



KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ VOOR DIERGENEESKUNDE

WERKGROEP VETERINAIR ANTIBIOTICUMBELEID

FORMULARIUM VLEESKALVEREN EN VLEESVEE

MAART 2017

Formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee:

Dhr. Drs. K. D'Hoe (voorzitter)

Dhr. Drs. W.J. Last

Dhr. Drs. P. Mölder

Dhr. Dr. J.C. Vendrig

Formularium vleeskalveren/vleesvee	Vastgesteld door de formulariumcommissie vleeskalveren/vleesvee	Goedgekeurd door de WVAB
Versie 1.0	24-02-2017	15-03-2017

Preamble

Het formularium dat voor u ligt is het formularium vleeskalveren/vleesvee.

De Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB) van de vereniging Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (de KNMvD) heeft aan een multidisciplinaire werkgroep, bestaande uit de personen die vermeld staan op het voorblad, de opdracht gegeven tot het opstellen van dit formularium. Het formularium is vervolgens in opdracht van de KNMvD vastgesteld uitgevaardigd door de WVAB.

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

De KNMvD heeft het Ministerie van Economische Zaken en het Veterinair Tuchtcollege gewezen op het feit dat de aanbevelingen in het formularium zijn gebaseerd op voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten en om die reden strijdig 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 het formularium. Dit laat onverlet dat de wet- en regelgeving in beginsel prevaleren boven het formularium.

De toepassing van het formularium in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk c.q. noodzakelijk zijn om van het formularium af te wijken. Dat geldt dus ook in het geval hetgeen het formularium 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 het formularium 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 het formularium is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. De KNMvD en de WVAB sluiten iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van het formularium alsmede voor de gevolgen die de toepassing van het formularium in de praktijk mocht hebben.

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

Alle rechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of op enigerlei wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de WVAB en de KNMvD. Het is wel toegestaan een hyperlink op te nemen op een andere website naar de website van de WVAB waar het formularium te raadplegen is www.wvab.nl. Daarnaast mag het formularium worden gekopieerd en/of gedownload voor persoonlijk gebruik door de dierenarts.

© 2017

Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde

Postbus 421, 3990 GE, Houten

Telefoon: 030-6348900

E-mail: wvab@knmvd.nl

INHOUDSOPGAVE

1	Algemene inleiding	3
1.1	Diersoortoverschrijdend deel	
1.2	Specifieke opmerkingen bij het formularium vleeskalveren en vleesvee	
2	Bacteriële infecties van de orgaansystemen	11
2.1	Respiratietractus	11
2.1.1	Difterie	
2.1.2	(Broncho-)Pneumonie	
2.1.3	<i>Mycoplasma spp.</i>	
2.2	Digestietractus	15
2.2.1	<i>Escherichia Coli</i>	
2.2.2	<i>Salmonella Typhimurium</i>	
2.2.3	<i>Clostridium perfringens</i>	
2.3	Systeemziekten	19
2.3.1.	Sepsis	
2.3.2.	Meningo-encephalitis	
2.3.3.	<i>Salmonella Dublin</i>	
2.4.	Wondinfectie/navelinfectie	23
2.5	Locomotieapparaat	24
2.5.1	Artritis	
2.5.2	Artritis <i>Mycoplasma spp.</i>	
2.5.3	Peri-artritis	
2.6	Oor	27
2.6.1	Otitis media	
Bijlage 1	Wetgeving	28
Bijlage 2	Adviesdoseringen en –wachttijden	30
Referenties		38

1 ALGEMENE INLEIDING

1.1 DIERSOORTOVERSCHRIJDEND DEEL

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij vleeskalveren en vleesvee. Het doel van het formularium is voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het voorkomen van het ontstaan en het verspreiden van resistente bacteriën door diergeneeskundig antibioticumgebruik. De formularia zijn onderdeel van het antibioticumbeleid van de KNMvD. De formularia worden vastgesteld door formulariumcommissies en goedgekeurd door de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB). De formulariumcommissie stelt voor de meest relevante bacteriële aandoeningen bij de betreffende diersoort een richtlijn op voor de toepassing van antibiotica. Deze indicaties worden per orgaansysteem behandeld. Voor de belangrijkste indicaties wordt indien mogelijk een beargumenteerde keuzevolgorde aangegeven. Hierbij is vanwege de risico's voor dier- en volksgezondheid zo veel mogelijk rekening gehouden met onder meer resistentieontwikkeling, voor zover die op basis van beschikbare en openbare gegevens bekend is. In beginsel worden per indicatie geregistreerde werkzame stoffen opgenomen zoals die opgenomen zijn in de CBG-MEB diergeneesmiddelen informatiebank.

Daar waar de formulariumcommissie constateert dat er voor een bepaalde aandoening geen geregistreerd antibioticum beschikbaar is, er argumentatie bestaat voor het niet opnemen van een geregistreerd antibioticum of het wenselijk acht om een niet geregistreerd antibioticum voor een indicatie op te nemen, wordt dit beschreven in een *cave*. Toepassing van dergelijke middelen kan via de cascade regeling. De voorwaarden daarvoor zijn beschreven in het Besluit Diergeneeskundigen (en de richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen).

In dit formularium wordt alleen ingegaan op de therapie van bacteriële infecties met behulp van antibiotica. Preventieve, ondersteunende en/of symptomatische maatregelen zijn van belang voor het te verwachten resultaat, maar zijn in principe niet opgenomen in dit formularium.

De WVAB hanteert een keuzevolgorde die uitgaat van:

Effectiviteit:

Gebaseerd op klinische effectiviteitsstudies. Indien deze niet beschikbaar zijn, is de keuze gebaseerd op PK/PD (farmacokinetische/farmacodynamische) studie of studies waarbij zoveel als mogelijk zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek bij de betreffende infectie bij de specifieke diersoort wordt geïntegreerd.

Beperking negatieve gevolgen:

Bij voorkeur dienen middelen te worden gebruikt die de kans op het ontstaan en de toename van negatieve gevolgen voor mens en dier door veterinaire antibioticagebruik zo veel mogelijk tegengaan. Daartoe zijn waar mogelijk binnen de eerste,

tweede en derde keuze middelen verdere voorkeuren
aangebracht.

Eerste keuze:

Empirische therapie met antimicrobiële middelen die werkzaam zijn tegen de indicatie en geen specifiek negatief resistentie inducerend effect hebben volgens de huidige inzichten. Deze middelen kunnen in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.

Tweede keuze

Nee tenzij, waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan o.a. op basis van gevoeligheid van de verwekker, opgebouwde patiënt- of bedrijfshistorie t.a.v. voorkomen van resistentie in dierpathogenen, of klinische noodzaak indien een bacteriologisch onderzoek niet mogelijk is. Deze middelen kunnen slechts bij uitzondering en onder voorwaarde van de UDD-regeling in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.

Derde keuze

Dit zijn antimicrobiële middelen die van kritisch belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij: alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn. Indien de gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is, dient de dierenarts de keuze te onderbouwen (zie wetgeving en toelichting m.b.t. uitzonderingen op de verplichte gevoeligheidsbepaling). Deze middelen worden niet in een bedrijfsbehandelplan opgenomen, maar slechts in individuele gevallen voorgeschreven.

Carbapenems, glycopeptiden, oxazolidonen en daptomycine, mupirocine, tigecycline worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen volgens de WVAB nooit in dieren worden toegepast, ook niet via de cascade regeling. Voor colistine geldt dat alle monopreparaten die colistine bevatten voor orale toediening (via drinkwater/via voer) alleen nog ingezet mogen worden voor gastro-intestinale *E. coli* infecties bij de betreffende diersoorten. Sinds juli 2016 is besloten in de formularia Varken, Vleeskalveren/Vleesvee, Melkvee en Konijn bij de indicatie Salmonellose de werkzame stof colistine te verwijderen. Colistine mag in principe alleen worden ingezet als andere tweede keuze middelen niet werkzaam zijn. Nadere randvoorwaarden zijn bij de betreffende indicatie opgenomen in een *cave* in het formularium.

Indien binnen een groep eerste-, tweede- of derde-keuze antibacteriële middelen een voorkeur bestaat voor een bepaald antibioticum boven andere antibiotica, is dat door middel van een keuzevolgorde 1, 2, 3 of 4

aangegeven. Waar de commissie dit kan beargumenteren, zal dit worden aangegeven. Los van de keuzevolgorde worden de stoffen alfabetisch gerangschikt. De voorkeursvolgorde en de argumentatie daarvoor is het expertadvies van de formuliumcommissie. De gegeven voorkeursvolgorde is uitdrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde maar is een reflectie van de overwegingen van de formuliumcommissie. In de overwegingen wordt meegewogen: de te verwachten werkzaamheid, de veiligheidsmarge en de andere risico's voor de gezondheid van mens en dier.

Bij het afwegen van de te verwachten werkzaamheid wordt, in volgorde van voorkeur, gebruik gemaakt van de resultaten van goed opgezette veldstudies, interventiestudies met een experimentele infectie en klinisch-farmacologische informatie (integratie van farmacodynamiek en farmacokinetiek). Voorts is de beschikbare klinische expertise benut als bron van aanvullende informatie. Van de verschillende veiligheidsaspecten krijgt het voorkomen van resistentie veel aandacht. Andere veiligheidsaspecten die in de afweging worden betrokken zijn: (doeldier)toxiciteit, de kans op het voorkomen van weefselirritatie en residuen én de eventuele schadelijkheid voor het milieu.

Na publicatie op de website van de WVAB kunnen op- en aanmerkingen en eventuele aanvullingen gestuurd worden naar het secretariaat van de WVAB (wvab@knmvd.nl). De formuliumcommissie zal dit commentaar bespreken, indien wenselijk verwerken in het formulium en de inzender hierover informeren.

BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN HET FORMULIUM

Voor het maken van een gefundeerde antibioticumkeuze is het stellen van een juiste diagnose onontbeerlijk en op deze wijze wordt de kans op resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht geminimaliseerd. Daarbij geldt bij "ziekte" dat alle risicofactoren (hygiëne, voeding, omgevingsklimaat etc.) moeten worden gecontroleerd en geoptimaliseerd. Met nadruk wordt gesteld dat de voorschrijvende dierenarts bij de behandeling van de dieren zelf verantwoordelijk is voor de uiteindelijke keuze om al dan niet antibiotica in te zetten, en zo ja welk antibioticum. Voor een optimaal behandelresultaat en een minimale kans op resistentieontwikkeling is het in principe van belang om de behandeling, gedurende de termijn gesteld op de bijsluiter, voort te zetten in de voorgeschreven dosering.

Bij het opstellen van bedrijfsspecifieke behandelplannen is het formulium het uitgangspunt. Voor het bedrijfsspecifieke behandelplan gelden argumenten als bedrijfshistorie, verandering van gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van de infectie op het bedrijf. In het bedrijfsspecifieke behandelplan dient de dierenarts voor het bedrijf voorkeursmiddelen aan te geven, waarbij dit formulium en de bedrijfssituatie als onderbouwing dient.

Het bedrijfsspecifieke behandelplan komt pas echt tot zijn recht als op basis van een bedrijfsgezondheidsplan maatregelen op het bedrijf worden genomen om het antibioticumgebruik te verminderen. Het

gezondheidsmanagement inclusief de omstandigheden waaronder de dieren worden gehouden, verzorgd en tegen ziekten beschermd, bepaalt immers voor een belangrijk deel de noodzaak tot behandelen.

COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

De WVAB adviseert om geen antibiotica te combineren, tenzij er een bewezen synergetisch effect is aangetoond en de combinatie bijdraagt aan een beter behandelresultaat en / of een beperking van de resistentieontwikkeling. Indien van toepassing wordt dit in het formularium met een *cave* aangegeven (zie tevens de richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen).

CASCADE EN OFF LABEL USE

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en / of de indicatie dan maakt het Besluit Diergeneeskundigen het mogelijk dat een voorschrijvende dierenarts in uitzonderlijke omstandigheden, in het bijzonder als er diergeneeskundige noodzaak is, onder zijn / haar persoonlijke verantwoordelijkheid gebruik kan maken van de cascade (*artikelen 5.1 en 5.2 Besluit Diergeneeskundigen*). De voorschrijvende dierenarts gaat na of er in Nederland een geschikt geregistreerd diergeneesmiddel is voor een andere diersoort of voor een andere indicatie in dezelfde diersoort. Is een dergelijk middel niet beschikbaar dan kan worden uitgeweken naar een geregistreerd product in een andere EU-lidstaat of een geregistreerd humaan product.

Voorts dient de dierenarts bij ieder gebruik van een (dier)geneesmiddel anders dan bij de registratie is bepaald en anders dan in de registratiebeschikking / Samenvatting van Product Kenmerken (SPC) is beschreven de diergeneeskundige noodzaak vast te stellen. Onder het anders voorschrijven van een diergeneesmiddel dan op de bijsluiter vermeld staat (off label use), valt onder andere:

- ✓ manier van toedienen,
- ✓ dosering,
- ✓ behandelduur,
- ✓ behandelmomenten / -intervallen zoals het herhaald voorschrijven van hetzelfde antibioticum voordat de wachtermijn van de eerste behandeling is afgelopen.

Voor voedselproducerende dieren geldt nog de extra voorwaarde dat voor de werkzame stof(fen) in het te gebruiken product een Maximale Residu Limiet (MRL) is vastgesteld, die is (zijn) opgenomen in Verordening (EU) Nr. 37/2010 van de Commissie.

Bij het voorschrijven van de middelen buiten de registratievoorwaarden (cascade dan wel off label use) is de dierenarts verantwoordelijk voor de juiste argumentatie, de juiste keuze, de juiste schriftelijke informatie voor de toepassing en de advisering van een adequate wachttijd om de voedselveiligheid te borgen. De dierenarts dient een wachttijd voor te schrijven die voldoende lang is om te garanderen dat de producten afkomstig van het dier geen ongewenste residuen bevatten. De voorschrijvende dierenarts dient er rekening te houden

dat geneesmiddelen vaak langzamer uitgescheiden worden en de wachttijd hierop aangepast (verlengd) dient te worden bij: ernstig zieke patiënten, patiënten waarbij een toediening van meerdere middelen tegelijkertijd moet geschieden en het toepassen van de cascade en off label use.

Bij het toepassen van de cascade zijn deze termijnen ten minste:

- ✓ 7 dagen voor melk en eieren,
- ✓ 28 dagen voor vlees van pluimvee of zoogdieren, met inbegrip van vet en slachtafval,
- ✓ 500 graaddagen voor visvlees.

Er zijn twee uitzonderingen op bovenstaande regel betreffende de wachttijden bij toepassen van de cascade:

- Bij het toepassen van een diergeneesmiddel dat voor doeldiersoort is geregistreerd voor een andere indicatie, kan de wachttijd worden aangehouden die de registratiebeschikking vermeldt.
- Komt het voor het te behandelen doeldier en de indicatie geregistreerde middel uit een andere EU lidstaat en wordt dat 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.

Het voorschrijven op basis van de hierboven beschreven cascade laat het gebruik toe door de dierenarts of "een persoon die onder de directe verantwoordelijkheid van een dierenarts het middel toedient". Dat betekent dat de voorschrijvende dierenarts het diergeneesmiddel in die situatie ter hand stelt aan de dierhouder.

1.2 SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM VLEESKALVEREN EN VLEESVEE

Naar de mening van de formulariumcommissie biedt dit formularium een uitstekend vertrekpunt voor het opstellen van een bedrijfsspecifiek behandelplan.

Voor het bedrijfsspecifieke behandelplan én het voorschrijven van antibiotica gelden argumenten als bedrijfshistorie (hoewel bij vleeskalveren vaak van beperkte waarde door de structuur van de kalverhouderij), verandering van gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van de infectie op het bedrijf. Het bedrijfsspecifieke behandelplan maakt normaliter onderdeel uit van een bedrijfsspecifiek gezondheidsplan omdat in het algemeen geldt dat bij “ziekte”, maar ook ter preventie van ziekte, alle risicofactoren (klimaat, hygiëne, voeding, management, etc.) moeten worden gecontroleerd en geoptimaliseerd. Het bedrijfsspecifieke gezondheids- en behandelplan maken onderdeel uit van de bilaterale overeenkomst tussen de veehouder en de geborgde vleeskalverdierenarts waarvoor de basisvoorwaarden zijn vastgelegd in private kwaliteitssystemen en wetgeving (o.a. *Besluit Diergeneeskundigen, artikel 5.9 en Regeling Diergeneeskundigen, artikelen 5.17, 5.19, 5.20 en 5.22*).

Een adequate diagnostiek dient ten grondslag te liggen aan een therapie en het oplossen van een bedrijfsprobleem. Op grond van de uitkomsten van diagnostiek is het veelal mogelijk een gefundeerd advies te formuleren voor het nemen van een aantal structurele maatregelen c.q. lange termijn oplossingen. Medicatie met behulp van antimicrobiële middelen kan voor de korte termijn soelaas bieden, maar is nooit een lange termijn oplossing. Met name bij (orale) koppelbehandeling bestaat de mogelijkheid van resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Hierbij dient dus restrictief te worden omgegaan met antibiotica. Bij (parenterale) behandeling van individuele dieren of een deel van de koppel is dit risico veel minder groot.

Het antibioticumadvies bij elke indicatie is gebaseerd op de bestrijding van de meest voorkomende verwekkers. In de praktijk is de verwekker vaak op voorhand niet te voorspellen; bij een aandoening kunnen soms zeer diverse, opportunistische kiemen betrokken zijn. Als dit bekend is, staan deze bacteriën vermeld bij de in dit formularium opgenomen indicaties.

Het is wettelijk verboden derde keuze middelen toe te passen, indien uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat andere diergeneesmiddelen inzetbaar zijn (*Besluit Diergeneeskundigen, artikel 5.7, Regeling Diergeneeskundigen, artikel 5.8*).

Dit betekent dat wanneer er een effectief eerste- of tweede keuze diergeneesmiddel beschikbaar is, dit de voorkeur heeft boven een voor die diersoort of indicatie geregistreerd derde keuze middel. In het formularium Vleeskalveren en Vleesvee komt het een enkele keer voor (bij artritis a.g.v. *Mycoplasma spp.*) dat er geen eerste en tweede keuze middelen geregistreerd zijn voor runderen. In die gevallen heeft de formulariumcommissie onderbouwd welke effectieve eerste- of tweede keuze middelen (die echter niet voor

die bepaalde indicatie zijn geregistreerd) ingezet kunnen worden. Dit draagt bij aan een verdere vermindering van het voorschrijven van derde keuze middelen. Het bovenstaande is tevens vastgesteld in de Richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen.

DOSERINGSREGIMES, BEHANDELDUUR EN WACHTTIJDEN

De formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee hanteert het uitgangspunt dat voor de genoemde antibiotica in dit document de registratiebeschikking leidend is voor de toe te passen doseringen (en de daarbij behorende wachttijden). Echter, voor een aantal uitzonderingsgevallen heeft de commissie onderbouwing voor het hanteren van andere doseringen (en dientengevolge ook andere wachttijden). In bijlage 2 worden deze uitzonderingsgevallen weergegeven met een uitgebreidere argumentatie en wordt tevens verwezen naar wetenschappelijke literatuur die de genoemde doseringsregimes ondersteunt.

De geadviseerde doseringsregimes in bijlage 2, die afwijken van de registratiebeschikking, zijn gebaseerd op de voortschrijdende kennis met betrekking tot de farmacodynamiek en –kinetiek van antibiotica in relatie tot de klinische setting (*in vitro* versus *in vivo* werkzaamheid) en beschikbare onderzoeksresultaten.

Over de optimale behandelduur per indicatie kan de formulariumcommissie geen eenduidige uitspraken doen, aangezien dit sterk zal variëren tussen verschillende individuen en koppels. In lijn met de richtlijn 'Toepassen Antimicrobiële Middelen' adviseert de formulariumcommissie de uiteindelijke behandelduur met name te bepalen aan de hand van de therapie-evaluatie, het klinische verloop en eventueel aanvullende diagnostiek; dit kan betekenen dat in sommige gevallen langer of korter behandeld wordt dan de registratiebeschikking voorschrijft.

Indien het doseringsregime en/of de behandelduur afwijken van de registratiebeschikking, dan is de dierenarts verantwoordelijk voor het adviseren van veilige wachttijden voor vlees (zie tevens bijlage 2). Bij langer behandelen en vaker of hoger doseren dan de registratiebeschikking voorschrijft, is het advies om tenminste de cascadowachttijden aan te houden¹ (28 dagen voor vlees). Wanneer men op basis van de therapie-evaluatie en het klinische herstel besluit om korter te behandelen dan de registratiebeschikking voorschrijft, is het veilig om de geregistreerde wachttijden aan te houden.

N.B. Het afwijken van dosering of behandelingsduur zoals vermeld in de registratiebeschikking is wettelijk verboden (*artikel 2.19 Wet Dieren*). De dierenarts moet in geval van een vermeende verminderde effectiviteit een farmacovigilantie melding doen bij de registratiehouder en/of het CBG-MEB. Het afwijken van de registratiebeschikking moet alleen worden toegepast wanneer er sprake is van een valide wetenschappelijke onderbouwing. Wanneer een dierenarts in uitzonderingsgevallen afwijkt van de registratiebeschikking op een manier die niet in dit formularium beschreven is dan is het advies de onderbouwing hiervan goed te documenteren in verband met mogelijke controles door handhavende instanties.

(<http://www.cbg-meb.nl/voor-dieren/inhoud/handelsvergunning-diergeneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/melden-vermoedelijke-bijwerkingen>)

¹ Bij de systemische toepassing van aminoglycosiden is in dit kader extra voorzichtigheid geboden; gezien de accumulatie van deze antibiotica in de nieren, kunnen deze weefsels zeer langdurig positief blijven aan de slachtlijn als er hoger gedoseerd wordt en/of langer behandeld wordt dan de registratiebeschikking voorschrijft. De systemische toepassing van aminoglycosiden omhelst in dit formularium de stoffen gentamicine, neomycine en dihydrostreptomycine (al dan niet in combinatie met penicillines).

COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

In aanvulling op hetgeen in de algemene inleiding vermeld staat, volgen hieronder de overwegingen van de formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee aangaande het combineren van penicillinen en aminoglycosiden en de beschikbare trimethoprim/sulfonamide combinaties.

Combinatie penicillinen en aminoglycosiden

Deze combinatie heeft een meerwaarde, onder andere omdat penicillinen de effectiviteit van aminoglycosiden bevorderen (opname door bacteriën wordt verbeterd door verstoring van de integriteit van de celwand).

Wanneer in dit formularium een breedspectrum therapie wordt aanbevolen en er gekozen wordt voor een bèta-lactam antibioticum met een aminoglycoside gaat de voorkeur uit naar een combinatie van procainebenzylpenicilline met neomycine gezien de uitgebreidere resistentie tegen streptomycine (onder andere zichtbaar in de GD monitoring 2015). Voor de combinatie met neomycine geldt dat resistentie nog beperkt voorkomt, zodat daadwerkelijk van spectrum verbreding kan worden gesproken.

Combinatie trimethoprim en sulfonamiden

De combinatie van trimethoprim en sulfonamiden voor orale of parenterale toediening wordt vaak gebruikt. Deze combinatie werkt *in vitro* synergistisch in een concentratie verhouding variërend van 1:1 tot 1:100. Ondanks deze brede marge is de farmacokinetiek van beide stoffen bepalend voor de mogelijkheid een dergelijke concentratie verhouding te behalen; de combinatie van trimethoprim met sulfadoxine is daarbij nadrukkelijk ongunstig door de relatief lange eliminatiehalveringstijd van sulfadoxine ten opzichte van trimethoprim (met name bij langdurige toediening).

Aangezien de sulfonamiden een beperkt verdelingsvolume hebben, is het synergistische effect van de combinatie met trimethoprim niet te garanderen bij exsudatieve ontstekingen of in slecht doorbloede regio's. Daarnaast is de werkzaamheid van deze combinatie (TMP/S) sterk verminderd bij purulente ontstekingen; TMP/S combinaties werken door remming van de foliumzuursynthese, die voor bacteriën essentieel is. In purulent exsudaat is een overmaat aan foliumzuur voorlopers aanwezig, waardoor het therapiesucces duidelijk afneemt.

RESISTENTIEGEGEVENS

De formulariumcommissie heeft bij het vaststellen van het formularium onder andere gebruik gemaakt van de GD monitoring 2015 en (deels) 2016.

2 BACTERIËLE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN

2.1 RESPIRATIETRACTUS

2.1.1 DIFTERIE

Bacteriespecies

Fusobacterium necrophorum

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Oxytetracycline
	2	Tylosine

Cave

- TMP/S is tevens geregistreerd voor deze indicatie, maar is niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in geval van anaerobe omstandigheden en/of necrose en pusvorming.
- Combinatiepreparaten van procaïnebenzylpenicilline en aminoglycosiden (neomycine of dihydrostreptomycine) zijn tevens geregistreerd voor deze indicatie (tweede keuze), maar niet opgenomen in bovenstaande lijst, aangezien aminoglycosiden niet werkzaam zijn tegen *Fusobacterium necrophorum* en procaïnebenzylpenicilline ook geregistreerd is als monotherapie (eerste keuze).
- Langdurig behandelen (>5 dagen) kan noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

2.1.2. BRONCHO(PLEURO)PNEUMONIE

Acute broncho(pleuro)pneumonie kan koppelsgewijs of bij individuele dieren voorkomen. De klinische verschijnselen variëren van een infectie van de voorste luchtwegen met een productieve hoest, een vieze neus, versnelde ademhaling en lichte temperatuurverhoging tot een broncho(pleuro)pneumonie met bronchiale ademgeruisen en ernstige ademnood. Het is zeer belangrijk de dieren in een zo vroeg mogelijk stadium te behandelen.

In het acute stadium zijn de betrokken pathogenen vrijwel al tijd onbekend. Onder paragraaf 2.1.2. wordt een therapiekeuze weergegeven voor de meest voorkomende verwekkers bij (broncho)pneumonie. Indien betrokkenheid van *Mycoplasma spp.* wordt verwacht, zijn niet alle preparaten onder 2.1.2. een goede keuze (zie paragraaf 2.1.3.).

Naast acute broncho(pleuro)pneumonie kunnen chronische infecties voorkomen, die in sommige gevallen een langere behandelduur nodig kunnen hebben (zie *cave* hieronder).

Bacteriespecies

Opportunistische infecties, waaronder *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* en *Histophilus somnus* (ook bekend als *Haemophilus somnus* of *Haemophilus somni*).

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Florfenicol
	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Erythromycine
	2	Oxytetracycline
	2	Tilmicosine
	2	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol
	3	Trimethoprim / sulfadoxine
	4	Tylosine
Tweede keus	1	Amoxicilline
	1	Ampicilline
	1	Gentamicine
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Gamithromycine
	2	Tulathromycine
	3	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
Derde keus	1	Danofloxacin
	1	Enrofloxacin
	1	Marbofloxacin
	2	Cefquinome
	2	Ceftiofur

Oraal

Eerste keus	1	Doxycycline
	1	Tilmicosine
	1	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfachloorpyridazine
	2	Chloortetracycline
	2	Oxytetracycline
	2	Sulfadimidine
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Flumequine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Cave

- Bij chronische infecties kan langdurig behandelen (>5 dagen) noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

Overwegingen

- Sulfadimidine is tevens geregistreerd voor deze indicatie, de synergistische combinatie van trimethoprim met een sulfonamide heeft de voorkeur.
- De registratiebeschikking van florfenicol preparaten vermeldt: 'gedurende de behandelingsperiode kan een verminderde voedselopname voorkomen'. In lijn hiermee geeft de formulariumcommissie, mede gezien de uitgebreide praktische ervaring, de aanbeveling om de eerste 3-4 levensweken(!) terughoudend te zijn met florfenicol.
- Voor orale toediening heeft doxycycline de voorkeur boven oxytetracycline en chloortetracycline vanwege een betere biologische beschikbaarheid.
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en geeft weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.
- Op basis van gegevens uit de GD-monitoring is tylosine geen voor de hand liggende keuze bij *M. haemolytica* en *P. multocida*.
- Fluoroquinolonen met een moderne registratie volgens een eenmalige hoge dosering hebben bij de derde keus middelen de voorkeur (concentratie-afhankelijke werking; bij hoge dosering is het mogelijk om al na eenmalige toediening voldoende effect te bereiken).
- *Trueperella pyogenes* kan tevens een rol spelen bij (broncho)pneumonie. Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de routine en is alleen voorbehouden aan specialistische laboratoria. Voor deze indicatie zijn procainebenzylpenicilline, tilmicosine en oxytetracycline geregistreerd. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procainebenzylpenicilline de voorkeur.

2.1.3. MYCOPLASMA SPP.

Mycoplasmata zijn veroorzakers van respiratoire infecties, artritiden en oogaandoeningen; meestal in combinatie met andere bacteriële verwekkers (o.a. *Mannheimia haemolytica* of *Pasteurella multocida*) en virale verwekkers. In verband met mogelijke betrokkenheid van andere (opportunistische) kiemen dienen ook de overwegingen onder paragraaf 2.1.2. meegenomen te worden.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Florfenicol (alleen geregistreerd als combinatiepreparaat met flunixin)
	1	Oxytetracycline
	2	Erythromycine
	2	Tylosine
Tweede keus	1	Tulathromycine
Derde keus	1	Enrofloxacin
	1	Marbofloxacin

Oraal

Eerste keus	1	Doxycycline
	2	Tilmicosine
	2	Tylosine
Tweede keus	-	
Derde keus	1	Enrofloxacin

Overwegingen

- Fluoroquinolonen met een moderne registratie volgens een eenmalige hoge dosering hebben bij de derde keus middelen de voorkeur (concentratie-afhankelijke werking; bij hoge dosering is het mogelijk om al na eenmalige toediening voldoende effect te bereiken).
- Vanwege een sterk verminderde gevoeligheid van Mycoplasmata voor smalspectrum macroliden (GD monitoring 2016), wordt hier binnen de eerste keuze middelen niet de voorkeur aan gegeven voor deze indicatie.

2.2 DIGESTIETRACTUS

2.2.1 ESCHERICHIA COLI

Bacteriespecies

Enteritis en diarree, veroorzaakt door *Escherichia coli*. Andere mogelijke verwekkers zijn o.a. rota- en coronavirussen en cryptosporidiën. Hierbij zijn algemeen ziek zijn en de samenhang met het ontstaan van sepsis belangrijke redenen om tot (systemische) toediening van antibiotica over te gaan.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol
	2	Trimethoprim / sulfadoxine
	3	Oxytetracycline

Tweede keus	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
-------------	---	---------------------------------------

Derde keus	1	Danofloxacin
	1	Enrofloxacin

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfachloorpyridazine
-------------	---	---

Tweede keus	1	Flumequine
	1	Paromomycine
	2	Apramycine
	2	Neomycine
	3	Ampicilline
	3	Colistine

Derde keus	1	Enrofloxacin
------------	---	--------------

Cave

- Colistine in de humane gezondheidszorg is een last-resort middel en recente identificatie van het *mrc-1* en *mrc-2* gen maakt dat een terughoudend gebruik in de dierhouderij noodzakelijk is. Veterinair dient dit middel uitsluitend op strikte indicatie toegepast worden. De randvoorwaarden voor het gebruik van colistine betreffen onder andere het specificeren van het noodzakelijke aanvullend onderzoek, het zo veel mogelijk inperken van de hoeveelheid dieren waarvoor colistine wordt voorgeschreven

(cohorteren), het opnemen van de noodzakelijke preventieve maatregelen in het bedrijfsgezondheidsplan en het evalueren van iedere behandeling.

- Bij sterke verdenking van onderliggende Cryptosporidiose (bij voorkeur op geleide van diagnostiek) is er een goede argumentatie voor behandeling met paromomycine, dat een biocide werking heeft tegen *Cryptosporidium spp.* (en tevens tegen *E. Coli*). In deze dieren zullen de genoemde eerste keuze middelen onvoldoende effectief zijn. Het betreft hier uitsluitend de benadering van individuele dieren met deze problematiek.

Overwegingen

- Het beleid dient te zijn gericht op preventieve maatregelen ter voorkoming van enteritis. Antimicrobiële therapie is slechts geïndiceerd bij ernstige symptomen die wijzen op een bacteriële infectie of sepsis.
- De parenterale antibioticumtherapie is alleen gericht op het behandelen van een bacteriëmie bij ernstig verzwakte dieren (zie ook coli-sepsis).
- Bij *E. coli* van rundvee komt resistentie tegen trimethoprim /sulfonamide combinaties, tetracyclines en ampicilline frequent voor (zie tevens GD-monitoring).
- Indien voor orale toediening van antibiotica wordt gekozen, is de orale biologische beschikbaarheid in het bijzonder bepalend voor de werking. TMP/S combinaties en flumequine hebben derhalve een goede systemische werking. Colistine en de genoemde aminoglycosiden werken uitsluitend in het maagdarmkanaal. Enrofloxacin kent ook een goede orale biologische beschikbaarheid, maar dient alleen op basis van een gevoeligheidsbepaling te worden ingezet. Ampicilline kent een redelijke orale biologische beschikbaarheid.
- Fluoroquinolonen met een moderne registratie volgens een eenmalige hoge dosering hebben bij de derde keuze middelen de voorkeur (concentratie-afhankelijke werking; bij hoge dosering is het mogelijk om al na eenmalige toediening voldoende effect te bereiken).

2.2.2 SALMONELLA TYPHIMURIUM

Bacteriespecies

Salmonella Typhimurium. Een *S. Typhimurium* infectie wordt gekenmerkt door hoge temperatuur, haemorrhagische tot pseudomembraneuze enteritis en hoge mortaliteit. Kan tijdens de gehele mestperiode voorkomen.

Net als bij Coli-diarree zijn algemeen ziek zijn en de samenhang met het ontstaan van sepsis belangrijke redenen om tot (systemische) toediening van antibiotica over te gaan.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol
	2	Trimethoprim / sulfadoxine
	3	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Amoxicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine
	2	Chloortetracycline
Tweede keus	1	Flumequine
	2	Apramycine
	2	Neomycine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Cave

- Langdurig behandelen (>5 dagen) kan noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

Overwegingen

- Bij *S. Typhimurium* wordt frequent resistentie waargenomen tegen aminopenicillines en tetracyclines (zie GD-monitoring).
- Gezien de ernst van de klinische verschijnselen is het aan te raden de hoogst toegelaten dosering te gebruiken.
- De toedieningsvorm bij kalveren kan oraal zijn. Bij zieke kalveren met een *S. Typhimurium* infectie is een parenterale toediening te prefereren.
- Indien voor orale toediening van antibiotica wordt gekozen, is de orale biologische beschikbaarheid in het bijzonder bepalend voor de werking. TMP/S combinaties en flumequine hebben derhalve een goede systemische werking en de genoemde aminoglycosiden werken uitsluitend in het maagdarmkanaal. Enrofloxacin kent ook een goede orale biologische beschikbaarheid, maar dient alleen op basis van een gevoeligheidsbepaling te worden ingezet.
- Fluoroquinolonen met een moderne registratie volgens een eenmalige hoge dosering hebben bij de derde keus middelen de voorkeur (concentratie-afhankelijke werking; bij hoge dosering is het mogelijk om al na eenmalige toediening voldoende effect te bereiken).
- In veel gevallen zal een deelpoppelbehandeling (rondom de 'infectiehaard') volstaan.

2.2.3 CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Bacteriespecies

Clostridium perfringens. De symptomenvormen *Clostridium*-enterotoxaemie en dysbacteriose zijn geassocieerd met eenzelfde kiem, maar hebben een verschillend klinisch verloop.

Dysbacteriose is een symptomenvorm welke bij vleeskalveren voornamelijk in de loop van de mestperiode kan voorkomen, resulterend in vage digestieklachten: afwijkend mestbeeld, volle (buike) kalveren, verminderde groei, afwijkend haarkleed en sterfte t.g.v. oplopen. De oorzaak van deze dysbacteriose is onvoldoende bekend, maar voeding (aard-kwaliteit-hoeveelheid) en zoötechnische factoren spelen een belangrijke rol.

Clostridium-enterotoxaemie daarentegen wordt gekenmerkt door acute sterfte van voornamelijk de beter bevolesde kalveren binnen een koppel. Een kalf wordt plots dood aangetroffen zonder voorafgaande symptomen. Heeft zeer bleke slijmvliezen, niet opgelopen maar wel buikig en soms met subcutaan emfyseem. Bij sectie is er een typisch beeld van een rood-paarse dunne darm met vrij bloed in het darmlumen.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
-------------	---	---------------------------

Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

Oraal

Eerste keus	1	Oxytetracycline
-------------	---	-----------------

Overwegingen

- Antibiotische therapie is geïndiceerd bij plotselinge sterfte van meerdere kalveren.
- Ter voorkoming van dysbacteriose dan wel *Clostridium*-enterotoxaemie kunnen o.a. de volgende preventieve zoötechnisch maatregelen worden genomen:
 - regelmatig en frequent sorteren van de kalveren op drinksnelheid, soort en grootte;
 - aangaande de melkverstrekking: juiste drinktemperatuur en juiste hoeveelheid: in groepen die per trog worden gevoerd is het van belang de hoeveelheid aan te passen indien er dieren vanwege ziekte niet drinken, zodat wordt voorkomen dat de overige kalveren te veel drinken;
 - structuurrijker voeren: verhouding en hoeveelheid kracht-/ruwvoer aanpassen;
 - extra watergift, m.n. tijdens behandeling;
 - additieven door de melk, m.n. organische zuren en etherische oliën.

2.3 SYSTEEMZIEKTEN

2.3.1 SEPSIS

Bacteriespecies

Verscheidene Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën; o.a. *E. coli*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus spp.* en *Histophilus somnus* (ook bekend als *Haemophilus somnus* of *Haemophilus somni*). De bron kan bijvoorbeeld een darm-, navel- of longinfectie zijn, maar is vaak onbekend. Tevens kan er een relatie zijn met polyserositis/peritonitis veroorzaakt door *Pasteurella spp.*; dit kan bij meerdere dieren in de koppel voorkomen op leeftijden variërend van 3 – 15 weken. Bij sectie valt het typisch gelige exsudaat in de buikholte op.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadoxine
Tweede keus	1	Gentamicine combineren met ampicilline, amoxicilline of procaïnebenzylpenicilline (cascadetoepassing)
	2	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	3	Ampicilline
	3	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
Derde keus	1	Cefquinome (<i>E.coli</i>)
	2	Enrofloxacin

Cave

- Gezien de ernst van de situatie en de diversiteit van de mogelijk betrokken bacteriën, is intraveneus opstarten van de therapie wenselijk en is een breed spectrum antibioticum geïndiceerd met goede werking tegen zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën.
- TMP/S is geregistreerd als eerste keuze middel voor sepsis en is in principe geschikt voor de behandeling van sepsis, onder een aantal voorwaarden. Indien de betrokkenheid van anaeroben wordt vermoed en/of er ook sprake is van een exsudatieve ontsteking, dan is TMP/S onvoldoende werkzaam. Daarnaast is bij sepsis intraveneus opstarten van de therapie wenselijk en is het doseringsregime bepalend voor het therapiesucces (zie bijlage 2).
- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met een penicilline preparaat (bij voorkeur opstarten met natrium ampicilline intraveneus, eventueel gevolgd door een langer werkende suspensie intramusculair).
NB: Voor adviesdoseringen en -wachtijden: zie bijlage 2. Bij cascadetoepassingen van aminoglycosiden dient extra voorzichtig omgegaan te worden met wachtijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren.

Overwegingen

- Bij de indicatie sepsis is direct ingrijpen noodzakelijk en kan niet gewacht worden op uitslagen van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling alvorens de therapie te starten. Bovendien is het uitvoeren van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling (vanuit een bloedkweek) in de rundveepraktijk weinig zinvol vanwege het feit dat de meeste monsters bacteriologisch een negatieve uitslag op zullen leveren, terwijl er wel degelijk sprake kan zijn van een sepsis.
- In bovenstaande lijst is binnen de tweede keuze middelen de voorkeur gegeven aan gentamicine in combinatie met ampicilline of procaïnebenzylpenicilline / neomycine boven ampicilline als monotherapie of procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine, op basis van de uitgebreidere en betere werkzaamheid tegen Gram-negatieve bacteriën (gecombineerd met de ernst van de situatie).

- Fluoroquinolonen met een moderne registratie volgens een eenmalige hoge dosering hebben bij de derde keus middelen de voorkeur (concentratie-afhankelijke werking; bij hoge dosering is het mogelijk om al na eenmalige toediening voldoende effect te bereiken).

2.3.2 MENINGO-ENCEPHALITIS

Bacteriespecies

o.a. *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus spp.* en *Histophilus somnus* (ook bekend als *Haemophilus somnus* of *Haemophilus somni*).

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Florfenicol (cascadetoepassing)
	1	Oxytetracycline
	1	Procaïnebenzylpenicilline (cascadetoepassing)
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

Cave

- Omdat er veterinair en humaan veel ervaring en literatuur beschikbaar is met betrekking tot de effectiviteit van benzylpenicilline bij meningitis, heeft de formulariumcommissie procaïnebenzylpenicilline toegevoegd aan de lijst met eerste keuze middelen. Gezien de beperkte capaciteit van benzylpenicilline om membranen en structuren te passeren, wordt geadviseerd om de hoogst mogelijke dosering aan te houden (zie tevens bijlage 2).
- Florfenicol zou vanuit het brede werkingsspectrum, de goede weefselpenetratie en de praktische ervaringen ook een geschikt eerste keuze middel kunnen zijn voor deze indicatie.

Overwegingen

- Er is nauwelijks literatuur beschikbaar omtrent de behandeling van meningitis/meningo-encephalitis bij het rund (c.q. kalf). Oxytetracycline is geregistreerd voor deze indicatie en zou op basis van werkingsspectrum en farmacokinetiek effectief kunnen zijn, indien de betrokken bacterie gevoelig is. Wel is oxytetracycline een bacteriostatisch antibioticum en kan er bij het ernstig zieke dier, met tevens in de meeste gevallen onvoldoende afweer (gezien de leeftijd), de noodzaak bestaan tot het toedienen van een bacteriocide antibioticum. Als tweede keuze middelen zijn ampicilline en procaïnebenzylpenicilline / neomycine geregistreerd met een breedspectrum bacteriocide werking.

2.3.3 SALMONELLA DUBLIN

Bacteriespecies

Salmonella Dublin. Een infectie met *Salmonella Dublin* kan een koppelsgewijze systemische infectie (sepsis) met longklachten veroorzaken en in het chronische stadium krijgen dieren oor-, klauw-, of staartpuntnecrose. De koppel vertoont het beeld van een peracute infectie. De dieren zijn opvallend stil, drinken slecht en typisch is dat er een kuchje te horen is in de koppel, zonder opvallende diarree. De dieren hebben een forse temperatuursverhoging en er is een hoge morbiditeit en mortaliteit.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol
	2	Oxytetracycline
	2	Trimethoprim / sulfadoxine
Tweede keus	1	Amoxicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine
Tweede keus	1	Flumequine
	2	Ampicilline
	2	Apramycine
	2	Neomycine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Cave

- Langdurig behandelen (>5 dagen) kan noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

Overwegingen

- Indien voor orale toediening van antibiotica wordt gekozen, is de orale biologische beschikbaarheid in het bijzonder bepalend voor de werking. TMP/S combinaties en flumequine hebben derhalve een goede systemische werking en de genoemde aminoglycosiden werken uitsluitend in het maagdarmkanaal. Enrofloxacin kent ook een goede orale biologische beschikbaarheid, maar dient alleen op basis van een gevoeligheidsbepaling te worden ingezet. Ampicilline kent een redelijke orale biologische beschikbaarheid.
- Fluoroquinolonen met een moderne registratie volgens een eenmalige hoge dosering hebben bij de derde keus middelen de voorkeur (concentratie-afhankelijke werking; bij hoge dosering is het mogelijk om al na eenmalige toediening voldoende effect te bereiken).

2.4. WONDINFECTIE/NAVELINFECTIE

Bacteriespecies

Menginfectie van diverse Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën; meestal *Trueperella pyogenes* (voorheen *Arcanobacterium*, *Actinomyces* en *Corynebacterium pyogenes*), eventueel in combinatie met anaërobe en/of Gram-negatieve bacteriën.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol
Tweede keus	1	Amoxicilline
	1	Ampicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

Cave

- Procaïnebenzylpenicilline is hoofdzakelijk werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën. In geval van ernstige infecties waarbij de betrokkenheid van Gram-negatieven wordt vermoed, kan om deze reden gekozen worden voor antibiotica met een breder spectrum van activiteit.
- TMP/S combinaties zijn onvoldoende werkzaam tegen anaëroben en bij pusvorming en necrose. Omdat er vaak een menginfectie is met Gram-negatieve en/of anaërobe bacteriën kan (langdurige) behandeling met een tweede keus middel geïndiceerd zijn. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

- Langdurig behandelen (>5 dagen) kan noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

Overwegingen

- Bij wonden zijn antibiotica uitsluitend geïndiceerd wanneer er sprake is van een infiltrerende ontsteking zonder demarcatie.

2.5. LOCOMOTIEAPPARAAT

2.5.1. ARTRITIS

Bacteriespecies

Diverse verwekkers: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Trueperella pyogenes*, *Salmonella spp.*, *Fusobacterium necrophorum*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Trimethoprim /sulfadiazine
	3	Trimethoprim /sulfadoxine
Tweede keus	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Amoxicilline
	2	Ampicilline
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

Cave

- Uit literatuur blijkt dat langdurig behandelen (>5 dagen) noodzakelijk wordt geacht voor bacteriologische genezing. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

Overwegingen

- Het gebruik van smalspectrum procaïnebenzylpenicilline heeft de voorkeur indien de artritis wordt veroorzaakt door een Gram-positieve kiem en deze gevoelig is. Bij het starten van de behandeling is

echter in de meeste gevallen onduidelijk welke verwekker(s) aanwezig is/zijn. Een tweede keus antibioticum kan derhalve geïndiceerd zijn.

- Het gebruik van TMP/S is uitsluitend geïndiceerd in de acute fase, zonder aanwezigheid van purulent materiaal.
- In de GD-monitoring (2015) wordt relatief veel resistentie gezien tegen amoxicilline en ampicilline.

2.5.2. ARTRITIS MYCOPLASMA

Artritis als gevolg van *Mycoplasma spp.* heeft een bijzonder slechte prognose bij runderen van alle leeftijden.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Oxytetracycline (cascadetoepassing)
	2	Tilmicosine (cascadetoepassing)
	2	Tylosine (cascadetoepassing)
Tweede keus	1	Tulathromycine (cascadetoepassing)
Derde keus	1	Enrofloxacin

Cave

- Enrofloxacin is het enige geregistreerde preparaat. Een van de genoemde eerste keus middelen verdient echter de voorkeur en kan via de cascaderегeling worden ingezet.

2.5.3. PERI-ARTRITIS

Bacteriespecies

Meestal veroorzaakt door *Trueperella pyogenes*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Amoxicilline
	2	Ampicilline
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

Cave

- Langdurig behandelen (>5 dagen) kan noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

Overwegingen

- Bij chronische verdikking zonder kreupelheid is behandeling met een antibioticum niet geïndiceerd. In chronische gevallen met kreupelheid verdient het de voorkeur om oxytetracycline te gebruiken in verband met de te verwachten betere weefselpenetratie.
- Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de normale routine en is alleen voorbehouden aan specialistische laboratoria. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procainebenzylpenicilline de voorkeur.

2.6. Oor

2.6.1. OTITIS

Bacteriespecies

Als oorzaak van otitis kunnen een aantal bacteriën worden aangehaald: *Mycoplasma sp.*, *Pasteurella spp.* en *Mannheimia Haemolytica* (acute infecties) in combinatie met *Corynebacterium pseudotuberculosis* (chronische infecties)), *Histophilus somni*, *Streptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Florfenicol (cascadetoepassing)
	1	Tilmicosine (cascadetoepassing)
	1	Tylosine (cascadetoepassing)
Tweede keus	1	Tulathromycine (cascadetoepassing)
Derde keus	1	Enrofloxacin (cascadetoepassing)

Oraal

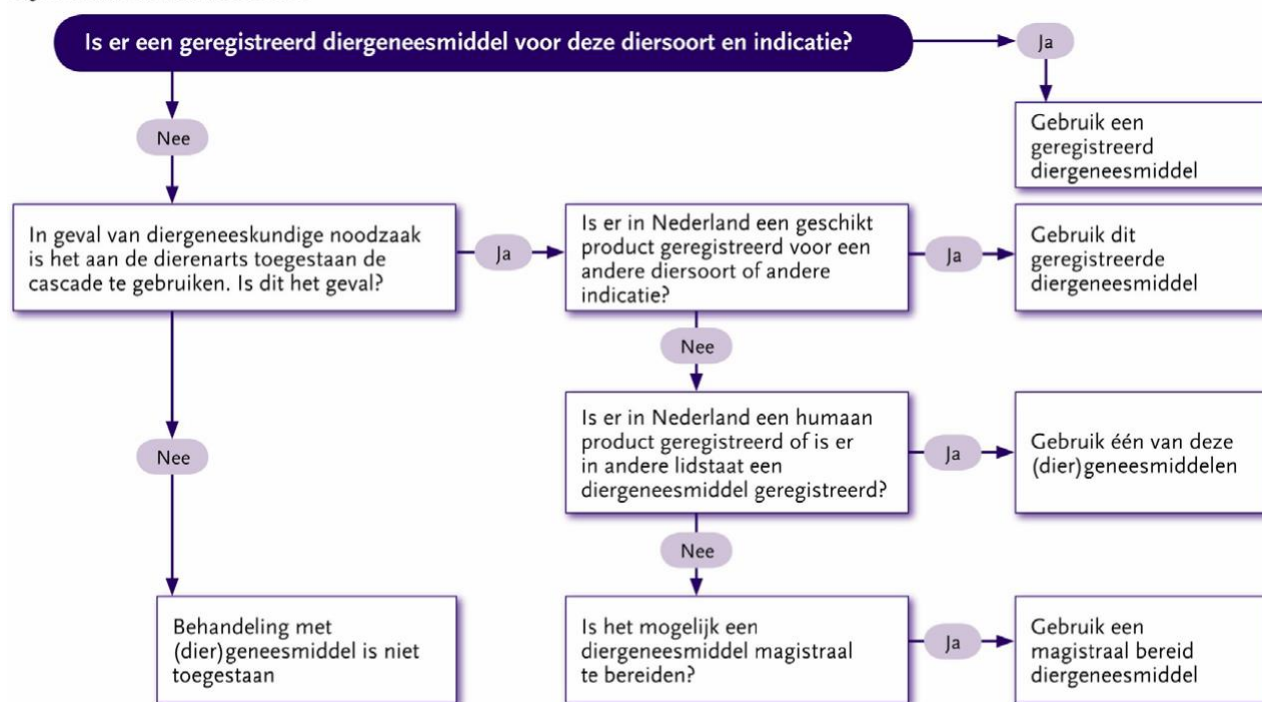
Eerste keus	1	Doxycycline (cascadetoepassing)
	1	Tilmicosine (cascadetoepassing)
	1	Tylosine (cascadetoepassing)

Cave

- voor de indicatie otitis media zijn geen middelen geregistreerd; voor de dosering wordt geadviseerd de registratiebeschikking te volgen.

Bijlage 1 Cascade en administratieve verplichtingen

Figuur 1. CASCADE naar EU-model.



Figuur 1: Cascade voor het gebruik van (dier)geneesmiddelen.

In bovenstaande figuur is de cascaderegeling voor de toepassing van (dier)geneesmiddelen schematisch weergegeven. De volledige wetteksten zijn na te lezen in het *Besluit Diergeneeskundigen* (artikelen 5.1 en 5.2), zie wetten.overheid.nl. Voor dieren die voor de productie van levensmiddelen zijn bestemd, geldt de voorwaarde dat het (dier)geneesmiddel vermeld moet staan in tabel I van Verordening (EU) Nr. 37/2010.

Administratieve verplichtingen

De dierenarts is verplicht om bij het ter hand stellen van diergeneesmiddelen volgens de cascaderegeling gedurende vijf jaar in de eigen administratie bij te houden (*artikel 5.2 Regeling Diergeneeskundigen*):

- de datum waarop de dieren werden onderzocht;
- naam en adres van de houder van de dieren;
- het aantal behandelde dieren;
- de diagnose;
- de diergeneeskundige motivering voor de toediening van het diergeneesmiddel;
- de voorgeschreven diergeneesmiddelen;
- de toegediende dosering;

- de duur van de behandeling;
- de vastgestelde wachttermijn.

Naast de verplichtingen ten aanzien van de eigen administratie heeft de dierenarts ook verplichtingen met betrekking tot de informatie naar de diereigenaar. In de administratie van de diereigenaar wordt aangetekend (*artikel 5.3 Regeling Diergeneeskundigen*):

- de datum van de behandeling met diergeneesmiddelen voor zover door de dierenarts uitgevoerd;
- benaming en, in voorkomend geval, nummer van het diergeneesmiddel;
- de identificatie van de behandelde dieren;
- de in acht te nemen wachttermijn.

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

Bovendien dient de dierenarts de diereigenaar te informeren over de toepassing van middelen en over de mogelijk daaraan verbonden risico's, in het bijzonder bij afwijken van de registratiebeschikking (*artikel 5.4 Regeling Diergeneeskundigen*).

NB: Dit zijn niet de volledige wetteksten, deze zijn te vinden via wetten.overheid.nl.

Bijlage 2 Adviesdoseringen en -wachtijden

Zoals beschreven in de inleiding, hanteert de formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee het uitgangspunt dat voor de genoemde antibiotica in dit document de registratiebeschikking leidend is voor de toe te passen doseringen (en de daarbij behorende wachtijden). Echter, voor een aantal uitzonderingsgevallen heeft de commissie onderbouwing voor het hanteren van andere doseringen (en dientengevolge ook andere wachtijden). In deze bijlage worden deze uitzonderingsgevallen weergegeven met een argumentatie en wordt tevens verwezen naar wetenschappelijke literatuur die de genoemde doseringsregimes ondersteunt.

De geadviseerde doseringsregimes, die afwijken van de registratiebeschikking, zijn gebaseerd op de voortschrijdende kennis met betrekking tot de farmacodynamiek en –kinetiek van antibiotica in relatie tot de klinische setting (*in vitro* versus *in vivo* werkzaamheid) en beschikbare onderzoeksresultaten.

De uitgangspunten achter de geadviseerde doseringsregimes zijn het creëren van optimale klinische effectiviteit van antibiotica, veiligheid van de therapie en tegelijkertijd geen verhoogd risico genereren op de ontwikkeling van bacteriële resistentie. Vanuit de literatuur wordt zelfs bevestigd dat het optimaliseren van doseringsregimes van antibiotica een verminderd risico kan geven op resistentieontwikkeling ^{1,2}.

De redenering achter de geadviseerde doseringsregimes omhelst in grote lijnen:

- het handhaven van een voldoende hoge plasmaconcentratie (boven de MIC van de betrokken kiemen volgens de huidige inzichten) voor de antibiotica met een tijdsafhankelijke werking;
- het bereiken van een voldoende hoge piekconcentratie, waarbij een concentratie-afhankelijk bacteriocide effect te verwachten is, voor de antibiotica met een concentratie-afhankelijke werking.

Hierbij is enerzijds de farmacodynamiek bepalend voor de strategie, zoals al vermeld. Anderzijds bepalen juist de farmacokinetische parameters, waaronder de biologische beschikbaarheid, het verdelingsvolume en de eliminatiehalfwaardetijd, de concentraties die bereikt worden in het plasma en het weefsel.

Op dit moment zijn er geen recente klinische studies beschikbaar die de werkzaamheid van de geregistreerde doseringsregimes onderzoeken voor de gegeven indicaties. Echter, de beredenering achter de geadviseerde doseringsregimes is van een andere aard, namelijk het optimaliseren van de effectiviteit volgens de laatste inzichten en tegelijkertijd het bewaken van veiligheid en resistentieontwikkeling. Deze doelstellingen, gecombineerd met de bovenstaande argumentatie, worden wel ondersteund door de beschikbare literatuur.

Trimethoprim / sulfonamide combinaties

Het effect van TMP/S combinaties is afhankelijk van de aanwezige concentratie van beide componenten (zie tevens inleiding). Er is een verscheidenheid aan geregistreerde TMP/S-preparaten op de Nederlandse markt met tevens verschillen in het doseringsregime op de registratiebeschikking. Hieronder volgt een kort overzicht plus de overwegingen van de formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee ten aanzien hiervan (NB: de gegeven doseringen zijn de opgetelde dosering van trimethoprim en sulfonamide, waarbij deze componenten altijd in het preparaat aanwezig zijn in een verhouding van respectievelijk 1:5).

- Trimethoprim / sulfadiazine
 - *Injectievloeistoffen*
Diverse registraties met een dosering uiteenlopend van 15 tot 24 mg/kg per dag (over 1 of 2 doses verdeeld)
 - *Orale formuleringen voor kalveren*
Diverse registraties met een dosering van respectievelijk 12.5, 15 en 24 mg/kg 2 keer daags
- Trimethoprim / sulfachloorpyridazine
 - *Orale formulering voor kalveren*
Registratie met een dosering van 12 mg/kg 2 keer daags
- Trimethoprim / sulfamethoxazol
 - *Injectievloeistoffen*
Diverse registraties met een dosering van:
 - 1 keer daags respectievelijk 15, 25 en 30 mg/kg
 - 2 keer daags respectievelijk 12 en 12.5 mg/kg
- Trimethoprim / sulfadoxine
 - *Injectievloeistoffen*
Diverse registraties met een dosering van:
 - 1 keer daags respectievelijk 15 en 16 mg/kg
 - 2 keer daags respectievelijk 7.5 en 12.5 mg/kg

Gezien de eliminatiehalfwaardetijden van beide componenten bij het rund, heeft het de voorkeur om TMP/S-preparaten 2 keer daags toe te dienen. Sulfamethoxazol, sulfachloorpyridazine en sulfadiazine kennen een eliminatiehalfwaardetijd in kalveren en runderen van ca. 2-5 uur en de eliminatiehalfwaardetijd van trimethoprim is zelfs nog korter (ca. 1-3 uur). De relatief lange eliminatiehalfwaardetijd van sulfadoxine (ca. 7-11 uur in het rund en ca. 13 uur in kalveren) ten opzichte van trimethoprim, zorgt ervoor dat het optimaal

doseren van trimethoprim / sulfadoxine preparaten moeilijk is. Indien gekozen wordt voor trimethoprim / sulfadoxine, wordt toch geadviseerd om 2 keer daags te doseren vanwege de snelle eliminatie van trimethoprim. Bij een therapieduur van 3-5 dagen zal de accumulatie van sulfadoxine naar verwachting niet voor problemen zorgen.

De voorgestelde adviesdoseringen en -doseringsintervallen hieronder zijn gebaseerd op het bovenstaande, gecombineerd met de beschikbare literatuur omtrent optimale doseringsregimes in het rund³⁻¹³. Het verschil in adviesdosering tussen het kalf en het volwassen rund is met name gebaseerd op een verschil in verdelingsvolume (zie tevens penicillines en aminoglycosiden, hieronder beschreven in deze bijlage).

Preparaat	Adviesdosering	Wachttijden
Trimethoprim / sulfadiazine ORAAL (kalveren)	2 keer daags 30 mg/kg (d.w.z. 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfadiazine)	28 dagen (vlees)
Trimethoprim / sulfachloorpyridazine ORAAL (kalveren)	2 keer daags 30 mg/kg (d.w.z. 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfachloorpyridazine)	28 dagen (vlees)
Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol PER INJECTIE	Kalveren: 2 keer daags 30 mg/kg (d.w.z. 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfadiazine of sulfamethoxazol) Volwassen runderen: 2 keer daags 15 mg/kg (d.w.z. 2.5 mg/kg trimethoprim en 12.5 mg/kg sulfadiazine of sulfamethoxazol)	28 dagen (vlees)
Trimethoprim / sulfadoxine PER INJECTIE	2 keer daags 15 mg/kg* (d.w.z. 2.5 mg/kg trimethoprim en 12.5 mg/kg sulfadoxine)	28 dagen (vlees)

**Er is beperkte literatuur beschikbaar over hoger doseren van de combinatie trimethoprim/sulfadoxine. Zoals eerder gezegd, zal bij een korte therapieduur van 3-5 dagen de accumulatie van sulfadoxine geen risico vormen. Derhalve zou ook hier de dosering van 30 mg/kg 2 keer daags aangehouden kunnen worden voor het kalf.*

Procaïnebenzylpenicilline

Procaïnebenzylpenicilline is een veilig en effectief eerste keuze antibioticum dat zowel in het volwassen rund als het kalf verschillende indicaties heeft voor systemische toepassing. Er zijn verscheidene injectievloeistoffen geregistreerd, waarbij de dosering op de registratiebeschikking varieert van 10.000 IE/kg tot 20.000 IE/kg 1 keer daags intramusculair (voor zowel volwassen rund als kalf).

Hieronder worden voor zowel het volwassen rund als het kalf adviesdoseringen en –wachttijden beargumenteerd, gebaseerd op eerder genoemde overwegingen, gecombineerd met de beschikbare literatuur omtrent optimale doseringsregimes in het rund en het kalf ^{4,14-19}.

- *Volwassen rund*

Voor het volwassen rund acht de formulariumcommissie vanuit de huidige inzichten een dosering van tenminste 20.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) noodzakelijk voor een optimaal therapeutisch effect. Voor sommige preparaten (en indicaties) kan aldus de dosering op de registratiebeschikking toegepast worden en dientengevolge ook de vastgestelde wachttijden voor vlees. Voor sommige indicaties zal er sprake zijn van cascadegebruik, omdat deze indicatie niet op de registratiebeschikking vermeld is en/of omdat de geregistreerde dosering lager is dan de bovengenoemde 20.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair). Uiteraard dienen dan cascadowachtijden aangehouden te worden van tenminste 28 dagen voor vlees en tenminste 7 dagen voor de melk.

- *Kalf*

Voor het kalf is er consensus in de literatuur en de veterinaire praktijk over de noodzaak tot hoger doseren van procainebenzylpenicilline teneinde effectieve concentraties van dit antibioticum te behalen en te behouden. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat het verdelingsvolume van dergelijke hydrofiele stoffen in kalveren hoger is dan in het volwassen rund. In de literatuur worden derhalve hoge doseringen voorgesteld voor procainebenzylpenicilline in het kalf, tot wel 65.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair). De formulariumcommissie acht een dosering van tenminste 30.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) gelegitimeerd, waarbij uiteraard een cascadowachtijd in acht genomen dient te worden van tenminste 28 dagen voor vlees. Behalve de literatuur is in deze keuze ook de uitgebreide ervaring in de praktijk leidend geweest voor de keuze van deze adviesdosering.

Aminopenicillines

Voor ampicilline en amoxicilline kan een vergelijkbare redenering gevolgd worden als het gaat over verschillen tussen kalf en volwassen rund. Echter is er wat betreft deze aminopenicillines in het rund en het kalf nauwelijks literatuur beschikbaar. Er is een verscheidenheid aan geregistreerde preparaten met aminopenicillines op de Nederlandse markt met tevens verschillen in het doseringsregime op de registratiebeschikking. Hieronder volgt een kort overzicht plus de overwegingen van de formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee ten aanzien hiervan.

- Amoxicilline

- *Injectievloeistoffen*

- Diverse registraties van amoxicilline-trihydraat met een geregistreerde dosering van 2 keer daags 10 mg/kg.

- Ampicilline
 - *Injectievloeistoffen*
 - Ampicilline-natrium: geregistreerd voor 30 mg/kg/dag, verdeeld over 2 à 3 doses.
 - Ampicilline-trihydraat: verschillende registraties, variërend in dosering van 1 keer daags 7.5 mg/kg tot 2 keer daags 10 mg/kg.
 - Ampicilline-anhydraat: verschillende registraties, variërend in dosering van 1 keer daags 8 mg/kg tot 1 keer per 2 dagen 15 mg/kg.
 - *Orale formuleringen voor kalveren*
 - Diverse registraties van ampicilline-trihydraat met een geregistreerde dosering variërend van 2 keer daags 10-15 mg/kg tot 2 keer daags 10-20 mg/kg.

Voor het volwassen rund is er onvoldoende ondersteuning vanuit de literatuur om tot een gefundeerde uitspraak te komen omtrent het eventueel aanpassen van de geregistreerde doseringsregimes en adviseert de formulariumcommissie derhalve om de registratiebeschikkingen na te volgen. Gezien de beschikbaarheid van de verschillende preparaten met uiteenlopende doseringsregimes (zie boven), adviseert de commissie te kiezen voor een preparaat met de hoogste dosering op de registratiebeschikking (en voor ampicilline-trihydraat te kiezen voor een preparaat met een doseringsinterval van 12 uur).

Voor het kalf kan vanuit de beschikbare literatuur, extrapolierend vanuit andere diersoorten en vanuit de farmacokinetiek van andere farmaca bij runderen en kalveren, worden gesteld dat in vergelijking met het volwassen rund hogere doseringen van aminopenicillines nodig zullen zijn voor het bereiken van optimaal werkzame concentraties in het dier. Onderstaande adviesdoseringen, -doseringsintervallen en –wachtijden worden voorgesteld vanuit de formulariumcommissie Vleeskalveren en Vleesvee, gebaseerd op bovenstaande overwegingen en de consensus en ervaring vanuit de veterinaire praktijk daarin meegenomen.

Preparaat	Adviesdosering	Wachttijden
Ampicilline-trihydraat ORAAL (kalveren)	Volgens registratiebeschikking de hoogst mogelijke dosering toepassen	Volgens registratiebeschikking
Ampicilline-trihydraat of amoxicilline-trihydraat PER INJECTIE	Kalveren: 2 keer daags 15 mg/kg Volwassen runderen: volgens registratiebeschikking de hoogst mogelijke dosering toepassen (2 keer daags)	28 dagen (vlees) Volgens registratiebeschikking
Ampicilline-anhydraat PER INJECTIE	Kalveren: 20 mg/kg, eventueel na 48 uur herhalen	28 dagen (vlees) Volgens registratiebeschikking

	Volwassen runderen: volgens registratiebeschikking de hoogst mogelijke dosering toepassen	
--	---	--

NB: Ampicilline-natrium is vanwege de korte werkingsduur niet geschikt voor pre-operatieve profylaxe of het intraveneus opstarten van een therapie met ampicilline in het ernstig zieke dier (zie tevens sepsis).

Gentamicine

Gentamicine is genoemd in dit formularium als monotherapie voor het kalf met (broncho)pneumonie en in combinatie met penicillines voor het ernstig zieke dier met (verdenking van) sepsis.

De registratiebeschikking van gentamicine voor het kalf gaat uit van een tijdsafhankelijke werking van dit antibioticum met een dosering van 2 mg/kg 2 keer daags. Vanuit de huidige inzichten omtrent de concentratieafhankelijke werking van gentamicine en de beschikbare literatuur in het rund (inclusief het kalf) en andere diersoorten²⁰⁻²⁸, kan gesteld worden dat:

- Voor een bacteriocide werking van gentamicine volgens het tijdsafhankelijke principe een dosering van tenminste 5 mg/kg 2 keer daags noodzakelijk is in zowel het volwassen rund als het kalf (en wellicht nog hoger in het kalf vanwege de eerdergenoemde verschillen in farmacokinetiek). Gezien de huidige kennis over de concentratieafhankelijke werking van gentamicine en de accumulatie in de nieren (die naar verwachting sterker is bij 2 keer daagse toediening) adviseert de formulariumcommissie dit doseringsregime niet.
- Voor een concentratieafhankelijk bacteriocide effect van gentamicine nog hogere doseringen nodig zijn. Daarnaast kan het doseringsinterval dan worden verlengd naar 24 uur; dit heeft als bijkomend voordeel dat er minder stapeling zal zijn van gentamicine in de nieren (proximale tubuluscellen), waardoor de toxiciteit minder zal zijn. Er is helaas alleen gedateerde literatuur beschikbaar omtrent gentamicine in het rund die uitgaat van een tijdsafhankelijke werking. Voor het volwassen rund met eerdergenoemde problematiek adviseert de formulariumcommissie een dosering van 6.6 mg/kg 1 keer daags parenteraal (in lijn met de uitgebreide ervaring en literatuur betreffende het paard²⁹⁻³¹). Voor het kalf kan hetzelfde doseringsregime gelden. Indien het erg jonge kalveren betreft, zouden zelfs nog hogere doseringen beredeneerd kunnen worden. In veulens van verschillende leeftijden is recent uitgebreid onderzoek naar de invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van gentamicine en de benodigde dosering voor het bereiken van een concentratieafhankelijk bacteriocide effect³².

Een belangrijke kanttekening bij de hierboven voorgestelde toepassing van gentamicine is dat aminoglycosiden accumuleren in de nieren (proximale tubuluscellen). Dit is ook de reden van de relatief lange wachttijden voor vlees. Indien men afwijkt van de dosering en/of de behandelduur van aminoglycosiden (waaronder gentamicine), dient men uiterst voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van een voldoende lange wachttijd voor vlees. Voor gentamicine is de geregistreerde wachttijd voor het kalf 139 dagen voor vlees, bij een dosering van

2 mg/kg 2 keer daags. Bij het toedienen van een hogere dosering 1 keer daags, zoals hierboven voorgesteld, zullen er naar verwachting geen problemen optreden bij het in acht nemen van dezelfde wachttijd (omdat de accumulatie in de nieren met name afhangt van de duur van de blootstelling; bij 2 keer daagse toediening is de accumulatie naar verwachting groter). Echter is hier geen gedegen onderzoek naar gedaan en ligt de verantwoordelijkheid voor het voorschrijven van een veilige wachttijd bij de voorschrijvend dierenarts.

REFERENTIES

1. Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):977-991. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00295.x [doi].
2. Linder KE, Nicolau DP, Nailor MD. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016:1-14. doi: 10.1517/17425255.2016.1141197 [doi].
3. Baggot JD. Systemic antimicrobial therapy in large animals. In: Bogan JA, Lees P, Yoxal AT, eds. *Pharmacological basis of large animal medicine.* Oxford, Blackwell Scientific Publications; 1983:45-69.
4. Conlon PD, Butler DG, Burger JP, Gervais MD. Evaluation of route and frequency of administration of three antimicrobial drugs in cattle. *Can Vet J.* 1993;34(10):606-610.
5. Dunkley MJ. The use of trimethoprim and sulphadoxine in cattle. *Can Vet J.* 1994;35(2):71.
6. Guard CL, Schwark WS, Friedman DS, Blackshear P, Haluska M. Age-related alterations in trimethoprim-sulfadiazine disposition following oral or parenteral administration in calves. *Can J Vet Res.* 1986;50(3):342-346.
7. Kaartinen L, Lohonen K, Wiese B, Franklin A, Pyorala S. Pharmacokinetics of sulphadiazine-trimethoprim in lactating dairy cows. *Acta Vet Scand.* 1999;40(3):271-278.
8. Kaartinen L, Gips M, Laurila T, Hartel H, Soback S, Pyorala S. Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim and tissue irritation caused by two sulphadoxine-trimethoprim containing products after subcutaneous administration in pre-ruminant calves. *Vet Res.* 2000;31(5):517-526. doi: 10.1051/vetres:2000137 [doi].

9. Nouws JF, Vree TB, Degen M, Mevius D. Pharmacokinetics of sulphamethoxazole in calves and cows. *Vet Q.* 1991;13(1):10-15. doi: 10.1080/01652176.1991.9694279 [doi].
10. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL. The effect of age and diet on sulfadiazine/trimethoprim disposition following oral and subcutaneous administration to calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 1987;10(4):331-345.
11. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL, Schwartzman RV. Pharmacokinetics of trimethoprim/sulfadiazine in neonatal calves: Influence of synovitis. *J Vet Pharmacol Ther.* 1986;9(4):446-454.
12. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL. Pharmacokinetics of sulfadiazine/trimethoprim in neonatal male calves: Effect of age and penetration into cerebrospinal fluid. *Am J Vet Res.* 1989;50(3):396-403.
13. Upson DW. *Handbook of clinical veterinary pharmacology.* Manhattan: Dan Upson Enterprises; 1988.
14. Mechor GD, Jim GK, Janzen ED. Comparison of penicillin, oxytetracycline, and trimethoprim-sulfadoxine in the treatment of acute undifferentiated bovine respiratory disease. *Can Vet J.* 1988;29(5):438-443.
15. Bateman KG, Martin SW, Shewen PE, Menzies PI. An evaluation of antimicrobial therapy for undifferentiated bovine respiratory disease. *Can Vet J.* 1990;31(10):689-696.
16. Bengtsson B, Franklin A, Luthman J, Jacobsson SO. Concentrations of sulphadimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 1989;12(1):37-45.
17. Gunn A. Rational use of antimicrobial therapy in cattle. Proceedings of the Australian Veterinary Association (AVA) Annual Conferences, AVA Annual Conference, Cattle Stream, 2008.
18. Howard JL. *Current veterinary therapy 2, food animal practice.* Philadelphia: W.B.Saunders; 1986.

19. Hjerpe CA. The bovine respiratory disease complex. In: Howard JL, ed. *Current veterinary therapy: Food animal practice* 2. Philadelphia, W.B. Saunders; 1986:670-681.
20. Abo El Sooud K. Comparative disposition kinetics and plasma protein binding of gentamicin sulphate in three juvenile animal species. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2003;50(4):196-200.
21. Burrows GE, Barto PB, Martin B. Comparative pharmacokinetics of gentamicin, neomycin and oxytetracycline in newborn calves. *J Vet Pharmacol Ther*. 1987;10(1):54-63.
22. Garg SK, Garg BD. Disposition kinetics of gentamicin following repeated parenteral administration in buffalo calves (*bubalus bubalis*). *Rev Elev Med Vet Pays Trop*. 1992;45(3-4):315-317.
23. Garg SK, Verma SP, Garg BD. Disposition kinetics of gentamicin in buffalo calves (*bubalus bubalis*) following single intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther*. 1991;14(3):335-340.
24. Nouri M, Hajikolaee MR, Constable PD, Omid A. Effect of erythromycin and gentamicin on abomasal emptying rate in suckling calves. *J Vet Intern Med*. 2008;22(1):196-201. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.0027.x [doi].
25. Haddad NS, Ravis WR, Pedersoli WM, Carson RL, Jr. Pharmacokinetics and tissue residues of gentamicin in lactating cows after multiple intramuscular doses are administered. *Am J Vet Res*. 1987;48(1):21-27.
26. Garg SK, Verma SP, Garg BD. Pharmacokinetics and urinary excretion of gentamicin in *bubalus bubalis* calves following intramuscular administration. *Res Vet Sci*. 1991;50(1):102-105. doi: 0034-5288(91)90061-R [pii].
27. Clarke CR, Short CR, Hsu RC, Baggot JD. Pharmacokinetics of gentamicin in the calf: Developmental changes. *Am J Vet Res*. 1985;46(12):2461-2466.

28. Haddad NS, Ravis WR, Pedersoli WM, Carson RL, Jr. Pharmacokinetics of single doses of gentamicin given by intravenous and intramuscular routes to lactating cows. *Am J Vet Res.* 1986;47(4):808-813.
29. Magdesian KG, Hogan PM, Cohen ND, Brumbaugh GW, Bernard WV. Pharmacokinetics of a high dose of gentamicin administered intravenously or intramuscularly to horses. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(7):1007-1011.
30. Godber LM, Walker RD, Stein GE, Hauptman JG, Derksen FJ. Pharmacokinetics, nephrotoxicosis, and in vitro antibacterial activity associated with single versus multiple (three times) daily gentamicin treatments in horses. *Am J Vet Res.* 1995;56(5):613-618.
31. Swan GE, Guthrie AJ, Mulders MS, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of gentamicin administered intravenously and intramuscularly in adult conditioned thoroughbred mares. *J S Afr Vet Assoc.* 1995;66(3):151-156.
32. Burton AJ, Giguere S, Warner L, Alhamhoom Y, Arnold RD. Effect of age on the pharmacokinetics of a single daily dose of gentamicin sulfate in healthy foals. *Equine Vet J.* 2013;45(4):507-511. doi: 10.1111/j.2042-3306.2012.00683.x [doi].
33. Divers, T., & Woodie, J. (2004). Miscellaneous anomalies. In S. Fubini, & N. Ducharme, *Farm Animal Surgery* (pp. 505-507). Elsevier.
34. Francoz, D., Fecteau, G., Desrochers, A., & Fortin, M. (2004). Otitis media in dairy calves: a retrospective study of 15 cases (1987-2002). *Canadian Veterinary Journal*, 45, 661-666.
35. Foster, P. A., Naylor, R. D., Howie, N. M., Nicholas, R. A., & Ayling, R. D. (2009). Mycoplasma bovis and otitis in dairy calves in the United Kingdom. *The Veterinary journal* (179), 455 - 457.
36. Jensen, R., Maki, L., Lauerman, L., Rath, W., Swift, B., Flack, D., et al. (1983). Cause and pathogenesis of middle ear infection in young feedlot cattle. *JAVMA*, 182, 967-972.
37. Tyler, J. (2008). Otitis media/interna. In S. Haskell, *Blackwell's five-minute veterinary consult* (pp. 649-651). Iowa, USA: Wiley-Blackwell

NB: Zoals eerder benoemd, heeft de formulariumcommissie bij het vaststellen van het beleid tevens gebruik gemaakt van de GD monitoring 2015 en (deels) 2016.