantwoord is, individuele en parenterale behandelingen met antimicrobiële middelen voor.
- Pas (deel)koppelbehandelingen toe wanneer vanwege de grote dieraantallen individuele behandelingen niet uitvoerbaar zijn.
- Schakel zo nodig van individuele behandeling over naar (deel)koppelbehandeling met antimicrobiële middelen bij een progressieve, infectieuze ziekte op koppelniveau met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie. De indicatie en het moment van inzet bepaalt u met behulp van koppeldiagnostiek.
- Let bij het uitvoeren van een (deel)koppelbehandeling op een [goede medicatiepraktijk](#).
- Analyseer minimaal eenmaal per jaar risicofactoren en formuleer daarop gebaseerde preventieve maatregelen en leg deze maatregelen vast in het bedrijfsgezondheidsplan.

Bedrijfsbehandelplan (BBP)

- De meest recente diersoortspecifieke [formularia](#) vormen de basis van het bedrijfsbehandelplan.
- In het bedrijfsbehandelplan mogen wettelijk gezien alleen eerste keuze antimicrobiële middelen vermeld staan. Tweede keuze middelen opnemen kan alleen voor die aandoeningen waarvoor binnen de wettelijke regeling ([UDD-maatregel](#)) uitzonderingen zijn toegestaan.

Bacteriologisch onderzoek, gevoeligheidsbepaling en gebruikstermijn van deze dataHet doen van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling is:

- **aanbevelenswaardig** bij een incidentele bacteriële infectie en het voorschrijven van
  - eerste keuze antimicrobiële middelen;
  - tweede keuze antimicrobiële middelen bij het individuele dier;
  - tweede keuze antimicrobiële middelen bij een koppelbehandeling, wanneer er geen eerste keuze middel in het formularium vermeld staat;
- **noodzakelijk** voor onderbouwing van het voorschrijven van tweede keuze middelen bij een
  - incidentele bacteriële infectie bij een koppel als het formularium wel een eerste keuze vermeldt;
  - recidiverende of structurele bacteriële infectie bij een individueel dier of een koppel;
- **wettelijk verplicht** voor het voorschrijven van derde keuze antimicrobiële middelen.

Uitvoering en interpretatie van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling

- De monstername dient materiaal op te leveren dat de grootste kans heeft op het aantonen van de verwekker en met een minimum aan contaminanten.
- De dierenarts is primair verantwoordelijk voor een correcte monstername en de interpretatie van een bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.
- Dierenartsenpraktijken en laboratoria die bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepalingen uitvoeren, horen een gestandaardiseerde methode te gebruiken en periodiek kwaliteitscontroles uit te voeren.

Situaties waarin bacteriologisch onderzoek en/of gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is

Wanneer u als dierenarts vóór het voorschrijven van een derde keuze middel een goede monstername voor bacteriologisch onderzoek en/of gevoeligheidsbepaling praktisch niet haalbaar acht, moet u volgens de wet dit besluit kunnen verantwoorden en dit schriftelijk vastleggen. Aanbevolen wordt om deze werkwijze ook toe te passen bij de inzet van tweede keuze middelen.

Gezondheidshistorie van dier dan wel bedrijf en geldigheidsduur van de gegevens

- De gezondheidshistorie dient vastgelegd te worden in het patiënt- of bedrijfsdossier. In het kader van de UDD-maatregel is dit verplicht en dient de veehouder deze informatie vijf jaar te bewaren.
- De geldigheidsduur van uitslagen van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepalingen uit de gezondheidshistorie is niet wettelijk vastgelegd. Aanbevolen wordt om de volgende periodes aan te houden:



- voor individueel gehouden dieren: maximaal een half jaar,
- voor koppelgewijs gehouden dieren in rondes (onder andere pluimvee, vleeskalveren, vleesvarkens): twee rondes met een maximum van een jaar,
- voor koppelgewijs gehouden dieren niet in rondes (onder andere geiten, melkvee, schapen, zeugen): maximaal een half jaar.

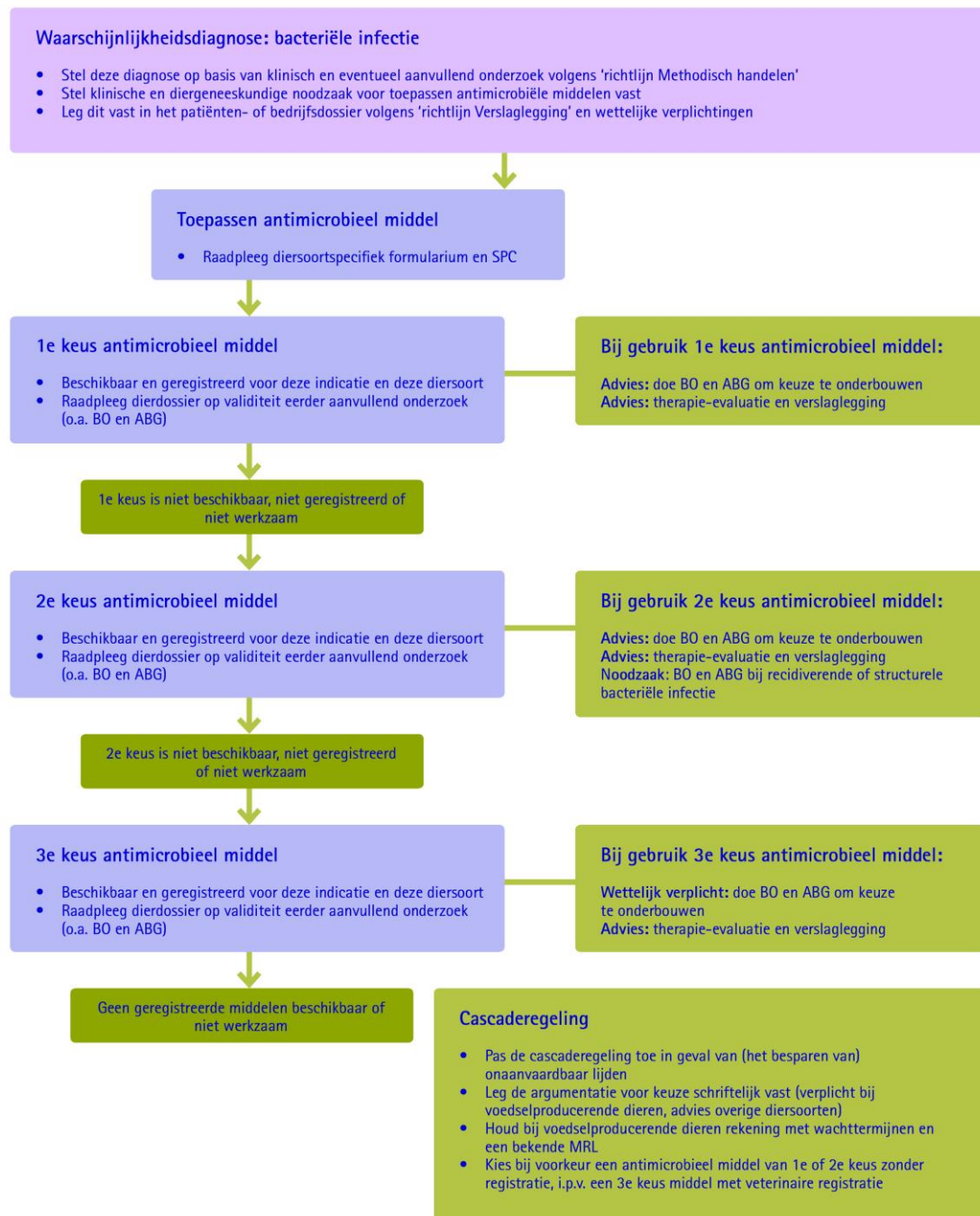
### Evaluatie van de ingezette behandeling

- Het wordt sterk aanbevolen elke behandeling met antimicrobiële middelen te evalueren. In het kader van de [UDD-maatregel](#) is deze evaluatie verplicht.
- U bent als dierenarts primair verantwoordelijk voor deze therapie-evaluatie, het moment en de frequentie daarvan.
- Evaluatie is óf sluitstuk van de inzet van antimicrobiële middelen (bij gebleken succes) óf sturend voor een andere (antimicrobiële) behandeling.
- De therapie-evaluatie moet vastgelegd worden in de patiënt-/bedrijfshistorie. Dit is een wettelijke verplichting binnen de [UDD-maatregel](#).
- Therapie-evaluatie omvat ten minste de actuele gezondheidsstatus van het dier/het koppel en bij onvoldoende herstel of nieuwe ziektegevallen tevens:
  - evaluatie van de waarschijnlijkheidsdiagnose.
  - evaluatie van de keuze van antimicrobiële middelen.
  - evaluatie van aanvullende maatregelen.

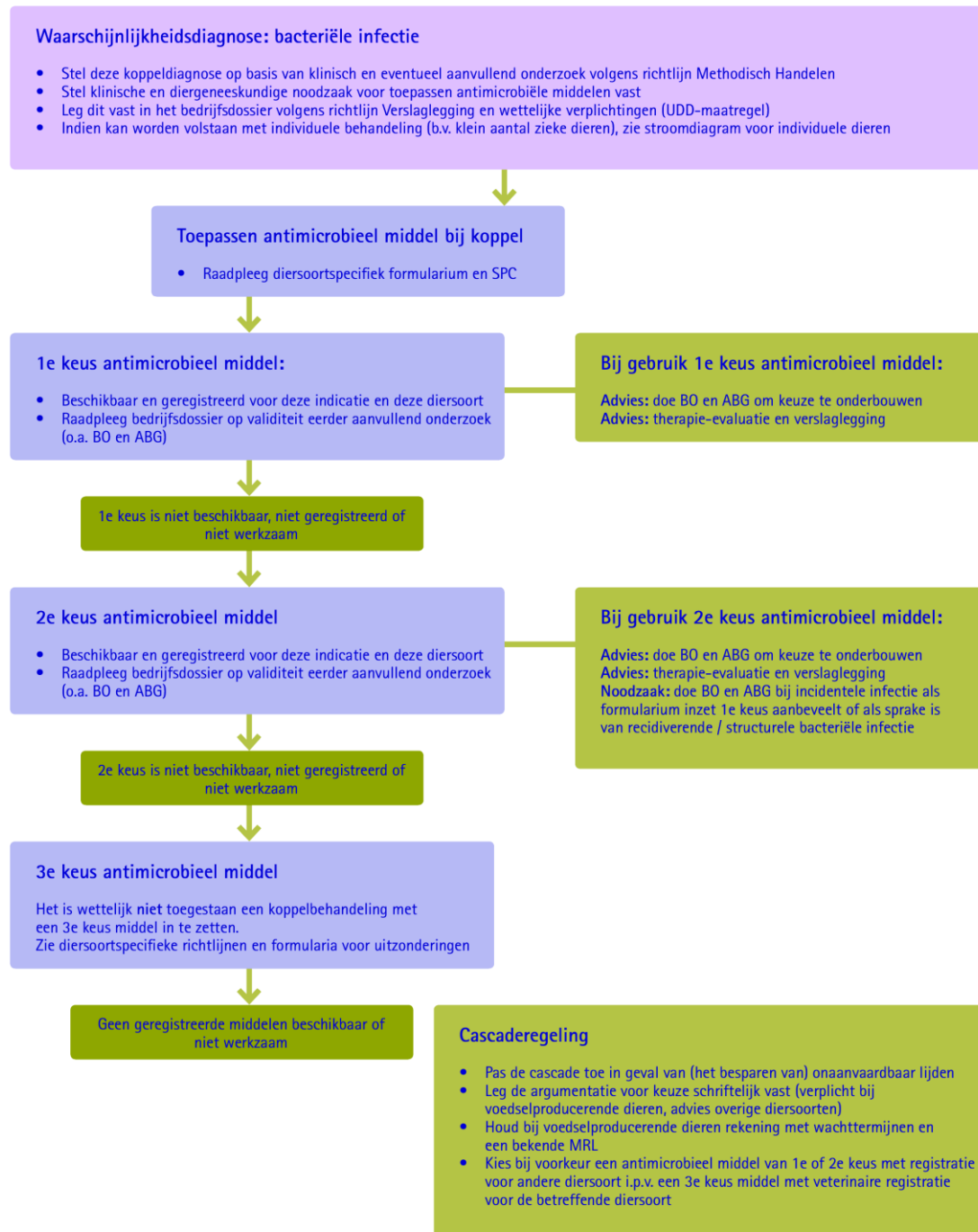
Is een middel bij gebruik volgens de registratiebeschikking onvoldoende werkzaam of treden bijwerkingen op, dan is het wettelijk verplicht dit binnen vijftien dagen na het vaststellen daarvan bij de vergunninghouder en/of het Bureau Diergeneesmiddelen van het [CBG-MEB](#) te melden. Deze meldingen zijn van belang om inzicht te krijgen in de problematiek en om de registratiebeschikking te kunnen wijzigen.

N.B. Onderstaande stroomdiagrammen zijn als afzonderlijke bestanden in hoge resolutie beschikbaar.

Stroomdiagram 1: Toepassen antimicrobiële middelen individueel ziek dier



Stroomdiagram 2: Toepassen antimicrobiële middelen bij koppel dieren



## Hoofdttekst

### Inleiding

Resistentie van micro-organismen is een toenemend Europees en mondiaal probleem. Hierdoor neemt zowel in de diergeneeskunde als in de humane geneeskunde de aandacht voor het verantwoord voorschrijven van antimicrobiële middelen toe.

De dierenarts dient antimicrobiële middelen verantwoord en transparant voor te schrijven. Meer dan voorheen ligt de nadruk op het restrictief voorschrijven van antimicrobiële middelen. De keuze van het antimicrobieel middel hoort zo gericht mogelijk te geschieden, op basis van onder andere diagnostiek, patiëntgebonden factoren en farmacologische eigenschappen. Daarnaast is het belangrijk maatregelen te treffen die het herstel van de patiënt bevorderen en verspreiding van infecties zo veel mogelijk tegengaan, zoals hygiënemaatregelen en maatregelen op het gebied van voeding, huisvesting en stressreductie. Antimicrobiële middelen alléén zijn dus niet de enige manier van infectiebestrijding; deze middelen dienen altijd ingebed te worden in een totaal plan van aanpak. Maatregelen die de genezing bevorderen bepalen mede het succes van de therapie en de preventie van resistentieontwikkeling. Deze genezingsbevorderende maatregelen zijn zeer divers en vallen buiten het bestek van deze diersoortoverschrijdende ('generieke') richtlijn.

Zowel in de diergeneeskunde als in de humane geneeskunde is gebleken dat het gebruik van antimicrobiële middelen te verminderen is door in kaart te brengen hoe vaak antimicrobiële middelen worden voorgeschreven ('meten is weten') en door gericht te zoeken naar mogelijke verbeteringen in de therapie. Uit een meta-analyse naar de optimalisatie van de lengte van de kuur met antimicrobiële middelen bij mensen, blijkt dat bij een aantal indicaties een korte kuur met antimicrobiële middelen even effectief is als een lange kuur. Hoe korter een behandeling, des te korter is logischerwijs ook de selectiedruk. Daardoor neemt het risico op uitselecteren van resistente bacteriën af.

Het Nederlandse beleid streeft naar het transparant maken van het gebruik van antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde. De dierdagdoseringen van oraal en parenteraal toe te dienen antimicrobiële middelen worden bij diverse diersoorten gemonitord door de [Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit](#). Er blijken aanzienlijke verschillen tussen de diersoorten te bestaan. De Stichting Diergeneesmiddelenautoriteit (SDa) heeft benchmarkindicatoren bepaald, deze bevorderen mede het terughoudend en selectief voorschrijven van antimicrobiële middelen.

In de humane geneeskunde is op intensive care units in Europa een alarmerende toename van ESBL (extended-spectrum bèta-lactamase) en AmpC (ampicilline klasse C) bèta-lactamase producerende bacteriën geconstateerd. Het gaat dan vaak over specifieke stammen. Ook zijn bij dieren bacteriën aangetoond die ESBL en AmpC bèta-lactamase produceren. Er is nog veel onduidelijkheid over de verspreiding van deze bacteriën maar door gebruik te maken van moderne technieken neemt de wetenschappelijke kennis hierover snel toe. Recente onderzoeksresultaten tonen aan dat infecties met resistente bacteriën zich diersoortspecifiek lijken te verspreiden. Menselijke ESBL producerende stammen verspreiden zich dus voornamelijk via menselijk contact. Dit betekent dat met name het voorkomen van menselijk contact en hygiënemaatregelen de verspreiding van humane ESBL-producerende stammen helpt te voorkomen ([Noot 1: Inleiding rapport Gezondheidsraad](#)).

In reactie op het vóórkomen van deze resistente bacteriën bij dieren en het potentiële volksgezondheidsrisico van deze situatie, heeft de Gezondheidsraad in 2011 haar rapport [Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen](#) advies uitgebracht over het gebruik van antimicrobiële middelen in de veeteelt. Naar aanleiding van dit rapport heeft de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB) van de KNMvD de indeling van antimicrobiële middelen in smalspectrum-, breedspectrum- en 'last resort' middelen veranderd in een indeling die gericht is op het vermijden van selectiedruk op ESBL en AmpC producerende micro-organismen. ). Deze Nederlandse indeling is uniek voor Europa. ([Noot 2: Referenties inleiding](#)). In 2015 is deze richtlijn geactualiseerd ([WVAB-richtlijn](#)).

Sinds 1 januari 2013 is het voorschrijven van fluoroquinolonen, derde- en vierde generatie cefalosporinen en antibiotica zonder een veterinaire registratie wettelijk alleen toegestaan voor een individuele behandeling op basis van bacteriologisch onderzoek en een gevoeligheidsbepaling waaruit blijkt dat andere middelen niet werkzaam zijn. Daarnaast heeft de WVAB de voorwaarden voor het voorschrijven van tweede keuze middelen aangescherpt. Er kunnen hierdoor echter ongewenste situaties ontstaan die de effectieve en praktische behandeling van dieren belemmeren. Deze richtlijn biedt handreikingen voor het handelen in dergelijke situaties.

De KNMvD heeft de richtlijnwerkgroep om antwoorden gevraagd op praktische vragen/knelpunten met betrekking tot het gebruik van antimicrobiële middelen bij alle diersoorten ([Noot 3: Knelpunten](#)), zonder diep in te gaan op diersoortspecifieke zaken. De aangegeven knelpunten waren van zeer uiteenlopende aard. De vragen gaan veelal over 'hoe te handelen in geval van' en 'welke gegevens zijn nodig voor de onderbouwing van de keuze voor antimicrobiële middelen'. Tijdens het uitwerken van deze richtlijn is duidelijk geworden dat er voor het beantwoorden van deze vragen niet of nauwelijks wetenschappelijke onderbouwing bestaat.

De richtlijnwerkgroep heeft de vragen vanuit alle invalshoeken (diersoortoverschrijdend en microbiologisch) belicht en is tot consensus gekomen. Gezien de verschillen in impact van bacteriële infecties bij diverse diersoorten is waar nodig onderscheid gemaakt tussen commercieel en bedrijfsmatig gehouden dieren en individueel en niet voor consumptie gehouden dieren. Deze richtlijn bevat geen aanbevelingen voor het gebruik van antimicrobiële middelen bij specifieke dierziekten. Hiervoor zijn de diersoortspecifieke richtlijnen, inclusief de [formularia](#). De formularia, die onder verantwoordelijkheid van de Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB) van de KNMvD worden opgesteld, moeten daarbij gezien worden als een diersoortspecifieke uitwerking van de algemene principes die in deze richtlijn worden beschreven. De [formularia](#) geven per diersoort en per indicatie aan welke werkzame stoffen moeten worden beschouwd als eerste, tweede of derde keuze. Deze richtlijn geeft aanbevelingen om op een onderbouwde en verantwoorde wijze tot de keuze voor een eerste, tweede of derde keuze antimicrobieel middel te komen. De richtlijnwerkgroep heeft ernaar gestreefd om de praktische vragen en knelpunten zo concreet mogelijk te beantwoorden en te benoemen, waardoor het in de praktijk haalbaar wordt om zoveel mogelijk te voldoen aan de invulling van een restrictief, verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen.

Aan de hand van de geformuleerde knelpunten ([Noot 3: Knelpunten](#)) is getracht het document zo logisch mogelijk op te bouwen. Het eerste deel bevat de omschrijving van veel gebruikte therapievormen en regelgeving (registratiebeschikking, cascaderегeling). Vervolgens wordt ingegaan op de vraag wanneer het voorschrijven van antimicrobiële middelen geïndiceerd is en hoe de dierenarts tot een keuze kan komen. Daarna staan vragen over het bacteriologisch onderzoek en de interpretatie van de resulterende uitslagen centraal. Tot slot komt de therapie-evaluatie aan de orde.

### Doel

Het doel van deze richtlijn is de dierenarts die antimicrobiële middelen voorschrijft aanbevelingen en handvatten te geven om onderbouwde behandelkeuzes te maken. Dit betreft zowel de keuze van het antimicrobiële middel als het toepassen ervan en het volgen van het herstel van het dier/de dieren (inclusief therapie-evaluatie).

De belangrijkste stappen daarbij zijn het maken van:

- de keuze om wel of geen antimicrobieel middel in te zetten
- de keuze voor een eerste, tweede of derde keuze middel
- de keuze voor een individuele dan wel een koppelbehandeling

Het is belangrijk deze keuzes en de onderbouwing daarvan schriftelijk vast te leggen.

## **Begrippen**

Aanvullend onderzoek	Vervolgonderzoek om de oorzakelijke ziekteverwekker of onderliggende oorzaak te identificeren.
Bedrijfsbehandelplan (BBP)	Specifiek bedrijfsdocument van de veehouder met een overzicht van de meest frequent voorkomende ziekten en aandoeningen en de door de veehouder te gebruiken diergeneesmiddelen, waaronder minimaal antimicrobiële middelen.
Bedrijfsdossier	Het geheel van veterinair relevante gegevens, inclusief voerkwaliteit, herkomst van de dieren, samenstelling van het voer en klimaatgegevens, met als onderdelen het bedrijfsgezondheidsplan, het bedrijfsbehandelplan en de gezondheidshistorie van een bedrijf.
Bedrijfsgezondheidsplan (BGP)	Specifiek bedrijfsdocument van de veehouder met een analyse van de diergezondheidsstatus, vastgestelde actie- en verbeterpunten en afspraken over aanpassing van bedrijfsvoering, gericht op preventie van ziekte en verminderd gebruik van antimicrobiële middelen.
Behandeling	Hiermee bedoelen we in deze richtlijn behandeling met antimicrobiële middelen. Behandelen is daarbij hetzelfde als inzet, gebruik of therapie met antimicrobiële middelen.
Combinatietherapie	Combineren van verschillende antimicrobiële preparaten met verschillende werkzame stoffen.
Curatieve behandeling	Inzet van antimicrobiële middelen bij klinisch zieke dieren met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie. Curatieve behandeling met antimicrobiële middelen is een causale behandeling, gericht op bestrijding van de bacteriële verwekker en genezing van het dier of de dieren.
Deelkoppel	Te onderscheiden deel van het totale koppel dieren. Hoeft qua huisvesting geen epidemiologische eenheid te vormen, bijvoorbeeld een aantal afdelingen binnen één stal of een aantal hokken binnen één afdeling.
Deelkoppelbehandeling	Gelijktijdige en uniforme behandeling met een curatieve dosis van een te onderscheiden deel van het totale koppel dieren om zieke dieren te behandelen en uitbreiding van de ziekte te stoppen.
Formularium/formularia	De formularia voor antimicrobiële middelen van de KNMvD.
Gezondheidshistorie van het bedrijf	Inzicht in de aanwezigheid op één bedrijf van bepaalde ziektebeelden, inclusief verwekkers en bijbehorende gevoeligheden voor gebruikte antimicrobiële middelen in koppelsgewijs gehouden dieren. Het inzicht is gebaseerd op recente klinische diagnostiek,

	bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling of beiden.
Gezondheidshistorie van het dier	Inzicht in de aanwezigheid van ziektebeelden inclusief verwekkers en bijbehorende gevoeligheden voor antimicrobiële middelen (indien van toepassing) bij individueel gehouden dieren, gebaseerd op klinische diagnostiek en/of bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling.
Goede medicatiepraktijk	Totale zorg van de dierenarts voor toepassing van antimicrobiële middelen bij dier(en), gericht op een optimale borging van effectief gebruik van deze middelen tegen de bacteriële infectie waarvoor ze worden ingezet. Ook wel: zorg voor toepassing van het juiste middel in de juiste dosering, op de juiste wijze en met de juiste behandelduur.
Klinische diagnostiek	Onderzoek bij of aan het dier/de dieren door middel van directe waarneming en met behulp van doorgaans eenvoudige hulpmiddelen, dat leidt tot een diagnose of differentiële diagnose. Klinische diagnostiek bestaat uit de ziektegeschiedenis, algemene indruk, algemeen lichamelijk onderzoek en onderzoek van orgaansystemen.
Klinische noodzaak	Klinisch vastgestelde, urgente diergezondheidssituatie met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie die direct adequaat ingrijpen vereist.
Koppelbehandeling	Gelijktijdige en uniforme behandeling met een curatieve dosis van het geheel van een verzameling dieren (koppel), om zieke dieren te behandelen en uitbreiding van de ziekte te stoppen.
Koppel dieren	Geheel van een verzameling dieren die wat betreft huisvesting een epidemiologische eenheid vormen (een bedrijf, stal of afdeling).
Patiëntdossier	Geheel van veterinaire relevante gegevens, met als onderdeel de gezondheidshistorie van de patiënt.
Profylactische behandeling	Inzet van antimicrobiële middelen vóórdat klinische verschijnselen van een bacteriële infectie zichtbaar zijn om ziekte te voorkomen (profylaxe = preventie).
Pulstherapie	Toepassing van een beperkt aantal therapeutische doseringen, afgewisseld met medicatievrije intervallen. Pulstherapieën kunnen variëren in doseringsinterval, hoogte van de dosering en totale lengte van de therapie.



## Therapievormen, wettelijke cascadereregeling, registratiebeschikking en wachttijd

### Curatieve behandeling

Curatieve behandeling is de inzet van antimicrobiële middelen bij klinisch zieke dieren met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie. Curatieve behandeling is een causale behandeling, gericht op bestrijding van de bacteriële verwekker(s) en genezing van het dier/de dieren. Koppelbehandelingen bij een progressieve bacteriële ziekte in een koppel worden opgevat als curatieve behandelingen.

Bij een curatieve behandeling is sprake van een legitieme inzet van antimicrobiële middelen. Een curatieve behandeling kan ondersteund worden door comedatie met bijvoorbeeld NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs) of mucolytica om de ziektesymptomen te verlichten (een zogenaamde symptomatische behandeling).

### Profylactische behandeling

Profylactische (preventieve) inzet is de behandeling van klinisch gezonde dieren met antimicrobiële middelen in verband met een actuele, risicovolle omstandigheid om ziekte te voorkomen. Een risicovolle omstandigheid is blootstelling aan pathogene, infectieuze agentia en/of immunosuppressieve omstandigheden.

Profylactische inzet van antimicrobiële middelen is wettelijk niet toegestaan. Diergeneesmiddelen moeten namelijk volgens de registratiebeschikking en gebruiksvoorschriften van de fabrikant worden toegepast (*Wet Dieren, artikel 2.19*). Profylactisch gebruik is sinds 2012 als indicatie uit de registratiebeschikking van antimicrobiële middelen verwijderd, met uitzondering van enkele specifieke indicaties. Er zijn namelijk situaties denkbaar dat het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen geïndiceerd is, zoals in het geval van perioperatieve profylaxe wanneer er op basis van niet beheersbare risicofactoren een verhoogde kans op een postoperatieve infectie is. Deze uitzonderingssituaties worden beschreven in [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#). Zie bijvoorbeeld het [formularium hond/kat](#) voor een uitgebreidere beschrijving van antimicrobiële profylaxe bij chirurgische ingrepen bij honden en katten.

Wanneer profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in uitzonderingsgevallen diergeneeskundig noodzakelijk wordt geacht, dan wordt sterk aanbevolen de onderbouwing hiervoor schriftelijk vast te leggen ([Noot 4: Profylactische behandeling](#)).

### Metafyllactische behandeling

De term metafylaxe staat - in de praktijk en in de recente literatuur - voor de inzet van antimicrobiële middelen in een koppel dieren waarin zowel klinisch gezonde als klinisch zieke dieren voorkomen, met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie. Metafylaxe heeft daarbij als doel uitbreiding van de aanwezige ziekte te stoppen. Metafylaxe gaat dus uitdrukkelijk uit van het feit dat de ziekte aanwezig is in het koppel én zich verspreidt naar andere gevoelige dieren. Metafylaxe is dus een behandeling op koppelniveau en betreft binnen het koppel zowel klinisch gezonde dieren (wel of niet geïnfecteerd) als klinische zieke dieren.

Het gebruik van de term metafylaxe is in de literatuur niet geheel eenduidig: de ene keer ligt het accent op het profylactische karakter, de andere keer op het gemengde (curatieve en profylactische) karakter van deze behandelvorm. Met name door het accent op het profylactische karakter is de term metafylaxe ter discussie komen te staan.

De European Medicines Agency (EMA) is de instantie waar diergeneesmiddelen centraal geregistreerd kunnen worden in Europa. Deze hanteert metafylaxe niet langer als indicatie.

Vanwege onvoldoende eenduidigheid over de wetenschappelijke inhoud van deze term in de literatuur en de stellingname van de EMA adviseert de richtlijnwerkgroep deze term niet meer als behandeldoel voor het voorschrijven van antimicrobiële middelen te hanteren, maar in plaats daarvan te spreken over koppelbehandeling ([Noot 5: Referenties metafylactische behandeling](#)).

### [Combinatietherapie](#)

De richtlijnwerkgroep beveelt aan het voorschrijven van meerdere antimicrobiële preparaten zo veel mogelijk te vermijden. De diersoortspecifieke formularia maken nauwelijks melding van de mogelijkheid tot combinatie van antimicrobiële preparaten. Het combineren van preparaten zou kunnen leiden tot onnodige inzet van antimicrobiële preparaten, verminderde werkzaamheid, bijwerkingen en een verhoogd risico op resistentie ([Noot 6: Combinatietherapie](#)).

Er zijn wel omstandigheden denkbaar waarbij het voorschrijven van meer dan één preparaat toch aangewezen is, namelijk:

- bij meer dan één infectie tegelijkertijd, waarbij het noodzakelijk geacht wordt beide problemen (of meer) aan te pakken en waarbij één preparaat niet afdoende is;
- bij één ziektekundig probleem wanneer het aanvullend effect of de synergie van de combinatietherapie wetenschappelijk is bewezen en noodzakelijk voor de bestrijding van de bacteriële infectie;
- wanneer dit voor een bepaalde indicatie is opgenomen in het formularium.

### [Pulstherapie](#)

Pulstherapie wordt door de richtlijnwerkgroep afgeraden. Er is onvoldoende bewijs voor vermindering van de resistentieontwikkeling en/of verbetering van het therapiesucces door toepassing van antimicrobiële middelen in de vorm van pulstherapie in de diergeneeskunde ([Noot 7: Referenties pulstherapie](#)).

### [Wettelijke cascaderегeling](#)

Wanneer in Nederland geregistreerde diergeneesmiddelen voor een bepaalde indicatie of diersoort ontbreken, kan de dierenarts om onaanvaardbaar lijden te voorkomen bij het voorschrijven van antimicrobiële middelen gebruikmaken van de cascaderегeling. Bij gebruik van de cascaderегeling voor voedselproducerende dieren is de dierenarts wettelijk verplicht de argumentatie voor de gekozen therapie schriftelijk vast te leggen. De richtlijnwerkgroep beveelt aan dit ook voor niet voedselproducerende dieren te doen ([Noot 8: Cascaderегeling](#)).

Het is wettelijk verboden derde keuze middelen toe te passen, indien uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat andere diergeneesmiddelen inzetbaar zijn ([Besluit Diergeneesmiddelen, artikel 8A, Regeling Diergeneesmiddelen, artikel 5.8 en 9A](#)).

Dit betekent dat wanneer er een effectief eerste- of tweede keuze diergeneesmiddel beschikbaar is, dit volgens de richtlijnwerkgroep de voorkeur heeft boven een voor die diersoort of indicatie geregistreerd derde keuze middel. De richtlijnwerkgroep beveelt aan dat, indien nodig, de diersoortspecifieke formulariumcommissie onderbouwd aangeeft in welke gevallen, welke effectieve eerste- of tweede keuze middelen die niet voor deze diersoort of indicatie zijn geregistreerd, ingezet kunnen worden. Dit draagt bij aan een verdere vermindering van het voorschrijven van derde keuze middelen ([Noot 9: Knelpunten cascade](#)).

Hoewel dat vanuit diergeneeskundig oogpunt wenselijk zou zijn, is het op dit moment bij het toepassen van de cascade niet toegestaan een diergeneesmiddel dat in een andere Europese lidstaat is geregistreerd voor de desbetreffende indicatie en diersoort te verkiezen boven een in Nederland geregistreerd middel voor een andere diersoort en/of indicatie.

De richtlijnwerkgroep beveelt aan om in het kader van verantwoord toepassen van antimicrobiële middelen de voorkeur te geven aan een geregistreerd eerste keuze middel uit een andere Europese lidstaat boven een in Nederland geregistreerd tweede of derde keuze middel. Wettelijk gezien is dit echter nog niet toegestaan ([Noot : Knelpunten cascade](#)).

#### [Afwijken van registratiebeschikking \(SPC\)](#)

Van de Summary of Product Characteristics (SPC) afwijken is wettelijk niet toegestaan ([Wet Dieren, artikel 2.19](#)). De SPC beschrijft onder andere de indicatie, dosering en therapieduur. De richtlijnwerkgroep vindt dat in specifieke gevallen, ter verbetering van het verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen met het oog op volksgezondheid en dierenwelzijn, van de SPC moet kunnen worden afgeweken.

Voor de belangrijkste uitzonderingsgevallen verwijst de richtlijnwerkgroep naar [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#) waarin voor specifieke situaties aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot het afwijken van de SPC.

Voor de wetenschappelijke onderbouwing bij afwijken van de SPC zijn de farmacodynamiek, -kinetiek en (*in vivo*) de effectiviteit van de betreffende antimicrobiële middelen leidend. Dit is belangrijk omdat er wordt afgeweken van de regelgeving. Het toezicht zal in die gevallen overtuigd moeten worden van de noodzaak. Daarnaast blijkt uit jurisprudentie dat het Veterinair Tuchtcollege veel belang hecht aan een controleerbare verslaglegging.

Bij afwijken van de SPC zijn volgens de richtlijnwerkgroep de volgende mogelijkheden te onderscheiden ([Noot 10: Knelpunten SPC](#)):

1. Afwijken van de indicatie, wanneer er geen antimicrobiële middelen geregistreerd zijn voor de betreffende indicatie en/of diersoort (cascaderegeling, zie [noot 7](#)).
2. Verhogen van de dosering, mits wetenschappelijk onderbouwd dat verhogen van de geregistreerde dosering
  - een verbetering zal geven van de antimicrobiële werking van het middel, en
  - geen negatieve bijwerkingen zal veroorzaken (therapeutische breedte).

3. Verlagen van de dosering zoals vermeld in de SPC is in geen geval wenselijk.  
De richtlijnwerkgroep beveelt op basis van consensus en extrapolatie van wetenschappelijke achtergronden aan om in geen geval lagere doseringen toe te passen dan op de SPC vermeld staan; een te lage antimicrobiële werking zal de effectiviteit van de therapie verlagen en mogelijk resistentieontwikkeling faciliteren.
4. Afwijken van de therapieduur zoals vermeld in de SPC kent twee scenario's:
  - verkorten van de geregistreerde therapieduur: eerder stoppen met een therapie met antimicrobiële middelen dan vermeld staat in de betreffende SPC. Dit kan mits:
    - er volledig klinisch herstel is opgetreden;
    - en op basis van de verwekker en/of het verloop van het herstel te verwachten is dat een recidief niet waarschijnlijk is (bijvoorbeeld bij het achterblijven van een laag inoculum bacteriën wordt het dier/het koppel in staat geacht zonder antimicrobiële middelen verder te herstellen);
  - verlengen van de geregistreerde therapieduur, langer behandelen met antimicrobiële middelen dan vermeld in de SPC. Dit kan mits:
    - er klinisch nog geen volledig herstel is opgetreden;
    - en op basis van het klinische herstel, de (waarschijnlijke) verwekker en indien beschikbaar de gevoeligheidsbepaling te verwachten is dat het gekozen antimicrobiële middel effectief is.

In diersoortspecifieke richtlijnen en/of formularia zal door middel van caves worden aangegeven in welke gevallen en op welke manier de dierenarts van de SPC mag afwijken.

Is een middel bij gebruik volgens de registratiebeschikking onvoldoende werkzaam of treden bijwerkingen op, dan is het wettelijk verplicht dit binnen vijftien dagen na het vaststellen daarvan bij de registratiehouder en/of het bureau diergeneesmiddelen van het [CBG-MEB](#) te melden. Deze meldingen zijn van belang om inzicht te krijgen in de problematiek en om de registratiebeschikking te kunnen wijzigen ([Noot 11: Melden bijwerkingen](#)).

### Wachttijd

Om de voedselveiligheid te waarborgen, dient de dierenarts een wachttijd voor te schrijven die lang genoeg is om te garanderen dat de producten afkomstig van het dier geen residuen bevatten. In principe moet de wachttijd worden aangehouden die in de SPC en op het etiket is weergegeven, tenzij hij redelijkerwijs kan weten dat op basis van goede veterinaire praktijk een langere wachttijd moet worden voorgeschreven ([Regeling diergeneesmiddelen, Artikel 5.10](#)).

Bij voedselproducerende dieren dient u bij gebruik van de cascaderegeling een wachttijd aan te houden van ten minste 28 dagen voor vlees en ten minste 7 dagen voor melk en eieren, tenzij een langere wachttijd staat vermeld in de SPC van het cascademiddel. De genoemde wachttijden gelden alleen als een middel wordt toegepast dat voor de betrokken diersoort geen wachttijd kent. Indien er wel een wachttijd is bepaald voor de betrokken diersoort, dan mag die wachttijd als uitgangspunt worden genomen.

Wanneer het in uitzonderingsgevallen noodzakelijk is om van de SPC af te wijken geldt de minimale wettelijke wachtermijn op basis van de cascade, tenzij door middel van testen kan worden

aangetoond dat de concentratie van de werkzame stof in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong onder de vastgestelde maximale residu limiet komt.

Het inschatten van de juiste wachttijd is lastig. De voorschrijvende dierenarts dient er in ieder geval rekening mee te houden dat diergeneesmiddelen vaak langzamer uitgescheiden worden bij ernstig zieke patiënten, bij patiënten die meerdere middelen tegelijkertijd toegediend moeten krijgen en/of in situaties waarbij de cascade is toegepast. In deze gevallen kan het noodzakelijk zijn de wachttijd hierop aan te passen/te verlengen.

Voor voedselproducerende dieren geldt de voorwaarde dat de werkzame stof(fen) in het te gebruiken product is (zijn) opgenomen in bijlage I van [EU verordening 37/2010](#). Voor voedselproducerende paarden zijn tevens middelen toegestaan die vermeld staan in de [EU verordening 122/2013](#), indien een wachttijd voor vlees wordt aangehouden van tenminste zes maanden. Bij dieren die voor de productie worden gehouden zijn veelal wel diergeneesmiddelen beschikbaar, maar niet altijd voor de ziekte die zich bij het betrokken dier voordoet (minor indications). Wanneer bij toepassing van diergeneesmiddelen volgens de cascade voor de betrokken diersoort de wachtermijn is vermeld, mag de dierenarts van die wachtermijn uitgaan, ook wanneer de betrokken dierziekte niet bij de informatie over het diergeneesmiddel in de registratiebeschikking is vermeld.

Met betrekking tot het vaststellen van de wachttijd beveelt de richtlijnwerkgroep daarnaast het volgende aan:

- Bij een patiënt die meerdere middelen krijgt toegediend, bepaalt de dierenarts de wachttijd op basis van eventueel bekende effecten op (verlengen van) wachtermijnen bij het voorgeschreven gecombineerde gebruik. Indien er geen bekende effecten zijn, is de langste wachttijd bepalend (en moet deze worden gecommuniceerd).
- Komt het geregistreerde middel voor het te behandelen doeldier en de indicatie uit een andere Europese lidstaat en wordt het middel binnen de registratiebeschikking van de betreffende lidstaat voorgeschreven, dan kan de wachttijd worden aangehouden die in de betreffende lidstaat bij de registratie is vastgesteld.
- In specifieke gevallen kan het bij het toepassen van een voor een andere diersoort geregistreerd middel voorkomen dat een langere wachttijd staat aangegeven dan de minimale termijnen die in de cascaderегeling zijn bepaald (7 dagen voor de melk en 28 dagen voor het vlees). In die gevallen kan de dierenarts bij het toedienen van dit middel naar eigen inzicht een langere wachttijd voorschrijven die de voedselveiligheid voldoende borgt.

### Voorschrijven van antimicrobiële middelen

Het voorschrijven van antimicrobiële middelen dient verantwoord en doelmatig te gebeuren, ofwel: rationeel, selectief en restrictief. Bij verantwoord voorschrijven gaat het allereerst om het voorkómen van de noodzaak tot gebruik. Punten van aandacht hierbij zijn:

- verbeteren van de diergezondheid door extra aandacht voor maatregelen die het binnendringen en het verslepen van ziektekiemen in het bedrijf helpen voorkomen (interne en externe biosecurity),
- ziektepreventie door onder andere vaccinaties,
- goed management (verzorging, huisvesting, voeding, klimaat),

- bestrijden van de primaire oorzaak ([Noot 12: Referenties voorschrijven van antimicrobiële middelen](#)).

Wettelijk gezien mag een dierenarts alleen diergeneesmiddelen voorschrijven als hij de omstandigheden waaronder het dier of de groep dieren wordt gehouden kent en over de medicatiehistorie van het dier of de groep dieren te beschikt ([Regeling diergeneesmiddelen, Artikel 9A.5](#)).

Voor het voorschrijven van antimicrobiële middelen gelden volgens de richtlijnwerkgroep verder de volgende voorwaarden:

- een (waarschijnlijkheids)diagnose van een bacteriële infectie. Dit vereist kennis van (bacteriële) infectieziekten en een volledig uitgevoerd klinisch (koppel)onderzoek en eventueel aanvullend onderzoek (zie ook de [richtlijn Methodisch handelen](#));
- het voorschrijven moet altijd onderdeel zijn van een totaal plan van aanpak, inclusief ondersteunende maatregelen.

Elke keer dat de dierenarts antimicrobiële middelen voorschrijft moet volgens de richtlijnwerkgroep de dierenarts het volgende vastleggen in het patiënt/bedrijfsdossier ([zie ook de richtlijn Verslaglegging](#)):

- de bevindingen van (koppel)diagnostiek;
- de gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose;
- het plan van aanpak voor de behandeling van het individuele dier en/of koppel;
- de resultaten van de therapie-evaluatie.

#### [Verantwoording om tot een keuze van een antimicrobieel middel te komen](#)

De dierenarts dient bij het voorschrijven van antimicrobiële middelen de geldende diersoortspecifieke [formularia](#) te gebruiken. De formularia vormen een beargumenteerde leidraad bij het voorschrijven. In de formularia zijn de antimicrobiële middelen ingedeeld in groepen van eerste tot en met derde keuze ([Noot 13: Indeling formularia](#)). Bij de keuze voor een alternatief buiten de formularia om kan de cascaderegeling ([Noot 8: Cascaderegeling](#)) worden gevolgd.

Het komen tot een keuze voor antimicrobiële middelen is uitdrukkelijk niet het afwerken van de 'rijtjes' van de formularia. Aan de juiste keuze voor een antimicrobieel middel kan een complex proces voorafgaan, met beoordeling van verschillende aspecten van de dierziekte. De volgende vragen spelen hierbij een rol ([Noot 14: Referenties voorschrijven van antimicrobiële middelen](#))

- Speelt het probleem op individueel- of koppelniveau?
- Wat is de aard en ernst van de ziekte en de snelheid van spreiding?
- Is er informatie uit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling beschikbaar?
- Wat zijn de farmacokinetische eigenschappen van het antimicrobiële middel bij het doeldier (onder andere de bereikbaarheid van de plaats van infectie (uitwendig, diep etc.))?
- Hoe is de werkzaamheid van het antimicrobieel middel tegen de ziekteverwekker (farmacodynamiek)?
- Is het wel of geen zoönose?
- Zijn er verschillen tussen *in vitro* en *in vivo* werkzaamheid?

- Wat is de conditie en de weerstand van het dier of het koppel (algemene indruk, conditiescore)?
- Is er ter optimalisatie van het antimicrobiele effect een voorkeur voor een bepaalde toedieningsroute?
- Is er sprake van een contra-indicatie (zoals bijvoorbeeld bekende bijwerkingen of co-medicatie)?

De dierenarts heeft de taak en de expertise om al deze informatie te verzamelen, te wegen, tot een keuze te komen, te evalueren en vast te leggen.

#### *Voorschrijven van eerste keuze antimicrobiële middelen*

De dierenarts kiest in principe een eerste keuze antimicrobieel middel.

#### *Voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen*

Over het voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen schrijven de diersoortspecifieke formularia in het algemene deel, over de motivatie voor het voorschrijven van eerste-, tweede- en derde keuze antimicrobiële middelen ter voorkoming van resistentie, het volgende:

‘Nee tenzij, waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan op basis van gevoeligheid van de verwekker, opgebouwde patiënt- of bedrijfshistorie ten aanzien van vóórkomen van resistentie in dierpathogenen of klinische noodzaak indien een bacteriologisch onderzoek niet direct mogelijk is.’

Het voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen vereist dus zowel voor individuele- als koppelbehandeling een nadere onderbouwing. Daarvoor dient de (bedrijfs)dierenarts eerst het bedrijf te bezoeken en/of het dier/de dieren te onderzoeken. De dierenarts verricht daarbij klinische (koppel)diagnostiek en neemt initiatief voor aanvullend onderzoek ([Noot 15: Voorschrijven tweede keuze middelen](#)).

De onderbouwing kan onder andere bestaan uit:

- bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling,
- ‘klinische noodzaak’ als informatie vanuit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling (nog) niet aanwezig is of niet te verkrijgen is,
- resistentiegegevens van de meest recente landelijke monitoring.

Klinische noodzaak staat in deze context voor een klinisch vastgestelde, urgente diergezondheidssituatie met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie die direct adequaat ingrijpen vereist. De dierenarts bepaalt de klinische noodzaak aan de hand van actuele kennis van bacteriële infectieziekten, klinisch (her)onderzoek en eventueel therapie-evaluatie. Hij dient daarvoor dus zelf het bedrijf te bezoeken en/of het dier/het koppel te zien ([Noot 16: Klinische noodzaak](#)).

Hieronder volgen mogelijke scenario’s voor de onderbouwing van het voorschrijven van tweede keuze middelen en de te volgen procedure zoals beredeneerd door de richtlijnwerkgroep.

- Bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling van de huidige casus geeft aan dat eerste keuze antimicrobiële middelen niet werken.
  - Actie:

- lopende behandelingen wijzigen van eerste naar tweede keuze middel (indien de therapie-evaluatie daartoe nog aanleiding geeft);
  - nieuwe gevallen binnen deze casus met dezelfde waarschijnlijkheidsdiagnose direct starten met tweede keuze middel.
- Historisch relevant bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling (binnen de ‘geldigheidsduur’) geeft aan dat eerste keuze antimicrobiële middelen niet werken. Dit vereist een identieke waarschijnlijkheidsdiagnose (gesteld door de (bedrijfs)dierenarts) en opnieuw opstarten van bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling.
  - Actie:
    - direct voorschrijven van een tweede keuze antimicrobieel middel.
- Verschil tussen *in vivo* en *in vitro* werkzaamheid. Actuele en/of historische gegevens van bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling wijzen uit dat eerste keuze antimicrobiële middelen werken. Therapie-evaluatie van de casus wijst echter uit dat eerste keuze antimicrobiële middelen niet werken (dit moet verifieerbaar zijn aan de hand van het bedrijfs-/patiëntdossier). Op basis van klinische noodzaak mag de dierenarts de behandeling wijzigen van eerste- naar tweede keuze antimicrobiële middelen.
  - Actie:
    - behandeling wijzigen van eerste naar tweede keuze antimicrobieel middel.
- De resultaten van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling zijn nog niet beschikbaar. Het genomen monster van (per)acut zieke dier(en) is wel ingestuurd, maar de uitslag is nog niet bekend. Wanneer een behandeling met een eerste keuze middel is begonnen en bij therapie-evaluatie op dag twee/drie blijkt dat deze eerste keuze onvoldoende effect heeft, mag de dierenarts op basis van klinische noodzaak de behandeling wijzigen in een tweede keuze antimicrobieel middel.
  - Actie:
    - behandeling wijzigen van eerste naar tweede keuze antimicrobieel middel.
- Op koppelniveau komen er incidentele, (per)acute bacteriële ziekte-uitbraken voor met een grote impact (ziekte en sterfte: bijvoorbeeld Salmonella-uitbraken bij kalveren en varkens). In verband met het incidentele karakter is er geen bedrijfshistorie, maar uit de landelijke monitoringsgegevens is bekend dat een hoog percentage van de isolaten resistent is voor de eerste keuze antimicrobiële middelen (zie [formularia](#)). In deze gevallen mag de dierenarts op basis van klinische noodzaak direct kiezen voor tweede keuze antimicrobiële middelen met aangetoonde effectiviteit vanuit de landelijke monitoringsgegevens.
  - Actie:
    - direct voorschrijven van een tweede keuze antimicrobieel middel,
    - sectie (inclusief bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling) op acute fase representanten.
- Er is geen bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling mogelijk, bijvoorbeeld omdat er geen diagnostisch materiaal verkrijgbaar is of bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling onmogelijk zijn. Wanneer uit de therapie-evaluatie blijkt dat eerste keuze antimicrobiële middelen niet werken, mag de dierenarts de therapie op basis van klinische noodzaak wijzigen naar tweede keuze antimicrobiële middelen.
  - Actie:
    - behandeling wijzigen van eerste naar tweede keuze antimicrobieel middel wanneer er geen sprake is van klinisch herstel.



- Er is geen eerste keuze antimicrobieel middel geregistreerd in de geschikte toedieningsvorm.
  - Actie:
    - direct voorschrijven van een tweede keuze antimicrobieel middel.
    -
- Het formularium geeft geen eerste keuze antimicrobieel middel aan.
  - Actie:
    - direct voorschrijven van een tweede keuze antimicrobieel middel.

Indien uit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling blijkt dat een eerste keuze middel toch werkzaam is en al een behandeling met een tweede keuze middel is ingezet:

- bij kortdurende behandeling deze afmaken met het gekozen middel,
- bij langdurende (>één week) behandeling heroverwegen.

#### *Voorschrijven van derde keuze antimicrobiële middelen*

Per 1 januari 2013 is het wettelijk verplicht om vóór het voorschrijven van een derde keuze antimicrobieel middel een bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling uit te voeren. Derde keuze antimicrobiële middelen moeten zo beperkt mogelijk ingezet worden. Derde keuze antimicrobiële middelen mogen alleen voorgeschreven worden bij individuele dieren (geen koppelbehandeling) nadat uit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling is gebleken dat eerste- en tweede keuze antimicrobiële middelen niet werkzaam zijn en derde keuze middelen wel ([Noot 17: Voorschrijven derde keuze middelen](#)).

Wettelijke toegestane uitzonderingen hierop zijn :

- individuele ziektegevallen waarbij vanwege klinische noodzaak de uitslag van het bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling niet kan worden afgewacht en waarbij een eerste- en een tweede keuze antimicrobieel middel niet voldoen, volgens therapie-evaluatie en/of farmacokinetische/farmacodynamische eigenschappen. Heroverweging vindt plaats naar aanleiding van de uitslag van de gevoeligheidsbepaling en klinisch effect;
- individuele ziektegevallen waarbij bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is en een eerste- en een tweede keuze antimicrobieel middel niet voldoen, qua farmacokinetiek en -dynamiek of volgens de therapie-evaluatie.

In [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#) kunnen specifieke uitzonderingen op het toepassen van derde keuze middelen als koppelbehandeling beschreven worden.

#### [Voorlichting aan dierhouder/eigenaar](#)

In het geval dat de veehouder/eigenaar de behandeling met antimicrobiële middelen uitvoert, dient de dierenarts voorafgaand aan de behandeling een heldere, schriftelijke instructie te geven over de toedieningswijze, de therapieduur, de dosering en het doseringsinterval van de antimicrobiële middelen, de eventuele wachttijd en het verwachte verloop van herstel. De dierenarts dient hierbij het belang van therapietrouw te onderstrepen c.q. het schriftelijke advies van de dierenarts op te volgen. Bovendien raadt hij de eigenaar aan bij onvoldoende herstel of problemen die mogelijk samenhangen met de medicatie contact met hem op te nemen. Bij eventueel een vermoedelijke bijwerking en of vermoedelijke geen/verminderde werkzaamheid kan de dierenarts samen met de veehouder /eigenaar een dit officieel melden aan de registratiehouder /distributeur en bij het

Bureau Diergeneesmiddelen van het Agentschap College van Beoordeling van geneesmiddelen. Zie voor een meldformulier op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

### Acute situaties en het voorschrijven van antimicrobiële middelen

Er kan sprake zijn van de volgende situaties:

- levensbedreigend (per)acuut ernstig ziek(e) dier(en) met een grote kans op sterfte binnen 24 uur ten gevolge van een bacteriële infectie. In het geval van een koppel is er sprake van een levensbedreigende situatie als er binnen 24 uur uitval optreedt die groter is dan de norm voor deze diercategorie. De omvang van deze uitval is per diersoort verschillend.
- niet direct levensbedreigend, maar wel een (per)acuut ernstig ziek dier. Snelle en effectieve behandeling is vereist en resulteert in een betere prognose.

Voor een keuze van de aanvangsbehandeling zie ook 'Verantwoording om tot een keuze van een antimicrobieel middel te komen'. Vanzelfsprekend is het ook hier van belang om zo mogelijk monsters te nemen voor bacteriologisch onderzoek ter onderbouwing of voor opbouw van het bedrijfsdossier voor aanvang van de behandeling.

### Therapie met antimicrobiële middelen bij in koppels gehouden dieren

Veel dieren worden in groepen of koppels gehouden (Noot 18: Koppel). Bij landbouwhuisdieren is dat gebruikelijk, maar ook bij andere diersoorten komt dit geregeld voor (honden in kennels, katten in catteries, paarden in maneges of stoeterijen, vogels in volières en vissen in aquaria). Dieren hebben binnen een koppel vaak te maken met een of meer gemeenschappelijke factoren, zoals huisvesting, voeding, water en klimaat. In het geval van ziektekiemen worden meerdere dieren tegelijkertijd hieraan blootgesteld. Het gevolg is dat de dierenarts te maken krijgt met meerdere zieke dieren. Soms zijn bijna alle dieren ziek.

De benadering en aanpak van ziekte in koppels dieren is anders dan de benadering bij individuele dieren. Er kunnen drie verschillen benoemd worden tussen de manifestatie van ziekte bij een individueel dier en in een koppel.

1. In een koppel kunnen tegelijkertijd zieke en gezonde dieren voorkomen. De verhouding tussen beiden kan in de tijd wijzigen. Veel koppelproblemen hebben te maken met een infectieziekte.
2. In een koppel komen zieke dieren voor met dezelfde aandoening, maar met verschillende verschijnselen op één moment in de tijd. Dit wordt veroorzaakt door individuele verschillen tussen dieren (bijvoorbeeld immunestatus) of verschillen in ziektestadia tussen individuele dieren in het koppel.
3. In een koppel kunnen verschijnselen voorkomen die een individueel dier niet kan laten zien, zoals verschijnselen van groepsgedrag (bijvoorbeeld crowding).

Koppeldiergeneeskunde vereist een goede kennis van de individuele diergeneeskunde, het vermogen om het koppel (met vaak grote aantallen dieren) als geheel te overzien en te beoordelen, goede kennis van infectieziekten en bijbehorende epidemiologie, en van zoötechnische risicofactoren (genetica/afkomst, huisvesting, voeding, klimaat). Koppeldiergeneeskunde vereist ook een eigen diagnostische benadering: koppeldiagnostiek (Noot 19: Koppeldiagnostiek). Bij koppeldiagnostiek

wordt geen uitspraak gedaan over ziekte van een individueel dier maar over de ziekte in het koppel als geheel.

Praktische aanpak: individueel versus (deel)koppelbehandeling

Voor een nadere toelichting van de begrippen ‘koppel’ en ‘deelkoppel’: zie [Noot 18: Koppel](#).

In alle gevallen waar het woord ‘koppel’ gebruikt wordt, kan ook het woord ‘deelkoppel’ gelezen worden.

In het algemeen geldt dat er, zo veel als mogelijk en verantwoord, individuele, parenterale behandelingen met antimicrobiële middelen worden toegepast, tenzij:

1. dat praktisch niet mogelijk/uitvoerbaar is, bijvoorbeeld vanwege grote dieraantallen;
2. er een specifieke indicatie voor een koppelbehandeling is.

De specifieke indicatie tot koppelbehandeling houdt in dat er sprake is van een progressief voortschrijdende infectieziekte in het koppel met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie. In het koppel zijn zowel gezonde als zieke dieren aanwezig. Zieke dieren worden in eerste instantie individueel behandeld, maar er komen in korte tijd meer nieuwe individuele ziektegevallen bij. Om progressie van de ziekte in het koppel te stoppen wordt na koppeldiagnostiek een koppelbehandeling voorgeschreven, waarbij alle dieren gelijktijdig een curatieve dosis van een antimicrobieel middel krijgen.

De koppelbehandeling heeft op *individueel niveau* een gemengd doel, te weten curatief voor de geïnfecteerde en klinisch zieke dieren, het voorkomen van ziekte bij nog klinisch gezonde maar intussen wel geïnfecteerde dieren (incubatieperiode) en het voorkomen van infectie bij klinisch gezonde, nog niet geïnfecteerde dieren die ‘at risk’ zijn voor infectie.

De koppelbehandeling heeft op *koppelniveau* het doel om progressie van ziekte in het koppel te stoppen, en is een legitieme manier ([Noot 20: Referenties koppelbehandeling](#)) om een bacteriële infectieziekte in een koppel te behandelen. Naast deze causale koppelbehandeling met een antimicrobieel middel zijn ondersteunende maatregelen nodig, zoals comediatie bij individuele dieren met NSAID's (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) of mucolytica, maatregelen op het gebied van hygiëne en infectiecontrole, extra verzorging, aanpassing van huisvesting, voeding en klimaat, afgestemd op de behoefte van de zieke koppel. Een koppelbehandeling voorschrijven zonder diagnosestelling of zonder aanwezigheid van zieke dieren met uitsluitend een preventief behandeldoel (profylaxe) is niet toegestaan.

Om de juiste indicatie (verdenking van bacteriële infectie) en het juiste moment van inzet van een koppelbehandeling te bepalen dient de dierenarts altijd een bedrijfsbezoek af te leggen. In het kader van de UDD-regeling mag de dierenarts uitsluitend op basis van een klinische inspectie van de te behandelen dieren en op grond van de daarvan gestelde diagnose antimicrobiële middelen voor een koppelbehandeling afleveren ([UDD-maatregel](#)).

Koppeldiagnostiek (zie boven) wordt volgens protocol uitgevoerd in de volgende stappen.

1. Informatie inwinnen omtrent bedrijfs-/koppel kenmerken en afnemen van de ziekteanamnese;
2. Algemene indruk krijgen van het koppel;

3. Selectie en klinisch onderzoek van typische representanten (indicator dieren) doen.
4. Eventueel in gang zetten van aanvullend onderzoek.

De koppeldiagnostiek moet in ieder geval informatie geven over:

- het actuele percentage zieke en/of behandelde dieren (actuele prevalentie, morbiditeit);
- actuele uitvalcijfers (mortaliteit);
- de wijziging van de morbiditeit en mortaliteit in het koppel in de tijd. Deze wijziging geeft een indicatie van de snelheid van verspreiding (progressie) van de bacteriële infectie;
- de aard (symptomen) en ernst van de klachten/ziekte (impact, voer en drinkwateropname);
- informatie over zoötechnische gegevens (genetica, kruising, afkomst van de dieren, verzorging, huisvesting, voeding, klimaat, hygiëne);
- conditie en weerstand van een koppel (algemene indruk, conditiescore);
- therapie-evaluatie van reeds ingezette individuele behandelingen.

Op basis van de informatie die de koppeldiagnostiek levert, stelt de dierenarts een waarschijnlijkheidsdiagnose. Bij de waarschijnlijkheidsdiagnose 'bacteriële infectie' is behandeling met een antimicrobieel middel geïndiceerd. Deze waarschijnlijkheidsdiagnose vormt het uitgangspunt voor het voorschrijven van een behandeling voor de individuele dieren en/of van een koppelbehandeling. Voor het voorschrijven van een koppelbehandeling moet een bepaalde omvang (prevalentie) en voortgang (graad van spreiding) van ziekte aanwezig zijn in het koppel: het koppel moet daarbij als ziek beoordeeld worden. Dat wil niet zeggen dat alle dieren ziek zijn, maar dat de bacteriële infectieziekte persistent en progressief in het koppel aanwezig is en op koppelniveau behandeling behoeft. Bij de diverse diersoorten en bacteriële infectieziekten zal het moment verschillen waarop het noodzakelijk is over te schakelen van een individuele behandeling naar koppelbehandeling. Daardoor is het moeilijk hiervoor een specifieke en algemeen geldende norm te geven ([Noot 21: Overgang van individuele behandeling naar koppelbehandeling](#)).

Bij het uitvoeren van een koppelbehandeling adviseert de dierenarts de toediener van de medicatie over [goede medicatiepraktijk](#).

Dit omvat:

- het bepalen van de behandelingsdosis op basis van lichaamsgewicht met een zo goed mogelijke schatting/bepaling van het diergewicht in kilogram. Geen 'richtdoseringen' gebruiken;
- gebruik van koppelmedicatietechnieken rekening houdend met hun voor- en nadelen ([Noot 22: Referenties koppelmedicatie](#));
- monitoren van drink- en voeropname, er rekening mee houdend dat de opname in zieke koppels verminderd kan zijn;
- advies over mogelijke ongewenste effecten door combinatie van therapieën bij dieren in het koppel die ook individuele behandelingen krijgen;
- advies over zorgvuldige bereiding (oplosbaarheid, goede vermenging, voorkomen van chemische en fysische onverenigbaarheden die de biologische beschikbaarheid en dus de werkzaamheid van het antimicrobiële middel nadelig beïnvloeden), toediening en reiniging van het toedieningscircuit na afloop;
- therapie-evaluatie.

De dierenarts dient met enige regelmaat de risicofactoren die mogelijk van invloed zijn geweest bij het optreden van de koppelziekte, te analyseren. Het bedrijfsgezondheidsplan kan daarvoor maatregelen bevatten over management (hygiëne, verzorging, huisvesting, voeding, klimaat) en preventieve diergeneeskunde (vaccinatie, monitoren en beheersen/vrijwaren van bedrijfsinfecties).

#### Bedrijfsgezondheidsplan (BGP) en [Bedrijfsbehandelplan \(BBP\)](#)

Het bedrijfsbehandelplan is een bedrijfsdocument van de veehouder met een overzicht van de vaakst voorkomende ziekten en aandoeningen, met daarbij de door de veehouder te gebruiken diergeneesmiddelen, waaronder antimicrobiële middelen. Veehouder en begeleidend dierenarts vullen gezamenlijk het bedrijfsbehandelplan in en evalueren dit elk jaar. Het bedrijfsbehandelplan en het bedrijfsgezondheidsplan zijn vanaf 1 januari 2012 verplicht in de meeste sectoren van voedselproducerende landbouwhuisdieren. Dit is vastgelegd in verordeningen van de Productschappen. Vanaf 2015 worden deze verordeningen vanwege het opheffen van de Productschappen opgenomen in wetgeving ([Noot 23](#): bedrijfsgezondheidsplan en bedrijfsbehandelplan). Uitgangspunt is steeds een vaste relatie tussen veehouder en dierenarts, de zogenaamde één-op-één relatie.

Deze één-op-één relatie is opgenomen in private kwaliteitssystemen en vanaf 1 maart 2014 ook wettelijk vastgelegd als voorwaarde voor veehouders om zelf antimicrobiële middelen toe te kunnen dienen ([Bijlage 9, Regeling diergeneesmiddelen](#)). Vanaf 1 maart 2014 zijn alle antimicrobiële middelen UDD-gekanaliseerd en kunnen ze - in beginsel - alleen door de dierenarts worden toegediend. Een veehouder kan mits hij aan strikte voorwaarden voldoet, zelf de beschikking hebben over antimicrobiële middelen en deze ook zelf toedienen. Deze voorwaarden omvatten onder andere een één-op-één relatie, de aanwezigheid van een bedrijfsgezondheidsplan en -behandelplan en een vaste bezoekfrequentie.

Voor een bedrijfsbehandelplan dat recht doet aan de moderne eisen van verantwoord en verstandig gebruik van diergeneesmiddelen gelden de volgende uitgangspunten en criteria:

- gebruik van de meest recente versies van de diersoortspecifieke [formularia](#);
- in beginsel alleen vermelding van eerste keuze antimicrobiële middelen. Binnen de wettelijke voorwaarden van de UDD-maatregel mag de veehouder een beperkte hoeveelheid eerste keuze middelen voorradig hebben om individuele dieren te behandelen volgens het bedrijfsbehandelplan ([Bijlage 9, Regeling diergeneesmiddelen](#));
- vermelden van tweede keuze middelen alléén voor specifieke aandoeningen bij bepaalde diersoorten waarvoor geen eerste keuze middelen werkzaam of beschikbaar zijn en die in UDD-maatregel zijn aangewezen voor behandeling van individuele dieren ([Bijlage 9, Regeling diergeneesmiddelen](#)).

#### Bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling

Het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling zijn bedoeld om kennis te leveren over de verwekker en zo mogelijk de gevoeligheid van de verwekker voor antimicrobiële middelen. Er is hierbij volgens de richtlijn werkgroep onderscheid nodig tussen een incidentele, structurele en recidiverende bacteriële infectie.

- Incidentele bacteriële infectie: éénmalige bacteriële infectie (ziekte).

- Recidiverende bacteriële infectie: terugkerende bacteriële infectie in hetzelfde dier of in hetzelfde koppel.
- Structurele bacteriële infectie: terugkerende bacteriële infectie in opeenvolgende koppels.

Situaties waarin bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling worden verricht

- **Aanbevelenswaardig** - in verband met dossieropbouw - bij een incidentele bacteriële infectie en:
  - bij het voorschrijven van eerste keuze antimicrobiële middelen;
  - bij het voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen
    - bij een individueel dier,
    - bij een koppelbehandeling, wanneer er geen eerste keuze middel in het formularium vermeld staat.
- **Noodzakelijk**: voor onderbouwing van het voorschrijven van tweede keuze middelen bij
  - een incidentele bacteriële infectie bij een koppelbehandeling voor een infectie waarvoor het formularium wel een eerste keuze middel aangeeft;
  - een recidiverende of structurele bacteriële infectie bij een individueel dier of een koppel.
- **Wettelijk verplicht**: voor het voorschrijven van derde keuze antimicrobiële middelen ([Noot 17: Voorschrijven derde keuze middelen](#)).

Uitvoering en interpretatie van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling

Deze richtlijn gaat niet gedetailleerd in op de vraag welke dieren bij koppels bemonsterd moeten worden en welke materialen verzameld moeten worden voor de diverse aandoeningen, zowel bij individuele dieren als bij koppels. Evenmin behandelt deze richtlijn de details van het correct uitvoeren van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepalingen.

Voor identificatie van een bacteriële ziekteverwekker en de bijbehorende gevoeligheidsbepaling zijn volgens de richtlijnwerkgroep de volgende aspecten van belang ([Noot 24: Gevoeligheidsbepaling](#)).

- De dierenarts is primair verantwoordelijk voor een correcte monsternamen en interpretatie van een bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.
- De wijze van uitvoering van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling en de keuze voor degene die de bepaling uitvoert, wordt aan het oordeel van de dierenarts overgelaten.
- De bemonstering dient materiaal op te leveren met de grootste kans op het aantonen van de verwekker en zo min mogelijk contaminanten.
- Bij de interpretatie van de uitslag van bacteriologisch onderzoek dient in ogenschouw te worden genomen dat in bepaalde monsters, naast eventuele ziekteverwekkers, ook normale microflora aanwezig kan zijn. Kennis van de normale microflora en de mogelijke pathogenen is dan ook nodig bij de interpretatie van de uitslag (eventueel overleg met een veterinaire microbioloog). Als er een menginfectie gevonden wordt, is de interpretatie afhankelijk van de plek en manier van monsternamen.
- De verschillen van *in vitro* en *in vivo* werkzaamheid van een antimicrobieel middel zijn niet geheel van tevoren te voorspellen. Er kunnen andere redenen zijn waarom antimicrobiële middelen niet werken. Denk aan: het verkeerde organisme als oorzakelijk agens aanwijzen,

verkeerde dosering, het middel komt niet ter plaatse, en zo voort. Zie hiervoor het onderdeel 'evaluatie van de ingezette behandeling'.

- Dierenartsenpraktijken/laboratoria die bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepalingen uitvoeren, dienen een gestandaardiseerde methode te gebruiken en periodiek kwaliteitscontroles uit te voeren (bijvoorbeeld ATCC (American type culture collection) stammen te testen (met een bekende gevoeligheid), en/of deel te nemen aan rondzendprocedures).
- Een gevoeligheidsbepaling dient in ieder geval alle werkzame stoffen te bevatten die in het diersoortspecifieke formularium staan voor de betreffende indicatie.

#### Situaties waarin bacteriologisch onderzoek en/of gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is

Wanneer het volgens de dierenarts praktisch niet haalbaar is om diagnostisch materiaal te verkrijgen voor bacteriologisch onderzoek en/of de gevoeligheidsbepaling mag hij tweede- of derde keuze middelen voorschrijven indien hij dit noodzakelijk acht. Hij moet deze beslissing echter kunnen verantwoorden en deze verantwoording schriftelijk vastleggen.

Een aantal praktische voorbeelden waarin het bovenstaande volgens de richtlijnwerkgroep het geval kan zijn:

- de oorzakelijke bacterie is niet of nauwelijks te kweken, zoals *Ornithobacterium rhinotracheale*, *Lawsonia intracellularis*, *Chlamydia* spp.. Soms zijn er alternatieve testen mogelijk om de waarschijnlijkheidsdiagnose te bevestigen (bijvoorbeeld (polymerase chain reaction, serologie), maar levert dit onderzoek geen gevoeligheidsbepaling op;
- van sommige bacteriën is het niet mogelijk een gevoeligheidsbepaling van de kiem uit te voeren (bijvoorbeeld *Mycoplasma* spp. en *Lawsonia* spp.). Vaak is het mogelijk om op basis van het formularium, literatuurgegevens en/of empirie tot een keuze voor antimicrobiële middelen te komen;
- Het afnemen van het monster is te belastend voor het dier (welzijnsaspect);
- De kans op een menginfectie is heel groot waardoor interpretatie van de uitslag niet goed mogelijk is.

#### Gezondheidshistorie van dier dan wel bedrijf en geldigheidsduur van de gegevens

Volgens de formularia van de KNMvD is inzicht in de gezondheidshistorie van een dier dan wel een bedrijf vereist. "Voor het inzetten van een tweede keuze antibioticum dient de noodzaak voor deze keuze nader onderbouwd te worden op basis van bijvoorbeeld opgebouwde gezondheidshistorie van dier dan wel bedrijf."

De definitie van 'gezondheidshistorie van dier dan wel bedrijf' luidt volgens de richtlijnwerkgroep: inzicht in de aanwezigheid van bepaalde ziektebeelden, inclusief verwekkers en bijbehorende gevoeligheden voor antimicrobiële middelen (indien van toepassing) bij individueel of in koppels gehouden dieren op basis van in het recente verleden verrichte klinische diagnostiek en/of bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling.

De gezondheidshistorie dient vastgelegd te zijn in het patiënt- of bedrijfsdossier.

Voor een relevante gezondheidshistorie, nodig om de keuze voor een antimicrobieel middel mee te onderbouwen, dienen volgens de richtlijnwerkgroep de volgende gegevens beschikbaar te zijn:

- informatie uit de algemene klinische diagnostiek: anamnese, algemene indruk, algemeen onderzoek, monitoring en evaluatie. Monitoringsgegevens zijn van toepassing bij in koppels gehouden dieren, zoals productie(ken)getallen en slachterijgegevens;
- informatie uit aanvullend laboratoriumonderzoek: de betreffende laboratoriumuitslagen van nader onderzoek (bloedonderzoek, mestonderzoek, sectie etc.) met duidelijke vermelding van de diersoort, de diercategorie, de aangetoonde ziekteverwekkers en, bij bacteriën, het gevoeligheidspatroon tegen antimicrobiële middelen;
- informatie over de herkomst van de dieren: gezondheidsstatus, uitgevoerde behandelingen en/of vaccinaties op en informatie over het bedrijf/de houder van herkomst;
- informatie over het effect van een ingezette behandeling (met antimicrobiële middelen) bij een bepaalde ziekteverwekker in het (recente) verleden, waarbij minimaal vermeld is wanneer welke dieren op basis van welke waarschijnlijkheidsdiagnose behandeld zijn volgens een bepaald behandelingschema (antimicrobieel middel, toedieningsroute, doseringsinterval, dosering, behandelduur). Zie voor een toelichting over het evalueren van een voorgeschreven behandeling het onderdeel '*evaluatie van de ingezette behandeling*'.

De geldigheidsduur van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling is beperkt en afhankelijk van de wijze waarop dieren gehouden worden. Aangezien er geen literatuur beschikbaar is die aanwijzingen geeft voor de geldigheidsduur van bacteriologisch onderzoek beveelt de richtlijnwerkgroep de volgende termijnen aan:

- Individueel gehouden dieren: maximaal een half jaar bij het zelfde dier.
- Koppelgewijs gehouden dieren in rondes (onder andere pluimvee, vleeskalveren, vleesvarkens): twee rondes met een maximum van een jaar.
- Koppelgewijs gehouden dieren niet in rondes (onder andere geiten, melkvee, schapen, zeugen): maximaal een half jaar.

De gezondheidshistorie van een dier of bedrijf laat feitelijk de ziektegeschiedenis van een individueel dier of een koppel dieren zien, met daarin de bovengenoemde benodigde informatie. In geval van de betrokkenheid van bacteriën dient ook de informatie over de gevoeligheid voor antimicrobiële middelen beschikbaar te zijn. Dit betekent dat bij een actueel optredend ziekteprobleem de gezondheidshistorie onderbouwing kan leveren voor de mogelijke oorzakelijke kiem (waarschijnlijkheidsdiagnose) én de bijbehorende gevoeligheid (indien het om bacteriën gaat). Een ziektegeschiedenis kan echter ook alleen betrekking hebben op aandoeningen waarvoor antimicrobiële middelen niet van toepassing zijn (bijvoorbeeld virale infecties). Verder kan een gezondheidshistorie gedateerd zijn. In die gevallen is de ziektegeschiedenis niet bruikbaar om informatie over de gevoeligheid tegen antimicrobiële middelen te verkrijgen en dient opnieuw (bacteriologisch) onderzoek ingezet te worden ter onderbouwing van het voorschrijven van een tweede keuze antimicrobieel middel. Onafhankelijk van de aanwezigheid van een gezondheidshistorie is bij een recidiverende bacteriële infectie vóór het voorschrijven van antimicrobiële middelen nader onderzoek naar de oorzaak van de klachten en (indien relevant) een bijbehorende gevoeligheidsbepaling nodig.



## Evaluatie van de ingezette behandeling

De richtlijnwerkgroep beveelt aan om iedere behandeling met antimicrobiële middelen te evalueren. In het kader van de [UDD-maatregel](#) is dat zelfs verplicht. Het voorschrijven van antimicrobiële middelen is immers het resultaat van een (soms complex) proces van diagnostiek, dataverzameling, analyse, input van farmacologische kennis en uiteindelijk de keuze van het in te zetten antimicrobiële middel. Evaluatie van de uitkomst, het resultaat van de inzet van antimicrobiële middelen, is daarom een belangrijk procesonderdeel om te kunnen weten of de inzet het gewenste effect heeft gehad. De dierenarts is primair verantwoordelijk voor deze therapie-evaluatie; de dierenarts instrueert de eigenaar over de evaluatiecriteria of voert de therapie-evaluatie zelf uit. Evaluatie kan het sluitstuk zijn van de inzet van antimicrobiële middelen (bij gebleken succes) of juist leiden tot de keuze van een andere (antimicrobiële) behandeling. Daarnaast is deze informatie een noodzakelijk onderdeel van de opbouw van de gezondheidshistorie van een dier dan wel bedrijf. De uitkomsten van therapie-evaluatie moeten dus altijd vastgelegd worden. Voor landbouwhuisdieren geldt bovendien dat de dierenarts en de veehouder alle behandelingen met antimicrobiële middelen inclusief de therapie-evaluatie tijdens periodieke bedrijfsbezoeken bespreken en vastleggen. De frequentie van deze periodieke bedrijfsbezoeken komt ten minste overeen met de genoemde frequentie in de UDD-maatregel.

De evaluatie van een ingezette behandeling met antimicrobiële middelen omvat volgens de richtlijnwerkgroep ten minste:

- evaluatie van de status van het dier/het koppel:
  - mate van klinische verbetering: moment van optreden van verbetering en het verloop van de klinische verschijnselen (bijvoorbeeld verlaging koorts, herstel drinkwateropname, herstel voeropname, herstel levendigheid/activiteit, minder uitval);
  - is er recidief opgetreden? Zo ja, bij een individu of in het koppel?
  - hebben zich tijdens de koppelbehandeling nieuwe, individuele ziektegevallen voorgedaan?
- evaluatie van de waarschijnlijkheidsdiagnose.
- evaluatie van de gekozen antimicrobiële middelen. Daarbij zijn de volgende elementen van belang:
  - correcte keuze van het antimicrobiële middel?
  - correcte dosering (inschatting lichaamsgewicht, toedieningsinterval en toedieningsduur)?
  - correcte toediening (bijvoorbeeld controle drinkwatersystemen, voer- en drinkwateropname, dosering, diergewicht, therapietrouw)?
  - aanwezigheid van factoren die de biologische beschikbaarheid beïnvloeden.
- evaluatie van de aanvullende maatregelen waarvan de therapie met antimicrobiële middelen deel uitmaakt: onder andere therapie met niet-antimicrobiële middelen, maatregelen met betrekking tot de voeding en verzorging, huisvesting, klimaat en management van het dier/de dieren. Als de aanvullende maatregelen onvoldoende uitgevoerd zijn kan het zijn dat een correct gekozen therapie met een antimicrobieel middel ten onrechte geëvalueerd wordt als incorrecte keuze (maskerende factoren worden zoveel mogelijk uitgeschakeld).

Is aan alle bovengenoemde punten van therapie-evaluatie voldaan (Noot 25: [Therapie-evaluatie](#)) en is de conclusie dat de behandeling vermoedelijk niet gewerkt heeft en/of dat er vermoedelijke ernstige bijwerkingen, onverwachte bijwerking of vermoedelijk bijwerking bij de mens zijn opgetreden, dan dient de dierenarts deze onverwijld doch uiterlijk binnen 15 dagen na vaststellen te melden bij de vergunning houder/ distributeur van het diergeneesmiddel en/of bij het Bureau Diergeneesmiddelen, zie (Noot 11: [Melden bijwerkingen](#)).

Om de drempel voor therapie-evaluatie bij de dierhouder te verlagen, zou het met name in de intensieve dierhouderij van belang kunnen zijn om:

- een kort therapie-evaluatie protocol op te stellen en door de dierhouder in te laten vullen,
- het ingevulde therapie-evaluatie protocol kort te sluiten met de bedrijfseigen dierenarts (bijvoorbeeld de dierenarts waarmee de veehouder een 1-op-1 overeenkomst heeft).

Het ingevulde therapie-evaluatie protocol dient zowel door de dierhouder als de dierenarts als onderdeel van het bedrijfsdossier bewaard te worden. Binnen de [UDD-maatregel](#) is dit verplicht.

Bij een koppelbehandeling met tweede- (of derde-)keuze antimicrobiële middelen dient de bedrijfseigen dierenarts, of diens vervanger, altijd uiterlijk op de 3<sup>e</sup> werkdag volgend op de laatste behandeldag, de therapie-evaluatie op het betreffende bedrijf uit te voeren. Dit hoeft niet middels een fysiek bezoek maar kan ook via een telefonisch consult.

## Totstandkoming

### Richtlijncommissie

- Drs. E. Bokkers
- Mw. drs. L. van Gaalen
- Mw. drs. F. de Groot
- Drs. J. van Herten, MA
- Drs. S. Kazemier
- Dr. R. van Nieuwstadt

### Werkgroep richtlijn Toepassen van antimicrobiële middelen

- Mw. Drs. L.M. van Beijnum  
Practicus rundvee
  - Dierenartsenpraktijk Doetinchem-Zeddam
  - Tier & Arzt GmbH, Emmerich  
(*aandachtveld: geneeskunde herkauwers*)
- Mw. Dr. E.M. Broens  
Veterinair microbioloog
  - Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, departement Infectieziekten en Immunologie, afdeling Klinische Infectiologie – Veterinair Microbiologisch Diagnostisch Centrum (VMDC)  
(*aandachtveld: veterinaire microbiologie*)
- Mw. Dr. A.J. van Hout – Van Dijk  
Varkensdierenarts bij de sector varken
  - Gezondheidsdienst voor Dieren  
(*aandachtveld: geneeskunde varkens*)
- Drs. A.T. Meerkerk  
Practicus vleeskalveren
  - Vallei en Wetering Dierenartsen  
(*aandachtveld: geneeskunde vleeskalveren*)
- Mw. Dr. L. Schipper, Dipl. ECVPT  
Practicus gezelschapsdieren
  - Gezelschapsdierenpraktijk, Amersfoort.
 Universitair docent Veterinaire Farmacologie
  - Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, departement Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), divisie toxicologie, afdeling Veterinaire Farmacologie, Farmacotherapie en Toxicologie.  
(*aandachtveld: veterinaire farmacologie en geneeskunde gezelschapsdieren*)
- Dr. J.C. Vendrig, Dipl. ECVPT  
Practicus paard
  - Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, departement Gezondheidszorg Paard, Ambulante Kliniek voor Paarden.
 Universitair docent Veterinaire Farmacologie

- Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, departement Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), divisie toxicologie, afdeling Veterinaire Farmacologie, Farmacotherapie en Toxicologie.  
(*aandachtsveld: veterinaire farmacologie en geneeskunde paarden*)
- Drs. P.J.M. Wijnen, voorzitter richtlijnwerkgroep  
Practicus pluimvee
  - Pluimveepraktijk de Achterhoek, Ruurlo  
(*aandachtsveld: geneeskunde pluimvee*)

Alle werkgroepleden hebben de verklaring belangenverstremgeling ingevuld en getekend. Op basis van deze gegevens werd geen belemmering voor deelname aan deze richtlijnwerkgroep geconstateerd. Alle werkgroepleden hebben onvoorwaardelijk inspraak gehad bij de behandeling en besluitvorming van de verschillende richtlijnonderdelen.

Omdat de richtlijnwerkgroep in deze richtlijn een aantal aanbevelingen doet die afwijken van het wettelijk kader, is er bij de totstandkoming van de richtlijn overleg gevoerd met het ministerie van Economische Zaken over de rechtsgeldigheid van de aanbevelingen. Met het ministerie van Economische Zaken is overeengekomen dat de richtlijn inclusief de aanbevelingen wordt gezien als een gids voor goede veterinaire praktijk die als publiek en privaat toetsingskader kan dienen.

#### Betrokken beleidsmedewerker KNMvD

- Dr. T. Boerboom (tot 1 juni 2013)
- Mw. Drs. M. Schlepers, MSc (tot 1 oktober 2013)
- Drs. M. Schouten (tot 1 oktober 2013)
- Mw. Drs. J. Velthuisen (tot 1 augustus 2013)
- Drs. J. van Herten, MA
- Mw. Drs. L.E. van Gaalen

#### Input feedback

Het concept I van de richtlijn is ter feedback voorgelegd aan een aantal practici die at random zijn geselecteerd uit het ledenbestand van de KNMvD. Er zijn in eerste instantie 60 en later nog een 25 practici benaderd. Uiteindelijk hebben 29 practici aangegeven feedback te willen leveren waarvan er 19 dat ook daadwerkelijk gedaan hebben

Tevens is de richtlijn voorgelegd aan een aantal deskundigen en stakeholders:

- Inhoudsdeskundigen:
  - Prof. Dr. J.A. Wagenaar
  - Mw. Dr. M.B. Melchior
- Ministerie van Economische Zaken
- Richtlijncommissie
- WVAB (Werkgroep Veterinair Antibiotica Beleid)
- FIDIN

Start werkgroep	30 juli 2012
Oplevering concept I	14 januari 2013
Oplevering concept II	14 mei 2013
Eerste bespreking autorisatiecommissie	25 november 2013
Goedkeuring versie 1.0 door autorisatiecommissie	27 januari 2014

### Zoekstrategie

Over het onderwerp “*toepassen van antimicrobiële middelen*” in de diergeneeskunde is weinig concrete wetenschappelijk literatuur gevonden. Er is gezocht naar alle beschikbare literatuur en niet in een afgebakende periode van verschijnen. Het zoeken naar literatuur heeft plaatsgevonden in de periode mei 2012 tot mei 2013.

Het wettelijk kader, de WVAB richtlijn en het Gezondheidsraadrapport vormen de belangrijkste basis voor deze richtlijn. Er is literatuur is gezocht via het zoekstelsel PubMed en in handboeken. Er is gezocht naar veterinaire alsmede humane publicaties bij de onderwerpen pulstherapie en lengte van de antibioticum kuur, om zo de scope zo breed mogelijk te maken en eventuele tendensen te kunnen vinden.

Zoektermen waren onder meer:

- Antibiotics, antimicrobials, bacteria, bacterial resistance, antimicrobial sensitivity, prudent use antibiotics, bacterial culture, efficacy, MIC, dose, dosing, dose regimens, veterinary, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose dependent, concentration dependent, pulse therapy, intermittent therapy, continuous versus intermittent therapy, antimicrobial dosing concepts, optimization antimicrobial treatment in combinatie met de volgende zoektermen: a: human, veterinary, pig, calve, horse, dog, cat, cattle, small animals, companion animals, equine, ruminants, poultry en b: meta analysis, randomized clinical trial.

### Selectie van literatuur en methode om tot aanbevelingen te komen

Daar waar mogelijk zijn de aanbevelingen onderbouwd met wetenschappelijke literatuur. De referenties die gebruikt zijn, zijn opgenomen in het notenapparaat. Daar waar geen of onvoldoende evidence beschikbaar was, moeten de aanbevelingen gezien worden als een expert opinion van de richtlijnwerkgroep op basis van consensus.

Over het onderwerp ‘de lengte van de kuur’ is er een meta-analyse uit de humane geneeskunde gevonden en gebruikt. Extrapolatie van de resultaten naar de diergeneeskunde is niet mogelijk. De lengte van de kuur is o.a. sterk afhankelijk van de aard van het agens, de locatie van de infectie in patiënt, de algemene gezondheidstoestand, het gekozen antimicrobiële middel en of er sprake is van een acute of chronische infectie). Wel is deze publicatie gebruikt om nuancering aan te geven t.o.v. zwart-wit denken vaste therapieduur en om richting aan te geven in mogelijke toekomstige therapie.

Voor doseringsstrategieën zijn algemene overwegingen weergegeven, betreffende het gebruik van antimicrobiële middelen in het algemeen (tevens diersoortoverschrijdend). Voor deze overkoepelende overwegingen is in de regel ook geen directe literatuur verwijzing mogelijk. Een

meer evidence based argumentatie voor doseringsstrategieën kan wel gegeven worden voor een bepaald middel bij specifieke indicatie in een specifieke diersoort (zie uitwerking in de formularia).

De gevonden literatuur is beoordeeld op geschiktheid voor onderbouwing van onderwerpen in deze richtlijn. Redenen tot niet gebruik van de publicaties waren zoal: de inhoud is niet passend bij de vraagstelling (artikelen in veehouderij (m.n. varkens) gaan vaak over profylactisch en metafylactische toepassing of als groeibevordering (verboden in EU)), artikelen (uit VS) gaan over toepassing van niet in Nederland verkrijgbare antimicrobiële middelen, te korte follow-up (pulstherapie), meerdere variabelen speelden een rol zodat er geen duidelijke conclusies waren te trekken.

Aanbeveling van bijv. de therapiestrategie 'pulstherapie' in de veehouderij is om deze reden verworpen. In de gezelschapsdieren bleek in de (schaarse) literatuur dat de voordelen niet zouden opwegen tegen de nadelen. Daarbij komt dat in de humane geneeskunde bleek dat er geen consensus over pulstherapie bestond. De patiëntengroepen die waren onderzocht waren zeer uiteenlopend en er waren ook grote verschillen in de intervallen bij de pulstherapie. De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in deze richtlijn.

Het wettelijk kader woog zwaar mee in het tot stand komen van de aanbevelingen in deze richtlijn. De belangrijkste discussiepunten hadden betrekking op:

- Het verschil in therapievormen in relatie tot het wettelijk kader
- De verantwoording van de keuze van het antimicrobiële middel
- Noodzaak en mate van differentiatie van algemeen diersoortoverschrijdende regels omdat de diergeneeskunde zeer divers is (koppelsgewijs gehouden dieren soms zonder mogelijkheid tot individuele behandeling versus individuele behandeling van een enkel dier)
- Betaalbaarheid (dierhouder/ Nederlandse economie, diereigenaar)
- De voorwaarden aan een behandeling van in koppels gehouden dieren met antimicrobiële middelen
- Het al dan niet doen van een bacteriologisch onderzoek + gevoeligheidsbepaling
- De praktische uitvoerbaarheid van therapie-evaluatie bij diverse diersoorten
- Dierenwelzijn in relatie tot volksgezondheid.

#### Geldigheidsduur van deze richtlijn

Deze richtlijn zal net als andere KNMvD-Richtlijnen regelmatig geactualiseerd worden. De knelpunten bij de implementatie in de praktijk zullen nieuwe informatie opleveren. Daarnaast is de organisatie van de dierenartsenpraktijk en van de diergezondheidszorg als geheel voortdurend in beweging. Tenslotte kunnen inzichten in de automatisering snel veranderen. Hierdoor zal het noodzakelijk zijn deze richtlijn binnen enkele jaren door te lichten en eventueel bij te stellen, of zoveel eerder als dat door veranderingen in het wettelijk kader vereist is.

Voor vragen over richtlijnen:  
[richtlijnen@knmvd.nl](mailto:richtlijnen@knmvd.nl)

## Noten

### **Noot 1: Inleiding rapport Gezondheidsraad**

Resistentie tegen antimicrobiële middelen in de humane geneeskunde neemt toe. Voor de toenemende incidentie van MRSA (methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*) en bacteriën die ESBL's (extended-spectrum bèta-lactamases) produceren, wordt een mogelijk oorzakelijk verband met het gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij niet uitgesloten. Het gaat daarbij mogelijk niet alleen om landbouwhuisdieren, maar ook om gezelschapsdieren en paarden. Middelen die zowel humaan als veterinair worden toegepast, zoals derde en vierde generatie cefalosporinen en fluoroquinolonen, worden humaan steeds belangrijker als 'last resort' therapieën. Zowel binnen als buiten Nederland krijgt deze problematiek veel (politieke) aandacht. Een aantal maatregelen is nodig om enerzijds het veterinaire gebruik van antimicrobiële middelen te reduceren en anderzijds dringend gewenste of noodzakelijke toepassing van antimicrobiële middelen te verantwoorden. Om deze redenen is de afgelopen jaren ingezet op het transparant maken van de stromen van antimicrobiële middelen binnen de diergeneeskundige zorg. Daarnaast zijn de formulieren met daarin voorschriften voor de keuze van antimicrobiële middelen aangescherpt met als doel het bevorderen van een verantwoorde en doelmatige keuze van antimicrobiële middelen. Hierbij waren de adviezen van de Gezondheidsraad, zoals verwoord in het rapport "*Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*" leidend. Het terughoudend en juist voorschrijven van antimicrobiële middelen bij bepaalde specifieke ziektebeelden wordt vastgelegd in richtlijnen, opgesteld door de beroepsgroep zelf.

Het is belangrijk om de resistentieproblematiek in het juiste perspectief te zien. De problematiek van de antimicrobiële resistentie is zeer complex en overschrijdt de landsgrenzen. Met behulp van moderne laboratoriumtechnieken zijn er aanwijzingen gevonden dat de verspreiding van resistente humane bacteriestammen vooral binnen de humane geneeskunde plaatvindt. Daarom zijn in internationaal opzicht maatregelen in de humane geneeskunde nodig zoals bijvoorbeeld het inperken van het vrij verkrijgbaar zijn van antimicrobiële middelen, het in bepaalde gevallen verplicht stellen van kiemisolatie en gevoeligheidsbepalingen en hygiëne maatregelen in met name ziekenhuizen. Dat neemt niet weg dat ook de diergeneeskunde haar verantwoordelijkheid dient te nemen en moet laten zien dat dierenartsen op een verantwoorde manier met antimicrobiële middelen omgaan. Het ingezette beleid heeft inmiddels tot resultaten geleid. Het gebruik van antimicrobiële middelen in de veehouderij is de laatste jaren sterk gedaald. Door een vermindering van de toepassing van antimicrobiële middelen in de pluimveesector is ook het resistentiepercentage gedaald. Dit is goed nieuws voor de diergeneeskunde (en mogelijk indirect ook voor de humane geneeskunde).

Binnen de EU is er vrij verkeer van mensen, dieren, en producten van dierlijke oorsprong. Antimicrobiële resistentie houdt niet op bij landsgrenzen. Om echt iets te kunnen verbeteren pleit de richtlijnwerkgroep dan ook met name voor maatregelen op EU niveau en niet alleen in Nederland of enkele lidstaten.

## Noot 2: Referenties inleiding

Voor het schrijven van de inleiding heeft de richtlijnwerkgroep onder andere gebruik gemaakt van de volgende literatuur:

(Brown 2002)

(Edwards, Gould 2012)

(Ewers, Bethe et al. 2012)

(Wu, Day, et al. 2013)

(Kuijper, Van Dissel 2010)

(Mathew, Arnett et al. 2003)

(Mevius, Hellebrekers 2010)

(Monnet, Sprenger 2012)

(Pardon, Catry et al. 2012)

(Rafailidis, Pitsounis et al. 2009)

(Schwarz, Kehrenberg et al. 2001)

(Ungemach, Müller-Bahrtdt et al. 2006)

*(Smal-, versus breedspectrum antibiotica en eerste, tweede en derde keuze op basis van Gezondheidsraad-advies. 2012)*

*(Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net). 2011)*

*(2002/77/EC. 2001)*

*(Second report from the commission to the council on the basis of member states' reports on the implementation of the council recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. 2010)*

*(Bundestieraerztekammer, Antibiotika Leitlinien, 2010,*

<http://www.bundestieraerztekammer.de/downloads/btk/antibiotika/Antibiotika-Leitlinien.pdf.>)

## Noot 3: Knelpunten

De richtlijncommissie heeft de volgende vragen/knelpunten aan de richtlijnwerkgroep *Toepassen van antimicrobiële middelen* voorgelegd ter beantwoording:

### A. Keuze van antimicrobiële middelen

1. Wanneer is de keuze voor antimicrobiële middelen geëigend?
2. Hoe om te gaan met formularia (eerste, tweede en derde keuze middelen)?
3. Onder welke voorwaarden mag gestart worden met een tweede keuze middel voordat de uitslagen van aanvullend onderzoek beschikbaar zijn?
4. Welke criteria zijn van belang voor de keuze van specifieke antimicrobiële middelen bij het opstellen van een bedrijfsbehandelplan?
5. Hoe om te gaan met combinatiepreparaten?

### B. Gezondheidshistorie van een dier dan wel bedrijf

1. Wat is de definitie?
2. Welke gegevens dienen beschikbaar te zijn?



3. Wat is de maximale levensduur van deze data?
  4. Hoe worden deze vertaald naar de actuele situatie?
- C. Koppelbehandeling
1. Wat is de definitie van een koppelbehandeling?
  2. Onder welke voorwaarden is (per diersoort) koppelbehandeling mogelijk?
  3. Wat zijn aanbevelingen voor individuele behandeling of (deel)koppelbehandeling?
- D. Preventief behandelen (profylaxe, metafylaxe)
1. Wat is de definitie?
  2. Onder welke voorwaarden is preventief behandelen gerechtvaardigd?
- E. Acute situaties en het voorschrijven van antimicrobiële middelen
1. Wanneer is er sprake van een acute (bijvoorbeeld levensbedreigende) situatie?
  2. Hoe gaat men hier mee om wat betreft het voorschrijven van antimicrobiële middelen/geen tijd om aanvullend onderzoek af te wachten?
- F. Aanvullende onderzoeken
1. Welke aanvullende onderzoeken, bijvoorbeeld bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling, zijn nodig en op welke momenten? Hoe vaak en hoeveel?
  2. Op welke wijze moeten deze aanvullende onderzoeken uitgevoerd en geïnterpreteerd worden? Hoe ga je om met verschillen van *in vitro* en *in vivo* gevoeligheid voor het antimicrobieel middel? Hoe ga je om met menginfecties?
  3. Aan welke kwaliteit(systematiek) dienen deze onderzoeken en -methoden te voldoen?
  4. Hoe te handelen indien aanvullend onderzoek niet mogelijk is (monsternamen niet uitvoerbaar, kiemen niet te kweken, gevoeligheidsbepaling niet uitvoerbaar et cetera)?
  5. Wat is de houdbaarheid en waarde van deze onderzoeken?
- G. Op welke wijze kan men een ingezette behandeling het best evalueren
1. Hoe en wanneer bepaal je dat een eerste- (of tweede-)keuzemiddel niet aanslaat? En als een eerste- of tweede keuze middel niet aanslaat, mag je deze ervaring dan meenemen naar een volgende, vergelijkbare casus? En wat is dan de geldigheidsduur van deze ervaring?
  2. Welke scenario's moet men overwegen? Hoe ga je bijvoorbeeld om met een eerste keuze middel waarvan uit ervaring bekend is dat het geen of een matige werking heeft?
  3. Hoe over te schakelen naar een ander middel indien de eerste keuze niet werkt? Wat zijn dan de criteria en de grenswaarden? Is hiervoor altijd een fysieke interventie van een dierenarts nodig?
  4. Hoe ga je om met een diagnose waarvoor geen eerste keuze middel (of zelfs geen tweede keuze middel) is geregistreerd?
  5. Hoe ga je om met een middel dat *in vitro* gevoelig is maar *in vivo* niet?
- H. Toedieningswijze antimicrobiële middelen
1. Welke praktische handvatten kunnen worden opgesteld voor de bevordering van een juiste en verantwoorde toediening van antimicrobiële middelen?
  2. Hoe om te gaan met koppelbehandelingen via voer of drinkwater, waarbij elk dier een verschillende dosis binnenkrijgt (en de zieke dieren waarschijnlijk het minst)?

3. Welke stoffen of managementaspecten interfereren met een juiste toediening van antimicrobiële middelen (samenstelling drinkwater, andere toevoeging en dergelijke) en welke stoffen of managementaspecten bevorderen juist een juiste toediening van antimicrobiële middelen?
- I. Dosis en behandelduur
    1. Moet je je altijd houden aan de aangegeven dosis, diersoort en behandelduur op de bijsluiter?
    2. Zijn er mogelijkheden om af te wijken van de aangegeven dosis en behandelduur? Welke consequenties heeft dit voor wachttijden en residuen?
    3. Welke criteria kunnen worden gehanteerd voor het voortzetten dan wel beëindigen van een kuur met antimicrobiële middelen?
    4. Hoe houdbaar is het criterium om een kuur met antimicrobiële middelen helemaal af te maken?
    5. Humaan worden regelmatig pulstherapieën toegepast; bestaan hiervoor mogelijkheden binnen de diergeneeskunde en draagt dit potentieel bij aan een verantwoordere omgang met antimicrobiële middelen?
  - J. Cascaderegeling:
    1. Wanneer mag de dierenarts overgaan op de cascaderegeling?

#### Noot 4: Profylactische behandeling

Profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen kan in specifieke situaties bij individuele dieren geïndiceerd zijn. Deze gevallen worden beschreven in [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#). De literatuur maakt daarnaast melding van profylactisch gebruik als koppeltherapie bij koppels dieren die 'at (high) risk' zijn maar zonder klinisch zieke dieren. Dit betreft veelal koppels jonge dieren, die een risicovol moment doormaken, zoals spenen, mengen en/of transport. Door deze risicovolle momenten kan immunologisch en microbiologisch een instabiele situatie ontstaan. Dergelijk gebruik van antimicrobiële middelen acht de richtlijnwerkgroep niet verantwoord en is ook niet toegestaan. Preventieve maatregelen dienen zich in dit soort omstandigheden te richten op organisatie, transport, management, huisvesting, verzorging, voeding, klimaat en preventieve diergeneeskunde.

(Aarestrup 2005)

(Callens, Persoons et al. 2012)

(Giguère, Prescott et al. 2006)

(Mevius, Hellebrekers 2010)

(Schwarz, Chaslus-Dancla 2001)

#### Noot 5: Referenties metafylactische behandeling

In verschillende referenties is wordt de term metafylactische behandeling anders gedeut. Soms heeft de term meer een curatieve connotatie maar soms ligt de nadruk meer op het profylactisch aspect van de behandeling. De richtlijnwerkgroep geeft er de voorkeur aan de term metafylactische behandeling te vervangen door de term (curatieve) koppelbehandeling.

(Aarestrup 2005)

(Callens, Persoons et al. 2012)

(Giguère, Prescott et al. 2006)

### Noot 6: Combinatietherapie

Onnodige toepassing van antimicrobiële middelen kan resistentieontwikkeling in de hand werken en bovendien tot bijwerkingen leiden. Derhalve is de richtlijnwerkgroep van mening dat combinatietherapie zo veel mogelijk vermeden dient te worden. Wel zijn er situaties denkbaar waar een combinatietherapie geïndiceerd is (zie hoofdtekst).

De richtlijnwerkgroep benadrukt dat het combineren van bacteriostatische middelen met bèta-lactam antibiotica (dit zijn o.a. penicillines en cefalosporines) in principe niet geïndiceerd is. Bèta-lactam antibiotica (ook wel 'degeneratief bacteriocide' middelen genoemd) zijn alleen werkzaam tegen delende bacteriën en bacteriostatische middelen remmen de celdeling van bacteriën. Derhalve zal het combineren van deze groepen leiden tot een verminderde werkzaamheid van de bèta-lactam antibiotica.

### Noot 7: Referenties pulstherapie

Er is literatuur gezocht voor onderbouwing van de pulstherapie. In de gevonden onderzoeken was echter sprake van een te korte follow-up zodat er geen duidelijke conclusies waren te trekken.

De aanbeveling voor de pulstherapie in de veehouderij is om deze reden verworpen. Bij gezelschapsdieren bleek uit de (schaarse) literatuur dat de voordelen niet zouden opwegen tegen de nadelen. Daarbij komt dat in de humane geneeskunde bleek dat er geen consensus over pulstherapie bestond. De patiëntengroepen die waren onderzocht waren zeer uiteenlopend en er waren ook grote verschillen in de intervallen van de pulstherapieën.

(Chytra, Stepan et al. 2012)

(Lo, Van Devanter et al. 2011)

(Mathew, Jackson et al. 2002)

(Mathew, Arnett et al. 2003)

(Prescott 2001)

(Walter, Holck et al. 2000)

### Noot 8: Cascaderegeling

*Besluit van 16 april 2014, houdende regels met betrekking tot diergeneeskundigen (Besluit diergeneeskundigen)*

Artikel 5.1. Cascade voor dieren die niet voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd

1. Een dierenarts kan bij wijze van uitzondering in afwijking van de vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel, bedoeld in artikel 2.19, eerste lid, van de wet bij dieren waarvoor de dierenarts de verantwoording heeft en die niet voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, voor een aandoening waarvoor in Nederland geen diergeneesmiddel in de handel is gebracht, een dier behandelen met een diergeneesmiddel:

- a. waarvoor een vergunning als bedoeld in artikel 2.1 is verstrekt voor toepassing bij andere diersoorten of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort,
  - b. waarvoor een handelsvergunning als bedoeld in artikel 40, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet is verleend,
  - c. waarvoor overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG in een andere EER-lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel voor toepassing bij dezelfde diersoort of een andere diersoort voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening is verleend, of
  - d. dat ex tempore is bereid.
2. Een diergeneesmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdeel b of onderdeel c, kan slechts worden toegepast indien een diergeneesmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdeel a, niet toepasbaar of beschikbaar is.
  3. Een bereiding ex tempore als bedoeld in het eerste lid, onderdeel d, kan slechts worden toegepast, indien een diergeneesmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdeel a, onderdeel b, of onderdeel c, niet toepasbaar of beschikbaar is.
  4. In afwijking van het eerste lid kan de dierenarts het diergeneesmiddel onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten toepassen.
  5. Het eerste tot en met vierde lid is slechts van toepassing op paardachtigen indien deze paardachtigen en de producten daarvan niet voor menselijke consumptie bestemd zijn ingevolge een registratie in overeenstemming met bij ministeriële regeling voor de uitvoering van een EU-rechtshandeling voor paardachtigen vastgestelde regels.
  6. Het eerste tot en met vijfde lid zijn van overeenkomstige toepassing op een diervoeder met medicinale werking.

#### Artikel 5.2. Cascade voor dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd

1. Een dierenarts kan bij wijze van uitzondering in afwijking van de vergunning voor het in de handel brengen van een diergeneesmiddel, bedoeld in artikel 2.19, eerste lid, van de wet bij dieren van een bepaald bedrijf waarvoor de dierenarts de verantwoording heeft en die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, voor een aandoening waarvoor in Nederland geen diergeneesmiddel in de handel is gebracht, een dier behandelen met een diergeneesmiddel:
  - a. waarvoor een vergunning als bedoeld in artikel 2.1 is verstrekt voor toepassing bij een andere diersoort of voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort,
  - b. waarvoor een handelsvergunning als bedoeld in artikel 40, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet is verleend,
  - c. waarvoor overeenkomstig Richtlijn 2001/82/EG in een andere EER-lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen voor toepassing bij dezelfde of een andere voor de productie van levensmiddelen bestemde diersoort, voor de betrokken aandoening of voor een andere aandoening is verleend, of
  - d. dat ex tempore is bereid.
2. Een diergeneesmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdeel b of onderdeel c, kan slechts worden toegepast indien een diergeneesmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdeel a, niet toepasbaar of beschikbaar is.

3. Een bereiding ex tempore als bedoeld in het eerste lid, onderdeel d, kan slechts worden toegepast, indien een diergeneesmiddel als bedoeld in het eerste lid, onderdeel a, onderdeel b, of onderdeel c, niet toepasbaar of beschikbaar is.
4. In afwijking van het eerste lid kan de dierenarts het diergeneesmiddel onder zijn verantwoordelijkheid door iemand anders laten toepassen.
5. Bij de toepassing van het eerste lid worden uitsluitend diergeneesmiddelen gebruikt waarvan de farmacologisch werkzame stoffen zijn opgenomen in een krachtens artikel 27, eerste lid, van Verordening (EU) 470/2009 vastgestelde EU-verordening en de dierenarts, indien er geen informatie over de wachtt termijn, bedoeld in artikel 1.1, voor de betrokken diersoort op de verpakking van het diergeneesmiddel of diervoeder met medicinale werking is aangebracht of bij deze verpakking is gevoegd, een passende wachtt termijn vaststelt die niet minder bedraagt dan:
  - a. 7 dagen voor eieren,
  - b. 7 dagen voor melk,
  - c. 28 dagen voor vlees van pluimvee en zoogdieren, met inbegrip van vet en afval, en
  - d. 500 graaddagen voor visvlees.
6. Bij ministeriële regeling worden regels gesteld omtrent een door de dierenarts bij te houden administratie van gegevens over toepassing van diergeneesmiddelen als bedoeld in het eerste lid, waaronder inrichting van de administratie en bewaartermijnen.
7. In afwijking van het vijfde lid kunnen diergeneesmiddelen waarvan de werkzame stof is vermeld op een lijst als bedoeld in artikel 10, derde lid, van richtlijn 2001/82/EG toegepast worden bij paardachtigen indien deze paardachtigen en de producten daarvan voor menselijke consumptie bestemd zijn ingevolge een registratie in overeenstemming met bij ministeriële regeling voor de uitvoering van een EU-rechtshandeling voor paardachtigen vastgestelde regels en de wachtt termijn op ten minste zes maanden wordt bepaald.
8. Het eerste tot en met zevende lid zijn van overeenkomstige toepassing op een diervoeder met medicinale werking.
9. Het eerste tot en met zesde en achtste lid zijn niet van toepassing bij het toepassen van diergeneesmiddelen die substanties met hormonale werking of thyreostatische werking dan wel  $\beta$ -agonisten bevatten als bedoeld in bijlagen II en III bij richtlijn 96/22/EG.

*Regeling van de Staatssecretaris van Economische Zaken van 23 juni 2014, nr. WJZ / 14101632, houdende regels voor diergeneeskundigen (Regeling diergeneeskundigen)*

Artikel 5.2 Administratie cascade bij toepassing bij dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd

1. Een dierenarts houdt bij toepassing van een diergeneesmiddel bij dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd overeenkomstig artikel 8A.2 van het besluit, gedurende vijf jaar in een administratie de volgende gegevens bij:

- a. de datum waarop de dieren werden onderzocht;
- b. naam en adres van de houder van de dieren;
- c. het aantal behandelde dieren;
- d. de diagnose;
- e. de diergeneeskundige motivering voor de toediening van het diergeneesmiddel;

- f. de voorgeschreven diergeneesmiddelen;
- g. de toegediende dosering;
- h. de duur van de behandeling;
- i. de vastgestelde wachtermijn.

2. Het eerste lid is van overeenkomstige toepassing op diervoeders met medicinale werking.

3. De administratie en de bescheiden die verband houden met de aantekeningen in de administratie worden gedurende vijf jaar bewaard.

### Noot 9: Knelpunt cascade

In bepaalde gevallen heeft het volgens de richtlijnwerkgroep, uit oogpunt van verantwoorde toepassing van antimicrobiële middelen, de voorkeur om af te wijken van de cascaderegeling. Daarmee kan volgens de richtlijnwerkgroep onnodig gebruik van tweede- of derde keuze middelen worden voorkomen.

Zo is het beter om bij bepaalde indicaties bij het paard in plaats van het geregistreerde derde keuze middel (Cefquinome) te kiezen voor een niet voor die diersoort of indicatie geregistreerd eerste- of tweede keuze middel (bv. de combinatie penicilline/ gentamicine). Voor specifieke indicaties waarbij de gevoeligheid van de verwekker bekend is kan dit worden vastgelegd in het formularium, zodat de dierenarts niet onnodig een gevoeligheidsbepaling hoeft uit te voeren. Het [formularium paard](#) is reeds op deze wijze opgesteld en de richtlijnwerkgroep pleit er voor dit ook in andere [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#) door te voeren.

Een zelfde redenering is ook van toepassing op de mogelijkheden voor de inzet van antimicrobiële middelen die in andere EU-lidstaten geregistreerd zijn. Volgens de richtlijnwerkgroep zou het beter zijn om wanneer in Nederland een geregistreerd eerste keuze middel (tijdelijk) niet beschikbaar is maar in het buitenland wel, het buitenlandse middel in te zetten in plaats van een in Nederland geregistreerd tweede keuze middel. De richtlijnwerkgroep pleit ervoor dat het verantwoordelijke ministerie van Economische Zaken onderzoekt hoe de Europese regelgeving op dit punt kan worden aangepast.

### Noot 10: Knelpunt SPC

De richtlijnwerkgroep Toepassen van antimicrobiële middelen is van mening dat de huidige wettelijke regelgeving over veterinair gebruik van antimicrobiële middelen op onderdelen onvoldoende ruimte biedt. De cascaderegeling voldoet niet in alle gevallen en een groot deel van de beschikbare registratiebeschikkingen oftewel SPC's (summary of product characteristics) is verouderd en ontoereikend. Dit belemmert het verantwoord voorschrijven van antimicrobiële middelen.

Op basis van wetenschappelijke literatuur is van enkele antimicrobiële middelen, bijvoorbeeld trimethoprim/sulfonamiden, bekend dat het doseringsinterval dat in de registratiebeschikking staat te lang is en/of de dosering te laag. Daardoor blijven de spiegels gedurende langere tijd suboptimaal. Dit werkt resistentieselectie in de hand. Bijvoorbeeld bij paarden zijn er registraties voor 30 mg TMP/S per dag (5 mg trimethoprim + 25 mg sulfonamide) terwijl met literatuur te onderbouwen is dat

2 keer daags 30 mg doseren nodig is om tijdens de behandelperiode voldoende hoge plasmaspiegels te bereiken en te behouden (Gustafsson et al. 1999, Van Duijkeren et al. 1999).

Een ander probleem is dat bijvoorbeeld voor melkgeiten weinig antimicrobiële middelen en andere diergeneesmiddelen zijn geregistreerd. Zo kan volgens de cascade chloortetracycline spray worden ingezet bij bijvoorbeeld klauwproblemen. Aangezien dit product echter niet geregistreerd is voor melkgeiten moet in plaats van de in de SPC aangegeven wachttijd van 0 dagen voor de melk verlengd worden naar de in de cascaderegeling vastgelegde wachttijd van 7 dagen.

De richtlijnwerkgroep pleit voor faciliterende regelgeving om dit soort knelpunten op te lossen en, waar van toepassing, voor het aanpassen van de SPC's. Het zou in uitzonderingsgevallen, wanneer daar een diergeneeskundige noodzaak voor is, mogelijk moeten zijn om af te wijken van de SPC. Het afwijken van de SPC kan in de ogen van de richtlijnwerkgroep alleen wanneer daar een goede (wetenschappelijke) onderbouwing voor is en er volksgezondheids- dan wel dierenwelzijnsredenen zijn die dit noodzakelijk maken. De richtlijnwerkgroep beschrijft in deze richtlijn een aantal redenen die afwijken van de SPC zouden kunnen rechtvaardigen. Deze opsomming is niet volledig en is vanwege de beperkte beschikbare literatuur voornamelijk beredeneerd vanuit de in de richtlijnwerkgroep aanwezige farmacologische expertise. De richtlijnwerkgroep adviseert om specifieke gevallen waarbij afwijken van de SPC om diergeneeskundige redenen gewenst is te beschrijven en te onderbouwen in [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#).

#### **Noot 11: Melden bijwerkingen**

Dierenartsen moeten vermoedelijke bijwerkingen melden aan de verantwoordelijke vergunninghouder/distributeur en/of aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG-MEB)-Bureau Diergeneesmiddelen, zie [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

*Regeling van de Minister van Economische Zaken van 12 december 2012, houdende regels inzake diergeneesmiddelen (Regeling diergeneesmiddelen, Artikel 6.5)*

Artikel 6.5. Melding aan de minister door een dierenarts

1. Een dierenarts stelt Bureau diergeneesmiddelen onverwijld doch uiterlijk binnen 15 dagen in kennis van elke vermoedelijk ernstige bijwerking, onverwachte bijwerking, of vermoedelijke bijwerking bij de mens, waaronder een verminderde werking of het ontbreken van de gestelde werking, bedoeld in artikel 2.19, derde lid, onderdeel a, onder 1°, bij toepassing van het diergeneesmiddel volgens de primaire verpakking of, indien de toepassing niet op de primaire verpakking is vermeld, de bijsluiter.
2. In afwijking van het eerste lid kan de dierenarts de melding, bedoeld in het eerste lid, bij de houder van de vergunning voor het in handel brengen doen.

Dierenartsen kunnen ook een geconstateerde onwerkzaamheid voor een gestelde indicatie met de daarbij behorende dosering van een diergeneesmiddel als bijwerking doorgeven (suspected lack of expected efficacy- SLEE).

<http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/diergeneesmiddelen/bijwerkingen/hoe-meld-ik-als-dierenarts/default.htm>

### **Noot 12: Referenties voorschrijven van antimicrobiële middelen**

Deze referenties zijn gebruikt bij de formulering van algemene aandachtspunten die van belang zijn om tot verantwoord voorschrijven van antimicrobiële middelen te komen.

(Giguère, Prescott et al. 2006)

(Heintz, Matzke et al. 2009)

(Maes, Segales et al. 2008)

(Mathew, Arnett et al. 2003)

### **Noot 13: Indeling formularia**

In de formularia worden middelen ingedeeld in groepen van eerste- tot en met derde keuze antimicrobiële middelen (Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid 2012). Deze indeling heeft als uitgangspunt het zoveel mogelijk vermijden van selectiedruk op ESBL- (extended-spectrum bèta-lactamase) of AmpC bèta-lactamase-producerende bacteriën. Hierin is Nederland op dit moment uniek. De indeling op basis van spectrumbreedte is hiermee verlaten.

- Eerste keuze antimicrobiële middelen: empirische therapie met antimicrobiële middelen die werkzaam zijn tegen de indicatie en geen specifiek effect hebben op het voorkomen van resistentie door ESBL- of AmpC bèta-lactamase-producerende organismen.
- Tweede keuze antimicrobiële middelen: nee tenzij, waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan op basis van gevoeligheid van de verwekker, opgebouwde patiënt- of bedrijfshistorie over het voorkomen van resistentie in dierpathogenen, of klinische noodzaak wanneer een bacteriologisch onderzoek niet direct mogelijk is.
- Derde keuze antimicrobiële middelen: dit zijn antimicrobiële middelen die van kritisch belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij: alleen voor individuele dieren wanneer op basis van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn.

### **Noot 14: Referenties voorschrijven van antimicrobiële middelen**

Uit deze referenties blijkt dat de afwegingen die gemaakt moeten worden om tot een juiste keuze van een antimicrobieel middel te komen zeer divers zijn.

(Heintz, Matzke et al. 2009)

(Maes, Segales et al. 2008)

(Mathew, Arnett et al. 2003)

### **Noot 15: Voorschrijven tweede keuze middelen**

Voorwaarde voor het voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen bij zowel individuele behandeling als koppelbehandeling is een nadere onderbouwing van de keuze. Daarvoor dient de dierenarts eerst het betreffende bedrijf te bezoeken en/of het dier/het koppel te onderzoeken, klinische (koppel)diagnostiek te doen en het initiatief te nemen tot aanvullend onderzoek.



Bij elke koppelbehandeling is klinische inspectie van de dieren door de dierenarts vereist.

Bij individuele behandeling van landbouwhuisdieren geldt het volgende:

- De veehouder mag - indien aan de wettelijke voorwaarden van de UDD-maatregel (*Bijlage 9, Regeling Diergeneesmiddelen*) is voldaan – eerste keuze antimicrobiële middelen voor gebruik bij landbouwhuisdieren op voorraad houden en zelf inzetten. Het BBP (bedrijfsbehandelplan), opgesteld door de bedrijfseigen één-op-één-dierenarts in overleg met de veehouder, regelt de correcte aansturing.
- Voor tweede keuze antimicrobiële middelen geldt een strenger regime. Tweede keuze middelen in het bedrijfsbehandelplan opnemen kan alléén voor specifieke aandoeningen bij bepaalde diersoorten waarvoor geen eerste keuze middelen werkzaam of beschikbaar zijn en die in UDD-maatregel zijn aangewezen (*Bijlage 9, Regeling Diergeneesmiddelen*). Voor het voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen is nadere onderbouwing nodig (informatie vanuit aanvullend onderzoek - bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling - of klinische noodzaak). De dierenarts dient het bedrijf zelf te bezoeken voor deze onderbouwing. Hij verricht klinische diagnostiek, therapie-evaluatie van ingezette eerste keuze middelen, neemt het initiatief tot het opstarten van aanvullend onderzoek of constateert een 'klinische-noodzaak'-situatie. Wanneer hij informatie vindt voor nadere onderbouwing, is voorschrijven van tweede keuze antimicrobiële middelen geïndiceerd. Huidige behandeling(en) mogen gewijzigd worden, nieuwe behandelingen met dezelfde waarschijnlijkheidsdiagnose mogen direct met tweede keuze antimicrobiële middelen behandeld worden.

#### Noot 16: Klinische noodzaak

In het algemeen moet er voor de toediening van antimicrobiële middelen een klinische noodzaak zijn. Dit is een eerste vereiste en sluit irrationeel, preventief voorschrijven in beginsel uit. Deze meer algemene inhoud van de term 'klinische noodzaak' wordt in de formularia en deze richtlijn niet bedoeld. Voor de inzet van tweede keuze middelen is **nadere** onderbouwing vereist. In de formularia wordt de term 'klinische noodzaak' gebruikt als een van de mogelijkheden van **nadere** onderbouwing. Klinische noodzaak heeft dan specifiek betrekking op die situaties waarin het voorschrijven van deze tweede keuze antimicrobiële middelen nodig is, maar niet onderbouwd kan worden met informatie vanuit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.

Klinische noodzaak staat in deze context voor een klinisch vastgestelde, urgente diergezondheidssituatie met als (waarschijnlijkheids)diagnose een bacteriële infectie die direct adequaat ingrijpen vereist.

De term klinische noodzaak komt overeen met de in de wet gehanteerde term 'diergeneeskundige noodzaak'.

#### Noot 17: Voorschrijven derde keuze middelen

Per 1 januari 2013 is het wettelijk verplicht om vóór het voorschrijven van derde en vierde generatie cefalosporinen, fluoroquinolonen en humane antibiotica een bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling uit te voeren die aantoont dat eerste- en tweede keuze antimicrobiële middelen onwerkzaam zijn. Deze regeling geldt voor alle diersoorten, ook voor gezelschapsdieren. In

de toelichting van het Besluit diergeneesmiddelen is aangegeven dat veterinair gebruik van derde en vierde generatie cefalosporinen, fluoroquinolonen en humane antibiotica beperkt moet blijven tot individueel therapeutisch gebruik als na goede diagnostiek andere middelen zijn uitgesloten ([Besluit Diergeneesmiddelen, artikel 8A, Regeling Diergeneesmiddelen, artikel 5.8 en 9A](#) en [Regeling diergeneesmiddelen in verband met het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling bij toepassing of aflevering van bepaalde diergeneesmiddelen](#)).

Er zijn echter situaties denkbaar waarbij het diergeneeskundig noodzakelijk is om derde keuze middelen ook als koppelbehandeling in te zetten. Bijvoorbeeld het voorschrijven van fluoroquinolonen bij koppels pluimvee waarbij individueel behandelen vanwege grote dieraantallen niet mogelijk is. Volgens de richtlijnwerkgroep moet er dan wel sprake zijn van sterk verhoogde uitval in een algemeen ziek koppel door een bacteriële infectie, waarbij uit bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling blijkt dat eerste- en tweede keuze middelen niet werkzaam zijn maar wel fluoroquinolonen en het formularium geen parenterale middelen aangeeft. Als deze situatie zich in de praktijk voordoet dan acht de richtlijnwerkgroep het voorschrijven van derde keuze middelen als koppelbehandeling verantwoord omdat er anders geen adequate behandeling mogelijk is. Het dierenwelzijnsprobleem dat ontstaat door niet te behandelen weegt in deze uitzonderingsgevallen zwaarder dan de mogelijke volksgezondheidsrisico's door het voorschrijven van derde keuze middelen als koppelbehandeling. De richtlijnwerkgroep beveelt aan deze uitzonderingsgevallen te beschrijven in [diersoortspecifieke richtlijnen](#) en/of [formularia](#).

#### **Noot 18: Koppel**

In de literatuur is geen specifieke informatie beschikbaar over de definitie van het woord (deel)koppel. De richtlijnwerkgroep heeft getracht een diersoortoverschrijdende definitie voor het woord (deel)koppel op te stellen.

Koppel: geheel van een verzameling dieren van dezelfde leeftijd en/of productiefase die qua huisvesting een epidemiologische eenheid vormen, bijvoorbeeld één bedrijf, stal of afdeling.

Deelkoppel: een te onderscheiden deel van de totale koppel dieren. Hoeft qua huisvesting geen epidemiologische eenheid te vormen, bijvoorbeeld een aantal afdelingen binnen één stal of een aantal hokken binnen één afdeling.

Voor de verschillende diersoorten geldt een eigen invulling voor deze definities, omdat er per diersoort specifieke 'input' is.

- In de vleesvarkenshouderij heeft het woord koppel alleen betrekking op dieren van dezelfde leeftijd, in dezelfde afdeling; een deelkoppel betreft veelal een aantal hokken binnen een afdeling.
- In de vleeskalverhouderij spreekt men (in een all-in all-out-situatie) over het gehele koppel bij het geheel van alle dieren in het bedrijf, verspreid over meerdere stallen en/of afdelingen; een deelkoppel is een aantal kalveren in één van de stallen of één of meerdere afdelingen binnen één stal, of zelfs met eenzelfde afkomst: één bepaalde nationaliteit van aanvoer.

Per diersoort geldt dus een eigen, specifieke invulling van de woorden koppel en deelkoppel, die behoren tot het vakjargon van die diersoort.

### Noot 19: Koppeldiagnostiek

Koppeldiagnostiek behelst de volgende onderdelen:

1. bedrijfs- en koppelkenmerken en anamnese;
2. algemene indruk van het koppel: zoötechnische factoren (voer- en drinkwateropname, huisvesting, klimaat, hygiëne), vergelijking koppel met normaal- of referentiebeeld (koppelgedrag, uniformiteit, conditie, robuustheid);
3. selectie van typische representanten van ziekte (indicator dieren) en algemeen klinisch onderzoek en onderzoek van de orgaansystemen aan deze dieren;
4. eventueel: monsternamen en opstarten van aanvullend onderzoek.

Op basis van deze koppeldiagnostiek stelt de dierenarts een waarschijnlijkheidsdiagnose, die eventueel door aanvullend onderzoek al of niet (later) bevestigd wordt. De waarschijnlijkheidsdiagnose is uitgangspunt voor een behandelplan dat in ieder geval de individuele zieke dieren en bij een bepaalde omvang (prevalentie van ziekte) en voortgang (spreiding, progressie), ook het koppel, betreft: de koppelbehandeling. Het behandelplan omvat naast causale behandeling van ziekte ook maatregelen op het gebied van ondersteuning van de dieren/koppel door comedatie, extra verzorging en aanpassing van voeding, huisvesting, klimaat, hygiëne. Analyse van de ziekte-uitbraak moet leiden tot inzicht in de risicofactoren die ziekte geïnduceerd kunnen hebben. Vanuit deze analyse moet een preventief plan worden opgesteld om terugkeer van de ziekte te voorkomen. Deze maatregelen worden vastgelegd in het bedrijfsgezondheidsplan.

(R. Kuiper en R.A. van Nieuwstadt, 2008)

### Noot 20: Referenties koppelbehandeling

Een koppelbehandeling is volgens de richtlijnwerkgroep een gelijktijdige en uniforme behandeling met een curatieve dosis van een (te onderscheiden deel van het totale) koppel om zieke dieren te behandelen en uitbreiding van de ziekte te stoppen. Mevius en Hellebrekers noemen een dergelijke koppelbehandeling een legitieme inzet van antimicrobiële middelen.

(Mevius, Hellebrekers 2010)

### Noot 21: Overgang van individuele behandeling naar koppelbehandeling

Een voorbeeld van een norm voor het moment waarop van individuele behandeling naar koppelbehandeling overgegaan kan worden is gebruikt bij vleeskalveren in de MRSA- (methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*) interventieproef.

*Inzet koppelbehandeling als BO en ABG wijzen op MRSA en:  
>10% zieke dieren in 5 dagen tijd, of >4% zieke dieren in 24 uur.*

(Graveland, not published)

(Assié, Timsit, Bareille, 2009)

Voor andere diersoorten is een dergelijk protocol niet bekend. Voor specifieke normen voor de overgang van individuele- naar koppelbehandeling wordt verwezen naar [diersoortspecifieke richtlijnen](#).

#### **Noot 22: Referenties koppelmedicatie**

Het is van belang dat de dierenarts goed op de hoogte is van de mogelijkheden voor koppelbehandelingen en de voor- en nadelen van diverse soorten koppelmedicatie technieken. In het artikel van Van Hout en Fabri worden deze op een overzichtelijke wijze op een rij gezet.

(Van Hout, Fabri et al. 2011)

#### **Noot 23: Bedrijfsgezondheidsplan en bedrijfsbehandelplan**

Tot eind 2014 zijn het de eisen voor het bedrijfsgezondheidsplan en het bedrijfsbehandelplan vastgelegd in het Besluit vaststelling minimumeisen bedrijfsgezondheidsplan en bedrijfsbehandelplan *Verordening registratie en verantwoording gebruik van antimicrobiële middelen in de rundvee, varkens, pluimvee en kalversector*, Productschap Vee en Vlees & Productschap Pluimvee en Eieren, 2011.

Vanaf 2015 zullen de minimumeisen aan het bedrijfsgezondheidsplan en en bedrijfsbehandelplan worden overgeplaatst naar het [Besluit](#) en de [Regeling diergeneeskundigen](#) en het [Besluit](#) en de [Regeling houders van dieren](#).

#### **Noot 24: Gevoeligheidsbepaling**

De MIC-waardes of andere referentiewaardes zouden idealiter gevalideerd moeten zijn - in de betreffende diersoort en de betreffende bacteriële infectie in het betreffende orgaansysteem- en gerelateerd zijn aan in de praktijk gebruikte doseringen, zodat duidelijk wordt of doseringsaanpassing tot de mogelijkheden behoort.

In de discussie over het al dan niet mogen toepassen van bepaalde antimicrobiële middelen neemt het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling een steeds prominentere plaats in. De test moet voor de dierenarts betrouwbare en relevante gegevens opleveren en moet dus idealiter gebaseerd zijn op klinische breekpunten in de betreffende diersoort, orgaansysteem en bacteriesoort, waarbij rekening gehouden wordt met de farmacokinetiek van het antimicrobiële middel en de voorgeschreven dosering. In werkelijkheid bestaan deze klinische breekpunten (vaak) niet. De *in vitro* omstandigheden waarin de gevoeligheid bepaald wordt (één bacteriesoort, continue en vaste concentratie van een antimicrobieel middel, etc.) is vaak anders dan de *in vivo* situatie (aanwezigheid van andere agentia, pus en/of weefselschade, fluctuaties in concentratie van antibioticum, etc.).

De dierenarts is verantwoordelijk voor de interpretatie van de uitslag van de gestandaardiseerde gevoeligheidsbepaling voor de betreffende casus. Hiervoor is nodig dat de dierenarts inzicht heeft in hoe en aan welke *in vivo* data de testuitslag gerelateerd is (bijv. op basis van de gestandaardiseerde data m.b.t. kinetiek bij het gezonde dier bij een bepaalde dosering). Deze informatie kan de dierenarts gebruiken om te bepalen of doseringverhoging of verandering van het doseringsinterval

nuttig kan zijn, of dat er een ander antimicrobieel middel moet worden gekozen (Boyen F. et al. 2012; Giguère, Prescott et al. 2006).

De Bundestieraertzekammer in Duitsland heeft overigens een bruikbaar document opgesteld waarin onder andere ook aanbevelingen zijn opgenomen voor monsternamen:

<http://www.bundestieraerztekammer.de/downloads/btk/antibiotika/Probengewinnung.pdf>

### **Noot 25: Therapie-evaluatie**

Mogelijke uitkomsten van therapie-evaluatie:

1. De behandeling is succesvol en heeft tot genezing geleid: geen actie meer nodig.
2. De behandeling heeft wel tot verbetering geleid, maar nog niet volledig genezing: therapie-evaluatie kan aanleiding zijn om de behandeling te verlengen.
3. De behandeling is niet succesvol; het dier is/de dieren zijn nog ziek of zieker geworden. Er is sprake van therapiefalen.
  - Als er bij nader inzien tekortkomingen worden geconstateerd bij de therapie-evaluatie, dienen deze hersteld te worden.
  - Als er geen tekortkomingen worden geconstateerd bij de therapie-evaluatie die het therapiefalen kunnen verklaren, kan er sprake zijn van:
    - mogelijke resistentie van de oorzakelijke kiem,
    - verschil *in vivo* en *in vitro* gevoeligheid,
    - gemengde etiologie met bijvoorbeeld virale verwekkers,
    - slechte immunstatus van het dier/koppel,
    - een onbekende oorzaak.

## Referenties

- EU verordening 122/2013*. 2013. Brussel.
- Besluit Diergeneesmiddelen, Artikel 8A*. 2012. Den Haag.
- Regeling Diergeneesmiddelen, Artikel 9A*. 2012. Den Haag.
- Wet Dieren, artikel 2.19*. 2013. Den Haag.
- Smal-, versus breedspectrum antibiotica en eerste, tweede en derde keuze op basis van Gezondheidsraad-advies*. 2012. Houten: Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net)*. 2011. 10.2900/6551. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
- Second report from the commission to the council on the basis of member states' reports on the implementation of the council recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine*. 2010.
- EU verordening 37/2010*. 2009. Brussel.
- 2002/77/EC*. 2001. Council Recommendation edn. Brussel.
- Bundestieraerztekammer, Antibiotika Leitlinien*, 2010,  
<http://www.bundestieraerztekammer.de/downloads/btk/antibiotika/Antibiotika-Leitlinien.pdf>)
- AARESTRUP, F.M., 2005. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **96**(4), pp. 271-281.
- ASSIÉ, S., TIMSIT, É., BAREILLE, N., 2009, Metaphylaxis and antibiotic prevention against respiratory diseases in young cattle reared in groups. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire Élevages et Sant*. No. 11 pp. 29-34
- BOYEN, F., PLASMANS, F., BUTAYE P., HAESBROUCK F., 2012, Antimicrobiele resistentie: een vlag die de lading dekt, *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 81
- BROWN, E.M., 2002. Guidelines for antibiotic usage in hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **49**(4), pp. 587-592.
- CALLENS, B., PERSOONS, D., MAES, D., LAANEN, M., POSTMA, M., BOYEN, F., HAESBROUCK, F., BUTAYE, P., CATRY, B. and DEWULF, J., 2012. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Preventive Veterinary Medicine*, **106**(1), pp. 53-62.
- CHYTRA, I., STEPAN, M., BENES, J., PELNAR, P., ZIDKOVA, A., BERGEROVA, T., PRADL, R. and KASAL, E., 2012. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Critical Care*, **16**(3), pp. R113.
- DE GEZONDHEIDSRAAD, 2011. *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*. Den Haag: publicatienummer 2011/16.
- DUIJKEREN VAN, E., SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.M., VULTI, A.G., KESSELS, B.G., MIERT VAN, A.S., BREUKINK, H.J., Pharmacokinetics and therapeutic potential for repeated oral doses of trimethoprim/sulphachlorpyridazine in horses. *Vet Rec* 1995, **137**(19):483-486
- EDWARDS, B. and GOULD, I.M., 2012. Antimicrobial stewardship: lessons from human healthcare. *Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties*, **31**(1), pp. 135-144.
- EWERS, C., BETHE, A., SEMMLER, T., GUENTHER, S. and WIELER, L.H., 2012. Extended-spectrum B-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clinical Microbiology and Infection*, **18**(7), pp. 646-655.

- GIGUÈRE, S., PRESCOTT, F.J., BAGGOT, J.D., WALKER, R.D. and DOWLING, P.M., 2006. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 4 edn. Ames: Blackwell Publishing.
- GUSTAFSSON, A., BAVERUD, V., FRANKLIN, A., GUNNARSSON, A., OGREN, G., INGVAST-LARSSON, C., Repeated administration of trimethoprim/sulfadiazine in the horse--pharmacokinetics, plasma protein binding and influence on the intestinal microflora. *J Vet Pharmacol Ther* 1999, **22**(1):20-26.
- GUARDABASSI, L., JENSEN, L.B. and KRUSE, H., 2008. *Guide to antimicrobial use in animals*. 1 edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd.
- GUENTHER S. ET AL. , 2012, Frequent combination of antimicrobial multiresistance and extraintestinal pathogenicity in *Escherichia Coli* isolates from urban rats (*Rattus norvegicus*) in Berlin, Germany. *www.plosone.org*, 7(11) :e50331
- HEINTZ, B.H., MATZKE, G.R. and DAGER, W.E., 2009. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy: the Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **29**(5), pp. 562-577.
- KUIJPER, E.J. and VAN DISSEL, J.T., 2010. Opmars van resistente gramnegatieve bacteriën. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, **154**, pp. A2868.
- KUIPER, R., VAN NIEUWTADT, R., 2008. *Het klinisch onderzoek van paard en landbouwhuisdieren*, hoofdstuk 17, pp. 267-283
- LEENGOED, VAN, L., POSTMA, I., GEIJLSWIJK, VAN, I., FEITSMA, H., MEIJER, E., GROENLAND, VAN, G.J., MEVIUS, D. 2010. Transparante besluitvorming voor antimicrobiele therapie bij varkens, *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 135 (7)
- LO, D., VAN DE VANTER, D.R., FLUME, P. and SMYTH, A., 2011. Aerosolized antibiotic therapy for chronic cystic fibrosis airway infections: continuous or intermittent? *Respiratory Medicine*, **105**(Supplement 2), pp. S9-S17.
- MAES, D., SEGALÉS, J., MEYNS, T., SIBILA, M., PIETERS, M. and HAESBROUCK, F., 2008. Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs. *Veterinary Microbiology*, **126**(4), pp. 297-309.
- MATHEW, A.G., JACKSON, F. and SAXTON, A.M., 2002. Effects of antibiotic regimens on resistance of *Escherichia coli* and *Salmonella serovar Typhimurium* in swine. *Journal of Swine Health and Production*, **10**(1), pp. 7-13.
- MATHEW, A.G., ARNETT, D.B., CULLEN, P. and EBNER, P.D., 2003. Characterization of resistance patterns and detection of apramycin resistance genes in *Escherichia coli* isolated from swine exposed to various environmental conditions. *International Journal of Food Microbiology*, **89**(1), pp. 11-20.
- MEVIUS, D. and HELLEBREKERS, L.J., 2010. Antibiotica in de veehouderij: netelig probleem. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, **154**, pp. B629.
- MONNET, D.L. and SPRENGER, M., 2012. Hand hygiene practices in healthcare: measure and improve. *Euro Surveillance*, **17**(18), pp. 20166.
- MORLEY, P.S. ET AL. 2005. Antimicrobial drug use in veterinary medicine, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19 (4), pp. 617-629
- PARDON, B., CATRY, B., DEWULF, J., PERSOONS, D., HOSTENS, M., DE BLEECKER, K. and DEPREZ, P., 2012. Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **67**, pp. 1027-1038.
- PRESCOTT, J.F., 2001. Opposed to the use of antibiotics in pulse therapy. *Canadian Veterinary Journal*, **42**, pp. 253-254.

- RAFAILIDIS, P.I., PITSOUNIS, A.I. and FALAGAS, M.E., 2009. Meta-analyses on the optimization of the duration of antimicrobial treatment for various infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, **23**(2), pp. 269-276.
- SCHWARZ, S. and CHASLUS-DANCLA, E., 2001. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Research*, **32**, pp. 201-225.
- SCHWARZ, S., KEHRENBURG, C. and WALSH, T.R., 2001. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **17**(6), pp. 431-437.
- UNGEMACH, F.R., MÜLLER-BAHRDT, D. and ABRAHAM, G., 2006. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *International Journal of Medical Microbiology*, **296**(Supplement 2), pp. 33-38.
- VAN HOUT, A.J., FABRI, T. and VAN DEUR, I.H.M., 2011. *Orale toediening van antibiotica. Gevolgen van het afschaffen van voer gemedicineerd met antibiotica*. Deventer: De Gezondheidsdienst voor Dieren.
- WALTER, D., HOLCK, T., SORNSEN, S., HAGEN, C. and HARRIS, I.T., 2000. The effect of metaphylactic pulse dosing in-feed antimicrobial strategy on finishing pig health and performance. *Journal of Swine Health and Production*, **8**(2), pp. 65-71.
- WU, G. DAY, M. ET AL. , 2013. *Comparative analysis of ESBL-positive Escheridia Coli isolates from animals and humans from the UK, the Netherlands and Germany*. [www.plosone.org](http://www.plosone.org), 8 (9):e75392