

De lijst van essentiële stoffen voor paarden (6-maandenlijst) is herzien

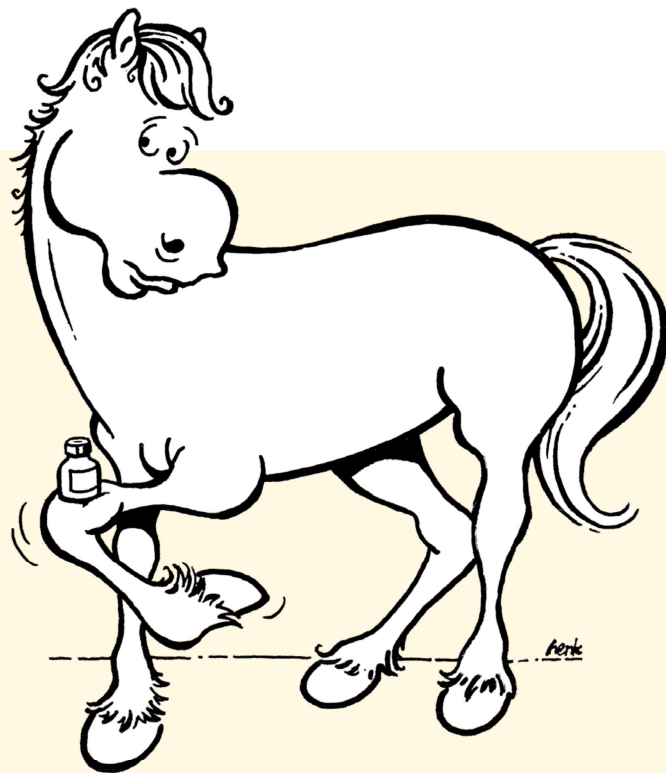
TEKST THIBAUT FRIPPIAT¹, MATHIJS THEELEN²,
DAX VENDRIG³, MARIANNE SLOET VAN
OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN⁴

1 Sporthorse Medical Diagnostic Centre (SMDC), Heesch

2 Departement Clinical Sciences, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht

3 Departement Population Health Sciences, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht

4 Eikenlust Equine Consultancy, Bilthoven



Recent is de Europese Uitvoeringsverordening 2025/901 gepubliceerd. Deze verordening stelt de lijst vast van stoffen die essentieel zijn voor de behandeling van paardachtigen of die klinische toegevoegde waarde bieden in vergelijking met andere beschikbare behandelingsmogelijkheden voor paardachtigen. Deze lijst staat in de praktijk ook bekend als de 6-maandenlijst. Dit artikel biedt een overzicht van de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige versie van de lijst en bespreekt de voorwaarden waaronder (dier)geneesmiddelen uit de verschillende categorieën mogen worden toegepast bij paardachtigen.

Paarden worden juridisch vanaf de geboorte beschouwd als voedselproducerende dieren. De Europese wetgeving is hierin eenduidig: dierenartsen (en diereigenaren) zijn verplicht paarden als bestemd voor menselijke consumptie te beschouwen en dienovereenkomstig te behandelen. Uitsluiting van een paard voor slacht ten behoeve van menselijke consumptie is slechts toegestaan in gevallen van veterinaire noodzaak (zie onderstaande toelichting op de voorwaarden). Sinds 2021 is het niet langer toegestaan voor diereigenaren om eenzijdig te beslissen dat hun paard uitgesloten wordt van menselijke consumptie (1). Deze beslissing kan uitsluitend worden genomen door een

dierenarts of een gemachtigde instantie, en alleen onder specifieke omstandigheden. Voor dierenartsen geldt dat uitsluiting alleen is toegestaan wanneer aan een paard een (dier)geneesmiddel moet worden toegediend (veterinaire noodzaak, er is geen alternatief) met een werkzame stof die niet is toegestaan in het kader van de voedselveiligheid. In dergelijke gevallen moet altijd de melding “niet geschikt voor menselijke consumptie” in het paardenpaspoort én in de digitale database worden geregistreerd.

TOEPASSING VAN (DIER)GENEESMIDDELEN BIJ PAARDEN

Voor de behandeling van paardachtigen mogen dierenartsen (dier)geneesmiddelen voorschrijven op basis van drie categorieën [2]:

- **MRL-lijst:** Tabel 1 van de ‘Europese Verordening 37/2010’ geeft farmacologisch actieve stoffen weer die zijn toegelaten in voedselproducerende dieren, omdat ofwel de maximumwaarden voor residuen (MRL) zijn vastgesteld voor de verschillende voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong, ofwel is vastgesteld dat er geen MRL nodig is. Stoffen van deze lijst mogen aan paarden worden toegediend mits aan de wachttijd wordt voldaan. De wachttijd is zoals genoemd in de registratiebeschikking voor paarden, of 1,5 maal de wachttijd zoals genoemd in de registratiebeschikking voor andere voedselproducerende dieren (met een minimum van 1

dag), of ten minste 28 dagen voor middelen geregistreerd voor niet-voedselproducerende dieren, mensen of magistrale bereidingen.

- **6-maandenlijst:** Deze staat in de bijlage van de 'Uitvoeringsverordening (EU) 2025/901' en omhelst een lijst van stoffen die essentieel zijn voor de behandeling van paardachtigen of die klinische toegevoegde waarde bieden in vergelijking met andere beschikbare behandelingsmogelijkheden voor paardachtigen. Dierenartsen kunnen gebruik maken van deze stoffen indien er voor de indicatie (ook via de cascade) geen middelen beschikbaar zijn. Deze lijst vervangt de bijlage van 'Verordening (EU) 122/2013'. Indien geneesmiddelen met een werkzame stof van deze lijst worden toegediend aan paarden die bestemd zijn voor menselijke consumptie, moet de toediening worden geregistreerd in het paardenpaspoort en gaat de wachttijd van zes maanden in.
- **Uitsluiting voor menselijke consumptie:** indien geen passend middel beschikbaar is uit de voorgaande lijsten, mag een stof worden toegediend die niet voorkomt op de MRL-lijst noch op de 6-maandenlijst. In dat geval moet een paard voorafgaand aan de behandeling definitief worden uitgesloten voor menselijke consumptie.

TOTSTANDKOMING VAN DE HERZIENE LIJST EN BELANGRIJKE WIJZIGINGEN

De herziening van de lijst is tot stand gekomen na intensief overleg tussen diverse Europese instanties en belanghebbende partijen. Uiteindelijk heeft de European Medicines Agency (EMA) een advies met een herziene stoffenlijst voorgelegd aan de Europese Commissie, die dit advies heeft overgenomen. Ook de KNMvD heeft tijdens dit herzieningsproces input kunnen leveren, mede op basis van consultatie van Nederlandse experts, zowel rechtstreeks bij de Europese Commissie als via de Federation of European Equine Veterinary Associations (FEEVA).

De voorgaande versie van de lijst omvatte 88 stoffen. In de herziene versie zijn 50 stoffen behouden, 38 stoffen zijn verwijderd, en 25 nieuwe stoffen zijn toegevoegd. Hiermee omvat de actuele lijst 75 stoffen (zie tabel 1). Het bespreken van de 63 wijzigingen in de herziene lijst is niet haalbaar in dit artikel en daarom hebben de auteurs ervoor gekozen om alleen een aantal klinisch relevante stoffen te bespreken.

MIDAZOLAM

Het verdwijnen uit de 6-maandenlijst van midazolam, een kortwerkend benzodiazepine dat frequent wordt

toegepast in de paardengeneeskunde als sedativum (bij veulens) en spiertonus verlagend middel (bij inductie voor algehele anesthesie), is bijzonder ongelukkig. Zeker als men de farmacologische eigenschappen van dit middel vergelijkt met alternatieven zoals diazepam, dat wél op de 6-maandenlijst is gebleven. Hoewel diazepam ook een benzodiazepine is, heeft het een tragere werking, een langere werkingsduur (vanwege de vorming van actieve metabolieten) en een onvoorspelbaardere farmacokinetiek bij intramusculaire of subcutane toediening. Bovendien is diazepam slecht oplosbaar in water, waardoor het vaak in oplosmiddelen zoals propyleenglycol wordt opgelost, wat bij intraveneuze toediening weefselirritatie en tromboflebitis kan veroorzaken.

Acepromazine wordt door de EMA gezien als een alternatief voor midazolam, maar deze stof behoort tot de fenothiazines en heeft een geheel ander werkingsmechanisme (dopamine-antagonisme). Daarbij kan acepromazine hypotensie veroorzaken, wat problematisch kan zijn bij kwetsbare of hypovolemische patiënten. Verder is de sedatieve werking van acepromazine traag in aanvang en langdurig. De uitscheiding is onvoorspelbaar en daarom is het middel nog wel eens een probleem bij sportpaarden (doping).

Guaifenesine, een andere stof van de 6-maandenlijst, wordt door de EMA gezien als alternatief voor midazolam bij inductie van algehele anesthesie van paarden in combinatie met ketamine. Guaifenesine heeft echter centrale spierrelaxerende eigenschappen via polysynaptische inhibitie in het ruggenmerg, zonder uitgesproken sedatie of analgesie. Het middel moet traag intraveneus worden toegediend om bijwerkingen, zoals hemolyse, te voorkomen. Derhalve is het minder geschikt ter vervanging van midazolam in de inductiefase. Het verwijderen van midazolam uit de 6-maandenlijst is opmerkelijk en moeilijk te begrijpen, omdat zowel het European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia (ECVAA) als de FEEVA zich expliciet hebben uitgesproken tegen het verwijderen hiervan. Hierop heeft een extra herbeoordeling plaatsgevonden door de EMA ten aanzien van midazolam, maar helaas heeft de EMA besloten bij haar eerdere standpunt te blijven en heeft de Europese Commissie besloten het advies van de EMA te volgen en midazolam uit de lijst te schrappen. Zowel het ECVAA als de FEEVA hebben inmiddels aangekondigd (opnieuw) bezwaar aan te tekenen tegen het besluit van de Europese Commissie inzake de verwijdering van midazolam.

Categorieën	Behouden	Toegevoegd	Verwijderd
Anesthetica	oxybuprocaine, prilocaïne		bupivacaïne, sevofluraan
Analgetica	fentanyl, morfine, ketorolac, triamcinolonacetonide	bromfenac, methocarbamol	buprenorfine, pethidine
Antimicrobiële stoffen			
I. Antibiotica	amikacine, azitromycine, ofloxacin, polymyxine B	claritromycine, fusidinezuur, moxifloxacin	ticarcilline, rifampicine
II. Antimycotica	miconazol, nystatine	amfotericine B, voriconazol	griseofulvine, ketoconazol
III. Antivirale middelen	aciclovir	ganciclovir, valaciclovir	
IV. Antiprotozoaire middelen			isometamidium, ponazuril, pyrimethamine
Stoffen bij aandoeningen van de luchtwegen	ambroxol, fenylefrine, fluticason, ipratropiumbromide, oxymetazoline		budesonide
Stoffen voor cardiologische toepassingen	amiodaron, kinidinesulfaat/-gluconaat	propafenon, quinapril, sotalol, verapamil	digoxine, procainamide, propranolol
Stoffen voor diagnostische procedures	bariumsulfaat, fenylefrine, fluoresceïne, iohexol, bengals rood, thyreotropine vrijmakend hormoon (TRH)		radiofarmaceutisch Tc-99 m, iopamidol
Stoffen bij aandoeningen van het maagdarmkanaal	fenylefrine, metoclopramide, ranitidine, sucralfaat	misoprostol	bethanechol, codeïne, loperamide, fenoxibenzamine, propanthelinebromide
Stoffen bij stofwisselingsstoornissen	insuline		
Stoffen bij aandoeningen van het bewegingsapparaat	atracurium, dantroleennatrium, edrofonium, guaifenesine	cisatracurium	
Stoffen bij aandoeningen van het zenuwstelsel	diazepam		gabapentine
Stoffen voor oogheelkundige toepassingen	cyclosporine A, fenylefrine, timololmaleaat, triamcinolonacetonide, tropicamide	acetazolamide, cyclopentolaat, synefrine, tetryzoline	dorzolamide, idoxuridine, latanoprost
Stoffen voor sedatie en premedicatie (en antagonisten)	acepromazine, atipamezole, diazepam, flumazenil, naloxon, propofol	dexmedetomidine	midazolam, sarmazenil, tiletamine, zolazepam
Stoffen bij systemische aandoeningen	allopurinol, dobutamine, dopamine, efedrine, glycopyrrolaat, noradrenaline/norepinefrine, vasopressine	dalteparine, gesuccinylerde gelatine	
Stoffen voor de behandeling van tumoren		imiquimod	
Diversen	domperidon	cetirizine, sulpiride	carbamazepine, cyproheptadine, flumethason, fenytoïne, hydroxyethylzetmeel, imipramine, pentoxifylline, primidon

Tabel 1. De lijst van essentiële stoffen voor de behandeling van paarden is herzien in de Uitvoeringsverordening (EU) 2025/901. Ten opzichte van de eerdere Verordening (EU) 122/2013 zijn bepaalde stoffen behouden, andere toegevoegd en enkele verwijderd. Voor de stoffen die van de lijst zijn verwijderd, geldt dat deze niet langer mogen worden toegediend aan voedselproducerende paarden.

BUDESONIDE

Budesonide, een synthetisch glucocorticosteroïd met een krachtige lokale ontstekingsremmende werking, wordt bij paarden via inhalatie toegediend voor de behandeling van chronische inflammatoire aandoeningen van de diepere luchtwegen zoals paardenastma. Door deze administratieroute heeft de stof relatief geringe systemische bijwerkingen. Desondanks is budesonide verwijderd uit de 6-maandenlijst. In haar advies stelt de EMA dat budesonide niet langer als essentieel wordt beschouwd, aangezien er inmiddels alternatieve middelen met een vergelijkbare indicatie beschikbaar zijn. Zo wordt ciclesonide, dat wél een MRL heeft, door de EMA gezien als een geschikt alternatief voor de behandeling van de ernstige vorm van paardenastma. Helaas is dit middel wel voor paarden geregistreerd, maar momenteel wereldwijd niet beschikbaar. Voor een milde(re) vorm van paardenastma wordt verwezen naar fluticason, dat daarom op de 6-maandenlijst is behouden.

ANTIMICROBIËLE STOFFEN

Rifampicine, een breedspectrum antibioticum met een specifiek bactericide effect door remming van het bacteriële DNA-afhankelijke RNA-polymerase, is verwijderd uit de 6-maandenlijst. In de paardengeneeskunde wordt rifampicine vooral gecombineerd met macroliden, zoals claritromycine of azitromycine, voor de behandeling van longinfecties veroorzaakt door *Rhodococcus equi* bij veulens. De EMA geeft in haar argumentatie aan dat de behandeling van deze veulens met de combinatie macroliden/rifampicine niet effectiever is dan behandeling met macroliden alleen en gezien de toename van rifampicine-resistentie, heeft de EMA geoordeeld dat rifampicine niet langer als essentieel moet worden beschouwd. Azitromycine blijft op de 6-maandenlijst staan, terwijl claritromycine als nieuwe stof aan de lijst wordt toegevoegd. Aciclovir, een antiviraal middel uit de groep van nucleosideanalogen, was al aanwezig op de lijst van essentiële stoffen. Hieraan worden twee antivirale stoffen toegevoegd: ganciclovir, met een breder spectrum en een krachtigere werking, en valaciclovir, een prodrug met een hogere orale biologische beschikbaarheid. Wat betreft de antimycotica blijven miconazol en nystatine op de 6-maandenlijst staan, terwijl griseofulvine van de lijst verdwijnt. Daarentegen worden amfotericine B en voriconazol als nieuwe stoffen toegevoegd. Deze wijzigingen weerspiegelen een herziening op basis van werkzaamheid, veiligheid en resistentieprofielen binnen de veterinaire praktijk.

MISOPROSTOL

Misoprostol is een synthetisch prostaglandine E1-analoog, primair ontwikkeld ter preventie en behandeling van maagzweren bij mensen door het stimuleren van de mucus- en bicarbonaatproductie en het verhogen van de mucosale bloedtoevoer. Misoprostol wordt op dit moment in de humane geneeskunde voornamelijk gebruikt voor het afbreken van een zwangerschap. Bij paarden wordt misoprostol toegepast voor de behandeling van glandulaire ulcera, vooral wanneer conventionele therapieën, zoals protonpompremmers en H2-antagonisten, onvoldoende effect hebben. Daarom is het door de Europese Commissie toegevoegd aan de 6-maandenlijst. Het meerdere keren per dag toedienen van vele tabletten aan paarden door vrouwen die mogelijk zwanger zijn, is echter wel een serieus aandachtspunt.

ANTIHISTAMINICA

Cetirizine is een tweede-generatie antihistaminicum dat selectief de H1-receptoren blokkeert. Het wordt in de humane geneeskunde gebruikt voor de behandeling van allergische aandoeningen met het voordeel van minimale sedatie. In de paardengeneeskunde wordt cetirizine voornamelijk toegepast bij de behandeling van atopie, dermatografisme, eosinofiele keratitis en hoofdschudden/allergische rhinitis. Vanwege de selectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel is cetirizine toegevoegd aan de lijst van essentiële stoffen voor paarden.

Daarentegen verdwijnt cyproheptadine van de 6-maandenlijst, een antihistaminicum dat onder meer wordt gebruikt voor de behandeling van hoofdschudden bij paarden en als tweede keus middel bij PPID.

DANKWOORD EN DISCLAIMER

De auteurs willen graag dr. Joost van Herten, dr. Thijs van Loon en apotheker Sietske Mesu danken voor hun bijdragen aan de totstandkoming van dit artikel.

Hoewel de auteurs de uiterste zorg hebben betracht bij het schrijven van dit artikel, aanvaarden zij geen aansprakelijkheid voor het juiste gebruik van (dier)geneesmiddelen. De lezer wordt nadrukkelijk verwezen naar de geldende wet- en regelgeving. 

Referenties

1. Fripiat T, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M (2023) Uitsluiting slacht van paarden door houder niet meer toegestaan. Tijdschr Diergeneeskd. 148(1):26-29.
2. Fripiat T, van Herten J, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M (2023) De verplichtingen van de paardendierenarts rond het diergeneesmiddelenbeleid. Tijdschr Diergeneeskd. 148(7):31-37.