



KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ VOOR DIERGENEESKUNDE

WERKGROEP VETERINAIR ANTIBIOTICUMBELEID

FORMULARIUM MELKVEE

DECEMBER 2016

Formulariumcommissie Melkvee:

Mw. Drs. J.J.M. Bierens

Mw. Drs. L.M. van Beijnum

Mw. Dr. C.M. Dierikx

Mw. Dr. J.M. Parlevliet

Mw. Drs. R.J.W. van Rossum (voorzitter)

Dhr. Dr. J.C. Vendrig

| | | |
|------------------------------|---|-----------------------|
| Formularium melkvee | Vastgesteld door Formulariumcommissie Melkvee | Goedgekeurd door WVAB |
| Versie 1.9 | 15-12-2016 | 22-12-2016 |
| Laatste wijziging 31-05-2023 | | |

Preambule

Het formularium dat voor u ligt is het formularium melkvee.

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.

© 2016

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 | 5 |
| 2 | Bacteriële infecties van de orgaansystemen | 13 |
| 2.1 | Respiratietractus | 13 |
| 2.1.1. | Difterie | |
| 2.1.2. | (Broncho-)Pneumonie | |
| 2.1.3. | <i>Mycoplasma spp.</i> | |
| 2.1.4. | Verslikpneumonie | |
| 2.2 | Digestietractus | 18 |
| 2.2.1 | Actinobacillose | |
| 2.2.2. | Neonatale kalverdiarree | |
| 2.2.3. | <i>Salmonella Typhimurium/ Dublin</i> infectie | |
| 2.3. | Urogenitaalstelsel | 22 |
| 2.3.1. | Cystitis - pyelonefritis | |
| 2.3.2. | Acute metritis ± retentio secundinarum | |
| 2.3.3. | Chronische endometritis - pyometra | |
| 2.3.4. | Perivaginale reactie | |
| 2.4. | Uier | 26 |
| 2.4.1. | Mastitis | |
| 2.4.1.1. | Mastitis (sub)klinisch | |
| 2.4.1.2. | Mastitis klinisch ernstig | |
| 2.4.1.3. | <i>Trueperella pyogenes</i> | |
| 2.4.1.4. | Subklinische mastitis bij droogstand | |
| 2.5. | Locomotieapparaat | 32 |
| 2.5.1. | Artritis | |
| 2.5.2. | Artritis <i>Mycoplasma spp.</i> | |
| 2.5.3. | Peri-artritis | |
| 2.5.4. | Tussenklauwontsteking | |
| 2.5.5. | Mortellaro | |
| 2.6. | Zenuwstelsel | 37 |
| 2.7. | Oog | 39 |
| 2.7.1. | Keratoconjunctivitis | |
| 2.8. | Overige orgaansystemen | 40 |
| 2.8.1. | Wondinfectie - Navelinfectie | |
| 2.8.2 | Sepsis | |

- 2.8.3. Leptospirosis
- 2.8.4. Peritonitis
- 2.8.5. Pre-operatieve antibacteriële profylaxe

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Bijlage 1 | Wetgeving | 44 |
| Bijlage 2 | Adviesdoseringen en –wachtijden | 46 |
| Referenties | | 52 |

1 ALGEMENE INLEIDING (DIERSOORTOVERSCHRIJDEND)

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij melkvee. 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 antibioticarichtlijn op. 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 cascaderegeling. 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 formulariumcommissie. De gegeven voorkeursvolgorde is uitdrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde maar is een reflectie van de overwegingen van de formulariumcommissie. In de overwegingen wordt onder andere 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 voorkómen 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 formulariumcommissie zal dit commentaar bespreken, indien wenselijk verwerken in het formularium en de inzender hierover informeren.

BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN HET FORMULARIUM

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 formularium 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 formularium 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 zoals de omstandigheden waaronder de dieren worden gehouden, verzorgd en tegen ziekten beschermd bepalen 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 ermee 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 (mits het voorgeschreven doseringsregime wordt aangehouden).

- 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 (mits het voorgeschreven doseringsregime wordt aangehouden).

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.

SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM MELKVEE

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

Voor het bedrijfsspecifieke behandelplan én het voorschrijven van antibiotica gelden argumenten als bedrijfshistorie, 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 melkveehouder en de geborgde rundveedierenarts 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 zoals bijvoorbeeld in geval van kalverdiarree of mastitis, 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 melkvee komt het enkele keren voor (bijv. bij artritis a.g.v. *Mycoplasma spp.*) dat er geen eerste en tweede keuze middelen geregistreerd zijn voor melkvee. In die gevallen heeft de formulariumcommissie onderbouwd welke effectieve eerste- of tweede keuze middelen (die echter niet voor melkvee of 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 Melkvee 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 en melk (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 en 7 dagen voor de melk). 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*). Bij verdenking van een verminderde effectiviteit moet de dierenarts een farmacovigilantie melding doen bij de registratiehouder en/of het CBG-MEB. Het afwijken van de registratiebeschikking moet daarom 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 Melkvee aangaande trimethoprim/sulfonamide combinaties en het combineren van penicillinen en aminoglycosiden.

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 de combinatie van procaïnebenzylpenicilline met neomycine boven de combinatie van procaïnebenzylpenicilline met streptomycine gezien de uitgebreidere resistentie tegen streptomycine (onder andere zichtbaar in de GD monitoring). 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 ongunstiger 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 t/m 2020.

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-)PNEUMONIE

Meest voorkomend bij opgroeiende kalveren. Acute infecties van de luchtwegen bij runderen kunnen ten aanzien van 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 bronchopneumonie 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 altijd 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.).

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 (niet melkgevend rund) |
| | 2 | Oxytetracycline |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline |
| | 2 | Tilmicosine |
| | 2 | Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol |
| | 3 | Trimethoprim / sulfadoxine |
| | 4 | Tylosine |
| Tweede keus | 1 | Gamithromycine (niet melkgevend rund) |
| | 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 1 | Tulathromycine (niet melkgevend rund) |
| | 2 | Amoxicilline |
| | 2 | Ampicilline |
| | 2 | Gentamicine |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine |
| Derde keus | 1 | Danofloxacin |
| | 1 | Enrofloxacin |
| | 1 | Marbofloxacin |
| | 2 | Cefquinome |
| | 2 | Ceftiofur |

Oraal

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | 1 | Doxycycline |
| | 2 | Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfachloorpyridazine |
| | 3 | Tilmicosine |
| | 4 | Chloortetracycline |
| | 4 | Oxytetracycline |
| Tweede keus | 1 | Flumequine |
| | 2 | Ampicilline |
| Derde keus | 1 | Enrofloxacin |

Cave

- Sulfadimidine is tevens als monotherapie geregistreerd voor deze indicatie, maar is niet opgenomen in bovenstaande lijst, omdat de synergistische combinatie van trimethoprim met een sulfonamide de voorkeur heeft.

Overwegingen

- Parenterale behandeling verdient de voorkeur boven orale behandeling.
- 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*; in een zeer groot percentage van de isolaten uit de GD monitoring wordt resistentie aangetoond
- Gentamicine is alleen geregistreerd voor *Mannheimia haemolytica* bij het kalf.
- *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 procaïnebenzylpenicilline, tilmicosine en oxytetracycline geregistreerd. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline de voorkeur.

2.1.3. MYCOPLASMA SPP

Infectie van de luchtwegen die zich normaliter als koppelaandoening manifesteert en waarbij tevens in individuele dieren artritis en/of mastitis voor kan komen. 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 | Tylosine |
| Tweede keus | 1 | Tulathromycine (niet melkgevend rund) |
| Derde keus | 1 | Enrofloxacin |
| | 1 | Marbofloxacin |

Oraal

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

Overwegingen

- Vanwege een sterk verminderde gevoeligheid van Mycoplasmata voor macroliden (GD monitoring), wordt hier niet de voorkeur aan gegeven voor deze indicatie. Daarbij moet worden opgemerkt dat de verminderde gevoeligheid voor macroliden is gebaseerd op de resultaten van gevoeligheidsbepalingen van een beperkt aantal isolaten, die in de GD monitoring getest zijn.

2.1.4. VERSLIKPNEUMONIE

Bacteriespecies

Menginfectie, waarbij zowel Gram-positieven als Gram-negatieven betrokken kunnen zijn, inclusief anaeroben.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|--|
| Eerste keus | 1 | Florfenicol (niet melkgevend rund) |
| Tweede keus | 1 | Ampicilline combineren met gentamicine (cascadetoepassing) |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 3 | Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine |

Cave

- Ampicilline en amoxicilline zijn tevens geregistreerd voor deze indicatie (als monotherapie), maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege het te beperkte werkingspectrum (gecombineerd met de ernst van de situatie).
- Bij ernstig zieke dieren wordt de voorkeur gegeven aan breed spectrum, bacteriocide antibiotica en is derhalve een tweede keuze middel geïndiceerd.
- 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.

- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met ampicilline (opstarten met natrium ampicilline intraveneus, eventueel gevolgd door een langer werkende suspensie intramusculair).
NB: Voor adviesdoseringen en -wachtijden: zie bijlage 2. Bij cascadoepassingen van aminoglycosiden dient extra voorzichtig omgegaan te worden met wachtijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren.

2.2 DIGESTIETRACTUS

2.2.1 ACTINOBACILLOSE

Bacteriespecies

Actinobacillus lignerisii

Antibioticumkeuze

Parenteraal

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

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.

2.2.2 NEONATALE KALVERDIARREE

Bacteriespecies

Escherichia coli. Bij dieren jonger dan 3 dagen, meestal veroorzaakt door *E. coli* K99 (F5). 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 | Colistine |
| Derde keus | 1 | Enrofloxacin |

Cave

- Ampicilline is tevens geregistreerd voor deze indicatie (als orale toedieningsvorm), maar is niet opgenomen in de bovenstaande lijst vanwege de zeer hoge resistentiepercentages (>90%) voor *E. coli* K99 (GD monitoring).
- 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 uitsluitende 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 onderliggende Cryptosporidiose (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. Voor preventie en/of reductie van *Cryptosporidium* diarree kan de daarvoor geregistreerde werkzame stof halofuginone gebruikt worden.

Overwegingen

- Omdat bij *E. coli* van rundvee resistentie tegen trimethoprim /sulfonamide combinaties en tetracyclines frequent voorkomt (op basis van GD-monitoring met beperkt aantal isolaten), wordt indien mogelijk direct inzetten van een kweek voor het bepalen van de gevoeligheid aangeraden.
- Het beleid dient te zijn gericht op preventieve maatregelen ter voorkoming van neonatale kalverdiarree. 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).
- 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.

2.2.3 SALMONELLA TYPHIMURIUM/ SALMONELLA DUBLIN INFECTIE

S. Typhimurium infectie: hoge temperatuur, hemorrhagische tot pseudomembraneuze enteritis. Geeft op melkveehouderijen koppelgewijze diarree met uitval bij jonge en volwassen dieren.

S. Dublin infectie: koppelgewijs voorkomen van sepsis verschijnselen met hoge temperatuur, diarree, longproblemen en abortus. In een later stadium (peri)-arthritis, oor-, ondervoet- en staartpunt necrose. 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.

Bacteriespecies

Salmonella Typhimurium of *Salmonella Dublin*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

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

| | | |
|-------------|---|---------------------------------------|
| Tweede keus | 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 | Amoxicilline |

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

Oraal

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | 1 | Trimethoprim / sulfadiazine |
| | 2 | Chloortetracycline (alleen geregistreerd voor <i>S. Typhimurium</i>) |

| | | |
|-------------|---|---|
| Tweede keus | 1 | Flumequine |
| | 2 | Ampicilline (alleen geregistreerd voor <i>S. Dublin</i>) |
| | 2 | Apramycine |
| | 2 | Neomycine |

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

Overwegingen

- Bij *S. Typhimurium* wordt frequent resistentie waargenomen tegen aminopenicillines, tetracyclines en TMPS (zie GD-monitoring).
- Gezien de ernst van de klinische verschijnselen is het aan te raden de hoogst toegelaten dosering te gebruiken.
- De toedieningsvorm bij jonge kalveren kan oraal zijn. Bij zieke kalveren met een *S. Typhimurium*- of *S. Dublin* 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.

2.3 UROGENITAALSTELSEL

2.3.1 CYSTITIS/ PYELONEFRITIS

Bacteriespecies

Verschillende verwekkers: *E. coli* en *Corynebacterium renale*, maar ook haemolytische *Streptococci*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* en *Klebsiella spp*. Geadviseerd wordt een steriel monster te nemen voor bacteriologisch onderzoek en ABG.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | 1 | Trimethoprim / sulfadiazine of trimethoprim / sulfamethoxazol |
| | 2 | Trimethoprim / sulfadoxine |
| | 3 | Procaïnebenzylpenicilline |
| 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

- Procaïnebenzylpenicilline heeft een smal spectrum en is vrijwel uitsluitend werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën.
- TMP/S heeft verminderde werkzaamheid in geval van anaerobe omstandigheden en/of necrose en pusvorming.
- In bovenstaande lijst is gekozen voor procaïnebenzylpenicilline / neomycine als eerste voorkeur binnen de tweede keuze middelen op basis van de uitgebreidere en betere werkzaamheid tegen Gram-negatieve bacteriën in vergelijking met de alternatieven.

2.3.2. ACUTE METRITIS ± RETENTIO SECUNDINARUM

(Endo)Metritis puerperalis acuta tot 21 dagen postpartum bij een klinisch ziek dier. Met betrekking tot het niet klinisch zieke dier met (endo)metritis ± retentio secundinarum is er geen wetenschappelijke onderbouwing voor de toediening van antibiotica ¹.

Bacteriespecies

De belangrijkste te verwachten bacteriespecies zijn *E. coli* (met name eerste week post partum) en *T. pyogenes* (na de eerste week postpartum) en/of een mengcultuur van verschillende bacteriesoorten, waaronder anaeroben.

Antibioticumkeuze

Intra-uterien

Eerste keus 1 (Oxy)Tetracycline

Parenteraal

Eerste keus 1 Oxytetracycline

2 Tylosine

Tweede keus 1 Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

2 Ampicilline

2 Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

Derde keus 1 Ceftiofur

Cave

- Wanneer een nageboortecapsule bijvoorbeeld bij een gesloten baarmoedermond niet toegediend kan worden, kan een intra-uteriene behandeling met een oxytetracycline oplossing via de cascaderегeling worden toegepast.
- In de literatuur wordt een intra-uteriene dosering van 6-8 gram oxytetracycline geadviseerd ²⁻⁵.
- Bij een ernstig ziek dier wordt de voorkeur gegeven aan een bactericide middel (parenteraal).
- 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.

Overwegingen

- In de wetenschappelijke literatuur wordt voor metritis tot 3 weken postpartum aangehouden. Bovendien wordt het woord metritis gebruikt i.p.v. endometritis, omdat meerdere lagen van de uterus betrokken zijn in het proces.
- Behandeling is geïndiceerd bij het systemisch zieke dier (verdenking endotoxinaemie en/of sepsis) met vertoning van tenminste 2 van de volgende verschijnselen: retentio secundinarum, verhoogde rectale temperatuur, sloomheid, verminderde melkproductie, anorexie en stinkende uitvloeiing uit baarmoeder. NSAID's en vloeistoftherapie zijn geïndiceerd om het algemeen zieke dier te ondersteunen. De behandeling kan invloed hebben op het welzijn van het dier op korte termijn, echter de positieve invloed van de behandeling op latere fertiliteit is niet onomstotelijk bewezen. Uit recente literatuur is gebleken dat de uterus tot 7 dagen postpartum oxytocine receptoren bevat ⁶.
- Tylosine is vrijwel niet werkzaam tegen Gram-negatieve bacteriën.
- De leukocytenactiviteit wordt geremd door intra-uterien gebruik van (oxy)tetracycline en de duur van de retentio secundinarum neemt toe ^{4,5}.
- Aangezien bij bacteriologisch onderzoek altijd een mengcultuur van bacteriën wordt gevonden, is het niet zinvol om bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling uit te voeren.

2.3.3. CHRONISCHE ENDOMETRITIS/PYOMETRA

Chronische endometritis treedt op vanaf 14-21 dagen postpartum.

Bacteriespecies

Menginfectie van verschillende bacteriesoorten, waaronder anaeroben.

Antibioticumkeuze

Intra-uterien

| | | |
|-------------|---|----------------------|
| Eerste keus | - | |
| Tweede keus | 1 | Benzathinecefapirine |

Cave

- Er is geen eerste keuze middel voor de intra-uteriene behandeling beschikbaar. Een parenterale behandeling is niet geïndiceerd.

Overwegingen

- Indien een corpus luteum aanwezig is de behandeling met PGF2 α geïndiceerd. In de literatuur is beschreven dat het intra-uteriene gebruik van cefapirine een positief effect had op de reproductieparameters van koeien. Dit effect was alleen meetbaar bij behandeling van chronische endometritis op meer dan 26 dagen postpartum en bovendien niet significant verschillend van de behandeling met PGF2 α ⁷⁻⁹.

2.3.4. PERIVAGINALE REACTIES

Bacteriespecies

Menginfectie met anaeroben

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | |
|-------------|---|
| Eerste keus | - |
| Tweede keus | 1 Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 Ampicilline |

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.

Overwegingen

- In bovenstaande lijst is gekozen voor procaïnebenzylpenicilline / neomycine als eerste voorkeur binnen de tweede keuze middelen op basis van de uitgebreidere en betere werkzaamheid tegen Gram-negatieve bacteriën in vergelijking met ampicilline.

2.4 UIER

2.4.1. MASTITIS

Subklinische en klinische mastitis kunnen veroorzaakt worden door Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën. Voor een betrouwbare laboratoriumuitslag is het van belang om het melkmonster te nemen vóór het starten van de behandeling. Het regelmatig uitvoeren van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepalingen vormt een belangrijk onderdeel van de therapie evaluatie op bedrijfsniveau, en is een belangrijk gereedschap voor het actualiseren van het bedrijfsspecifieke behandelplan.

2.4.1.1. MASTITIS (SUB)KLINISCH (Grade I of II)

Bacteriespecies

Onder andere Stafylokokken en Streptokokken.

Antibioticumkeuze

Intramammair

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | 1 | Cloxacilline |
| | 1 | Procaïnebenzylpenicilline |
| Tweede keus | 1 | Amoxicilline / clavulaanzuur |
| | 1 | Cefalexine |
| | 1 | Cefapirine |
| | 2 | Cefalexine / kanamycine |
| | 2 | Lincomycine / neomycine |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 3 | Procaïnebenzylpenicilline / nafcilline / dihydrostreptomycine |
| Derde keus | 1 | Cefquinome |

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|--|
| Eerste keus | 1 | Penethamaathydrojodide |
| | 1 | Tylosine |
| | 2 | Trimethoprim / sulfadiazine |
| | 3 | Trimethoprim / sulfadoxine |
| Tweede keus | 1 | Procaïnbenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine |

Overwegingen

- Subklinisch betekent dat er een infectie is, maar dat er (nog) geen klinische symptomen zichtbaar zijn. Bij subklinische mastitis kan een behandeling worden ingesteld na bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.
- De behandeling van een Stafylokokken infectie met antibiotica is niet altijd effectief. Effectiviteit van de behandeling is afhankelijk van een aantal factoren o.a. de ernst van de infectie, de duur van de infectie, de leeftijd van de koe en het aantal geïnfecteerde kwartieren.
- De behandeling met procaïnebenzylpenicilline zal bij Stafylokokken (met name de coagulase negatieve Stafylokokken) niet altijd effectief zijn gezien de regelmatig voorkomende resistentie.
- Bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling heeft een belangrijke rol in het bepalen van een effectieve therapie. De interpretatie van gevoeligheidsbepalingen kan in dit kader bemoeilijkt worden door het ontbreken van valide breekpunten voor bijvoorbeeld cloxacilline en *Streptococcus uberis*.
- Voor langere behandeling dan de registratiebeschikking voorschrijft is geen eenduidige wetenschappelijke onderbouwing. Bacteriologische genezing verloopt in veel gevallen sneller dan klinische genezing, maar is in een praktijksituatie niet te beoordelen. Op basis van therapie-evaluatie en/of bedrijfshistorie kan het noodzakelijk zijn om in individuele gevallen langer te behandelen dan de registratiebeschikking.

2.4.1.2. MASTITIS KLINISCH ERNSTIG (Grade III)

(Ernstig) zieke koe.

Bacteriespecies

Ten gevolge van onder andere Gram-negatieve bacteriën, waaronder *E. coli*, *Klebsiella spp.*

Antibioticumkeuze

Intramammair

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | - | |
| Tweede keus | 1 | Amoxicilline / clavulaanzuur |
| | 1 | Cefalexine / kanamycine |
| | 1 | Lincomycine / neomycine |
| | 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 | Cefalexine |
| | 2 | Cefapirine |
| | 3 | Procaïnebenzylpenicilline / nafcilline / dihydrostreptomycine |
| Derde keus | 1 | Cefquinome |

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|-----------------------------|
| Eerste keus | 1 | Trimethoprim / sulfadiazine |
| | 2 | Trimethoprim / sulfadoxine |

| | | |
|-------------|---|--|
| Tweede keus | 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 | Ampicilline |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine |
| Derde keus | 1 | Danofloxacin |
| | 1 | Enrofloxacin |
| | 1 | Marbofloxacin |
| | 2 | Cefquinome |

Cave

- *Klebsiella spp.* zijn intrinsiek ongevoelig voor ampicilline/amoxicilline, cefalexine en cefapirine. Deze resistentie is gebaseerd op de aanwezigheid van een beta-lactamase, die weggevangen kan worden door clavulaanzuur, waardoor amoxicilline met clavulaanzuur wel werkzaam is.

Overwegingen

- Ernstige klinische mastitis kan ook veroorzaakt worden door Gram-positieve bacteriën. Een melkmonster voor bacteriologisch onderzoek blijft belangrijk.
- Bovenstaande voorkeursvolgorde is met name gebaseerd op de te verwachten effectiviteit tegen betrokken Gram-negatieve bacteriën.

2.4.1.3. WRANG

Bacteriespecies

Trueperella pyogenes, voorheen *Arcanobacterium*, *Actinomyces* en *Corynebacterium pyogenes*.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|---------------------------|
| Eerste keus | 1 | Penethamaathydrojodide |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline |
| | 3 | Tylosine |
| | 3 | Oxytetracycline |

Overwegingen

- Intramammaire behandeling heeft bij het heftig beschadigde uierweefsel onvoldoende effect. Het openleggen van het kwartier kan een goede aanvullende behandeling zijn.
- Bij een zieke koe veroorzaakt door wrang is een parenterale behandeling geïndiceerd.
- Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de normale routine. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft een smalspectrumpenicilline de voorkeur. Binnen de twee beschikbare vormen van penicilline G heeft penethamaathydrojodide de voorkeur boven procaïnebenzylpenicilline vanwege de gunstigere farmacokinetische eigenschappen (passeren van de bloed-melk-barrière).

2.4.1.4. SUBKLINISCHE MASTITIS BIJ DROOGSTAND

De criteria voor het gebruik van antibiotica bij droogzetten zijn uitgewerkt in de richtlijn: Richtlijn 'Antimicrobiële middelen bij het droogzetten van koeien'.

<https://www.kwaliteitdiergeneeskunde.nl/kwaliteit/richtlijnen/antimicrobiele-middelen-bij-het-droogzetten-van-melkkoeien>

Antibioticumkeuze

GRAM-POSITIEVE BACTERIËN

Intramammair

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | 1 | Benzathinecloxacilline |
| Tweede keus | 1 | Benethaminepenicilline / framycetine / penethamaathydroiodide |
| | 1 | Cefalexine |
| | 1 | Cefalonium |
| | 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / nafcilline / dihydrostreptomycine |
| Derde keus | 1 | Cefquinome |

GRAM-NEGATIEVE BACTERIËN

Intramammair

| | | |
|-------------|---|---|
| Eerste keus | - | |
| Tweede keus | 1 | Benethaminepenicilline / framycetine / penethamaathydroiodide |
| | 1 | Cefalonium |
| | 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / nafcilline / dihydrostreptomycine |

Overwegingen

- Het regelmatig uitvoeren van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling vormt een belangrijk onderdeel van de therapie-evaluatie, en is bepalend voor de keuze voor passend droogzetmanagement op bedrijfsniveau. Daarnaast is het een belangrijk gereedschap voor het actualiseren van het bedrijfsbehandelplan. De interpretatie van gevoeligheidsbepalingen kan in dit kader bemoeilijkt worden door het ontbreken van valide breekpunten voor bijvoorbeeld cloxacilline en *Streptococcus uberis*.

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.
- Spoelen van het gewricht met steriele spoelvloeistof (bv. fysiologische zoutoplossing of Ringers' lactaat) wordt als zinvol beschouwd.

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 (niet-melkgevend rund, cascadetoepassing) |
| | 2 | Tylosine (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 procaïnebenzylpenicilline de voorkeur.

2.5.4. TUSSENKLAUWONTSTEKING

Bacteriespecies

Menginfectie: *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|--|
| Eerste keus | 1 | Procaïnebenzylpenicilline |
| | 2 | Oxytetracycline |
| | 2 | Tylosine |
| | 3 | Tilmicosine (niet-melkgevend rund) |
| Tweede keus | 1 | Procaïnebenzylpenicilline /neomycine |
| | 2 | Amoxicilline |
| | 2 | Ampicilline |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine |
| Derde keus | 1 | Cefquinome |
| | 1 | Ceftiofur |

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

Overwegingen

- Het gebruik van het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline heeft in principe de voorkeur.
- In chronische gevallen met kreupelheid verdient het de voorkeur om oxytetracycline te gebruiken in verband met de te verwachten betere weefselpenetratie.

2.5.5. MORTELLARO

Bacteriespecies

Menginfectie: *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, Spirochaeten, *Prevotella spp.*, *Bacterioides spp.*

Antibioticumkeuze

Lokaal

| | | |
|-------------|---|----------------------------|
| Eerste keus | 1 | Chloortetracycline (spray) |
| | 1 | Oxytetracycline (spray) |
| | 1 | Thiamfenicol (spray) |

Overwegingen

- Bij koppel-klauw problemen (meer dan 15 % dieren aangetast) is het stellen van een juiste diagnose essentieel: vaak zijn stinkpoot en Mortellaro infectie in combinatie aanwezig. De individuele behandeling van met Mortellaro aangetaste poten met antibiotica bevattende spray verdient de voorkeur en bij ernstige aantasting in combinatie met een klauwverband gedurende 3 dagen.
- Een alternatief voor topicale behandeling met antibiotica is een commercieel verkrijgbare gel op basis van koper- en zinkchelaten: 1 x daags aanbrengen, 3 x per week (dag 0, dag 4 en dag 7), volgens bijsluiter eerste keer onder verband. **Voetbaden** vormen een preventieve strategie en leiden tot de beste resultaten in combinatie met koppelbekappen.
- Het koppel kan ter preventie behandeld worden met een voetbad, bevattende:
 - 4% formaline (van de handelsoplossing, 2x daags gedurende 1 dag, iedere 14 dagen herhalen, deze oplossing verversen na 200-250 koepassages) of
 - multicomponents (een combinatie van moderne desinfectantia, die elkaars werking potentiëren, concentratiebepaling volgens bijsluiter 3-5 dagen per week) zolang de problemen aanhouden. Daarna frequentie van toepassen op basis van prevalentie in het koppel.

2.6. ZENUWSTELSEL

2.6.1. 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 werkingspectrum, 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 werkingspectrum 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.

2.7. OOG

2.7.1. CONJUNCTIVITIS/ KERATITIS

Bacteriespecies

Moraxella bovis en Gram-positieve bacteriën

Antibioticumkeuze

Lokaal

| | | |
|-------------|---|-------------------------|
| Eerste keus | 1 | Cloxacilline benzathine |
|-------------|---|-------------------------|

Parenteraal

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

| | | |
|-------------|---|----------------|
| Tweede keus | 1 | Tulathromycine |
|-------------|---|----------------|

Overwegingen

- Lokale therapie verdient de voorkeur boven een parenterale benadering.

2.8. OVERIGE ORGAANSYSTEMEN

2.8.1 WONDINFECTIE / NAVELINFECTIE

Bacteriespecies

Menginfectie: meestal door *Trueperella pyogenes* (voorheen *Arcanobacterium*, *Actinomyces* en *Corynebacterium pyogenes*) eventueel in combinatie met anaeroben en 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 anaeroben en bij pusvorming en necrose. Omdat er vaak een menginfectie is met Gram-negatieve en/of anaerobe 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.

Overwegingen

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

2.8.2 SEPSIS

Bacteriespecies

Verscheidene Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|--|
| Eerste keus | 1 | Trimethoprim / sulfadiazine |
| | 2 | Trimethoprim / sulfadoxine |
| Tweede keus | 1 | Ampicilline combineren met gentamicine (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 breedspectrum antibioticum geïndiceerd met goede werking tegen zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën.
- TMP/S is geregistreerd als eerste keus middel 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 therapie succes (zie bijlage 2).
- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met ampicilline (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).

2.8.3 LEPTOSPIROSIS

Bacteriespecies

Leptospira hardjo

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|----------------------|
| Eerste keus | 1 | Oxytetracycline |
| Tweede keus | 1 | Dihydrostreptomycine |

Overwegingen

- Oxytetracycline is geregistreerd als eerste keus middel voor de behandeling van leptospirose in het rund. Indien het echter de doelstelling is om de uitscheiding van leptospiren te couperen op een bedrijf, zijn (eenmalig) aminoglycosiden geïndiceerd in een hoge dosering. Voor dit doeleinde is dihydrostreptomycine geregistreerd.

2.8.4. PERITONITIS

Bacteriespecies

Menginfectie met onder meer anaeroben.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|--|
| Eerste keus | - | |
| Tweede keus | 1 | Ampicilline combineren met gentamicine (cascadetoepassing) |
| | 2 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| | 3 | 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.
- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met ampicilline (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.
- TMP/S is tevens geregistreerd voor deze indicatie, maar is niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege onvoldoende werkzaamheid in anaerobe omstandigheden en bij pusvorming en necrose.

2.8.5. PRE-OPERATIEVE ANTIBACTERIËLE PROFYLAXE

Eénmalige toediening van antibiotica (bij voorkeur intraveneus) kan geïndiceerd zijn voorafgaande aan operaties aan het individuele dier, waarbij een verhoogd infectierisico onderkend wordt, zoals bij buikoperaties (bijv. operaties aan maagdarmkanaal, sectio, hernia umbilicalis) en operaties aan klauwen. Ampicilline natrium is geregistreerd voor deze indicatie en kan intraveneus worden toegediend vlak voor de start van de operatie.

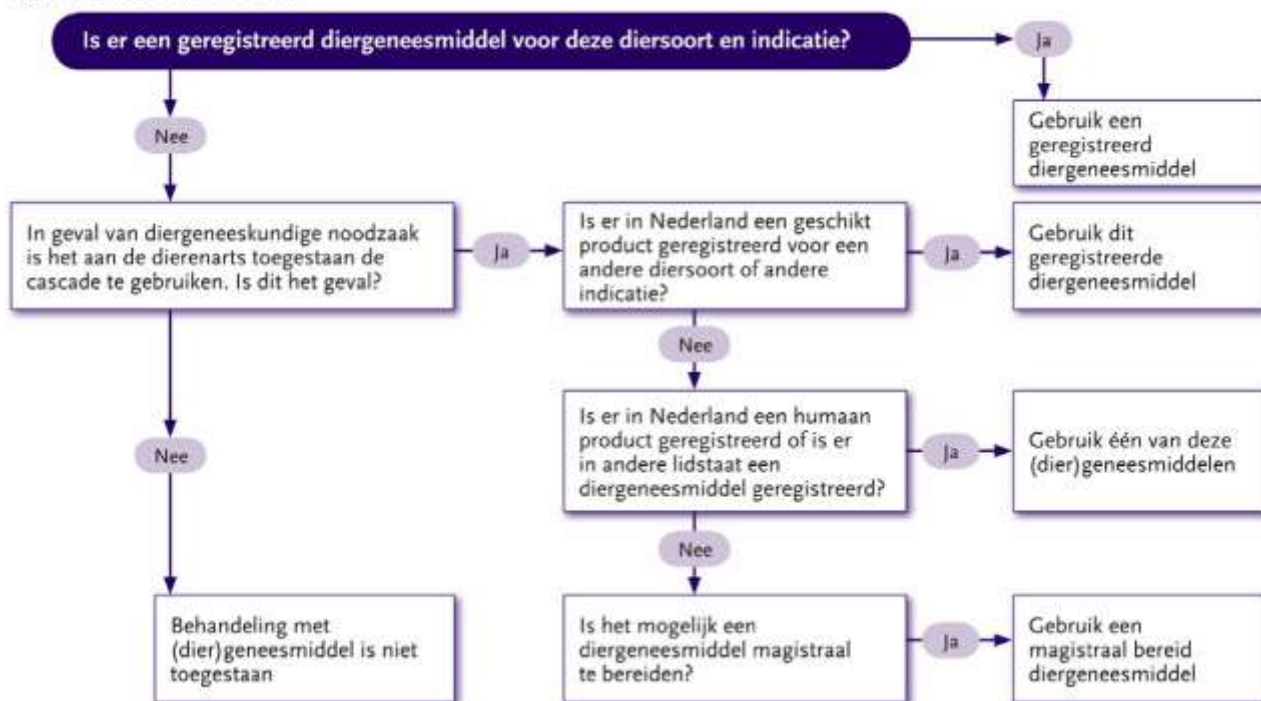
Antibioticumkeuze

Parenteraal

| | | |
|-------------|---|-------------|
| Eerste keus | | - |
| Tweede keus | 1 | Ampicilline |

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 wachtermijn.

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 is in de inleiding, hanteert de formulariumcommissie Melkvee 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 uitgebreidere 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^{10,11}.

De redentatie 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 bactericide 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 Melkvee 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 rund¹²⁻²². 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) 7 dagen (melk) |
| 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) 7 dagen (melk) |

**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^{13,23-28}.

- *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 en melk. 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 cascadowachttijden 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 procaïnebenzylpenicilline 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 procaïnebenzylpenicilline 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 cascadowachttijd 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 Melkvee 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 Melkvee, 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 Volwassen runderen: volgens registratiebeschikking de hoogst mogelijke dosering toepassen | 28 dagen (vlees) Volgens registratiebeschikking |

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

Gentamicine

Gentamicine is genoemd in dit formularium als monotherapie voor het kalf met (broncho)pneumonie en in combinatie met ampicilline voor het ernstig zieke dier met aspiratiepneumonie, peritonitis of 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 diersoorten²⁹⁻³⁷, 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 intraveneus (in lijn met de uitgebreide ervaring en literatuur betreffende het paard³⁸⁻⁴⁰). 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 effect⁴¹.

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 registreerde 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. Pyorala S, Taponen J, Katila T. Use of antimicrobials in the treatment of reproductive diseases in cattle and horses. *Reprod Domest Anim*. 2014;49 Suppl 3:16-26. doi: 10.1111/rda.12324 [doi].
2. Armengol R, Fraile L. Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows. *Theriogenology*. 2015;83(8):1344-1351. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.01.024 [doi].
3. Goshen T, Shpigiel NY. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*. 2006;66(9):2210-2218. doi: S0093-691X(06)00411-0 [pii].
4. Konigsson K, Gustafsson H, Gunnarsson A, Kindahl H. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domest Anim*. 2001;36(5):247-256.
5. LeBlanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. *Vet J*. 2008;176(1):102-114. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.12.019 [doi].
6. Perumamthadathil CS, Johnson WH, Leblanc SJ, Foster RA, Chenier TS. Persistence of oxytocin receptors in the bovine uterus during the first 7 d after calving: An immunohistochemical study. *Can J Vet Res*. 2014;78(1):72-77.
7. LeBlanc SJ. Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal*. 2014;8 Suppl 1:54-63. doi: 10.1017/S1751731114000524 [doi].
8. LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2002;85(9):2223-2236. doi: S0022-0302(02)74302-6 [pii].

9. McDougall S. Effects of periparturient diseases and conditions on the reproductive performance of new zealand dairy cows. *N Z Vet J.* 2001;49(2):60-67. doi: 10.1080/00480169.2001.36204 [doi].
10. 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].
11. 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].
12. 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.
13. 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.
14. Dunkley MJ. The use of trimethoprim and sulphadoxine in cattle. *Can Vet J.* 1994;35(2):71.
15. 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.
16. 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.
17. 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].

18. 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].
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Upton DW. *Handbook of clinical veterinary pharmacology.* Manhattan: Dan Upton Enterprises; 1988.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Gunn A. Rational use of antimicrobial therapy in cattle. Proceedings of the Australian Veterinary Association (AVA) Annual Conferences, AVA Annual Conference, Cattle Stream, 2008.
27. Howard JL. *Current veterinary therapy 2, food animal practice.* Philadelphia: W.B.Saunders; 1986.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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].
34. 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.
35. 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].
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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].

NB: Zoals eerder benoemd, heeft de formulariumcommissie bij het vaststellen van het beleid tevens gebruik gemaakt van de GD monitoring t/m 2020..