

NB: De KNMvD/WVAB-formularia worden momenteel herzien en omgeschreven naar standard operating procedures op basis van de meest recente inzichten en wetgeving. Deze versie bevat verwijzingen naar wet- en regelgeving die achterhaald is. Neem bij het toepassen van antimicrobiële middelen altijd de actuele wetgeving in acht.

Zie hiervoor onder meer:

<https://www.rvo.nl/onderwerpen/dieren-houden-verkopen-verzorgen/diergeneesmiddelen>



KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ VOOR DIERGENEESKUNDE

WERKGROEP VETERINAIR ANTIBIOTICUMBELEID

FORMULARIUM KLEINE HERKAUWERS

SCHAAP

Juni 2019

Formulariumcommissie Kleine Herkauwers:

M.B.W. van den Bosch (voorzitter geit) (MSc.)

Mw. drs. S. Bouwman

Dr. R. van den Brom

Mw. E. Dijkstra (voorzitter schaaap) (MSc.)

Drs. F. de Graaf

Drs. M. van der Heijden

Drs. P. van den Oord

Dr. P. Vellema

Dr. J.C. Vendrig

Formularium Kleine Herkauwers	Vastgesteld door Formulariumcommissie Kleine Herkauwers	Goedgekeurd door WVAB
Versie 1.0	5-5-2019	27-6-2019

Preambule

Het formularium dat voor u ligt is een deel van het Formularium Kleine Herkauwers. Door uiteenlopende ontwikkelingen binnen de schapen- en geitensector is besloten, ten behoud van het overzicht en het gebruiksgemak, om het formularium te splitsen en het formularium voor schapen en geiten apart onder te brengen. Dit formularium heeft betrekking op het antibioticagebruik bij schapen.

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 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 Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en het Veterinair Tuchtcollege (VTC) 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 veeleenvoudigd 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.

© 2019

Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde
Postbus 421, 3990 GE, Houten

Telefoon: 030-6348900, E-mail: wvab@knmvd.nl

INHOUDSOPGAVE

ALGEMENE INLEIDING (DIERSOORTOVERSCHRIJDEND)	4
SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM KLEINE HERKAUWERS	8
2 BACTERIËLE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN	11
2.1 RESPIRATIETRACTUS	11
2.1.1 LARYNGITIS	11
2.1.2 (BRONCHO-)PNEUMONIE	12
2.2 DIGESTIETRACTUS	13
2.2.1 NEONATALE DIARREE	13
2.2.2 ILEITIS TERMINALIS	14
2.2.3 CLOSTRIDIUM PERFRINGENS	15
2.3 UROGENITAALSTELSEL	16
2.3.1 ABORTUS	16
2.3.2 ACUTE METRITIS ± RETENTIO SECUNDINARUM	16
2.4 UIER	18
2.4.1 MASTITIS	18
2.5 LOCOMOTIEAPPARAAT	19
2.5.1 (POLY-)ARTHRITIS	19
2.5.2 ROTKREUPEL/TUSSENKLAUWONTSTEKING	20
2.6 ZENUWSTELSEL	21
2.6.1 MENINGO-ENCEPHALITIS / LISTERIOSE	21
2.7 OOG	22
2.7.1 KERATOCONJUNCTIVITIS	22
2.8 OVERIGE ORGAANSYSTEMEN	23
2.8.1 DERMATITIS EN NAVELONTSTEKING	23
2.8.2 PERITONITIS	24
2.8.3 PRE-OPERATIEVE ANTIBACTERIËLE PROFYLAXE	24
BIJLAGE 1 CASCADE EN ADMINISTRATIEVE VERPLICHTINGEN	26
BIJLAGE 2 ADVIESDOSERINGEN EN WACHTTIJDEN	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

ALGEMENE INLEIDING (DIERSOORTOVERSCHRIJDEND)

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij kleine herkauwers, met betrekking op het schaap. 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 Antibioticabeleid (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 diergeneesmiddeleninformatiebank.

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:

<i>Effectiviteit:</i>	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.
<i>Beperking negatieve gevolgen:</i>	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.
<i>Eerste keuze:</i>	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, daptomycine, mupirocine en tigecycline worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen volgens de WVAB nooit in dieren worden toegepast, ook niet via de cascaderегeling. 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 voor 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 worden 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 en 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 (wwab@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 dienen.

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

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, 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) 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.

Bij het toepassen van de cascade of als voor het middel geen wachttijd is aangegeven of het doseringsadvies afwijkt van het geregistreerde, 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:

1. 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).
2. 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". Dit betekent dat de voorschrijvende dierenarts het diergeneesmiddel in die situatie ter hand stelt aan de dierhouder.

SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM KLEINE HERKAUWERS

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 en het voorschrijven van antibiotica gelden argumenten als bedrijfshistorie, verandering van gevoeligheid en 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 op het moment van het opstellen van het formularium nog geen onderdeel uit van de bilaterale overeenkomst zoals die geldt voor melkvee tussen de melkveehouder en de geborgde rundveedierenarts en waarvoor de basisvoorwaarden zijn vastgelegd in private kwaliteitssystemen en wetgeving (o.a. *Besluit Diergeneeskundigen, artikel 5.9* en *Regeling Diergeneeskundigen, artikelen 5.17, 5.19, 5.20 en 5.22*).

Een adequate diagnostiek dient ten grondslag te liggen aan een therapie en het oplossen van een bedrijfsprobleem. Op grond van de uitkomsten van diagnostiek is het veelal mogelijk een gefundeerd advies te formuleren voor het nemen van een aantal structurele maatregelen c.q. lange termijn oplossingen. Medicatie met behulp van antimicrobiële middelen kan voor de korte termijn soelaas bieden, maar is nooit een lange termijn oplossing. Met name bij (orale) koppelbehandeling bestaat de mogelijkheid van resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Hierbij dient dus uitermate restrictief te worden omgegaan met antibiotica. Bij (parenterale) behandeling van individuele dieren of een deel van het koppel is dit risico veel minder groot. Bij een uitbreidend probleem kan een dierenarts soms toch besluiten om een koppelbehandeling in te stellen. Het hanteren van strikte criteria is lastig. Een voorbeeld voor benadering van deze criteria wordt aangegeven in de richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen (2015) waarbij in een noot als voorbeeld wordt aangegeven dat er van individuele therapie naar een koppeltherapie mag worden overgeschakeld als 10% van de dieren als ziek gediagnosticeerd wordt binnen vijf dagen of 4% zieke dieren binnen 24 uur.

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. Het komt regelmatig voor dat er voor de in dit formularium opgenomen indicaties geen eerste en tweede keuze middelen geregistreerd zijn. In die gevallen heeft de formulariumcommissie onderbouwd welke effectieve eerste- of tweede keuze middelen op basis van de cascade dan het best 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.

De Formulariumcommissie Kleine Herkauwers ziet weinig noodzaak tot voorschrijven van derde keuze middelen (fluoroquinolonen en derde en vierde generatie cefalosporinen). Er zijn voor de in dit formularium

opgenomen indicaties voldoende werkzame eerste en tweede keuze middelen beschikbaar. Daar waar derde keuze middelen geregistreerd zijn voor het schaap zijn deze vermeld.

DOSERINGSREGIMES, BEHANDELDUUR EN WACHTTIJDEN

De Formulariumcommissie Kleine Herkauwers 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). Voor enkele uitzonderingsgevallen heeft de commissie onderbouwing voor het hanteren van specifieke doseringen die wel binnen registraties vallen. Deze gevallen zijn beschreven bij de betreffende aandoeningen.

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 óf 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 minimaal de cascadowachttijden aan te houden (tenminste 28 dagen voor vlees en 7 dagen voor de melk). Wanneer de dierenarts 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. Bij cascadetoepassingen van aminoglycosiden dient extra voorzichtig omgegaan te worden met wachttijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren.

Voor de schapensector geldt dat in Nederland schapen zowel hobbymatig als bedrijfsmatig gehouden. De melkschapenhouderij vormt binnen de bedrijfsmatig gehouden schapen een aparte tak. Voor het doeldier melkgevend schaap adviseert de commissie bij het voorschrijven attent te zijn op de registratiebeschikking met betrekking tot de wachttermijn voor de melk. NB: Voor adviesdoseringen en -wachttijden: zie bijlage 2

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 het 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>)

COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

In aanvulling op hetgeen in de algemene inleiding vermeld staat, volgen hieronder de overwegingen van de Formulariumcommissie Kleine Herkauwers 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 procainebenzylpenicilline met neomycine boven de combinatie van procainebenzylpenicilline met streptomycine gezien de uitgebreidere resistentie tegen streptomycine (zie Rapportage Monitoring Diergezondheid van de GD). Voor de combinatie met neomycine geldt dat resistentie nog beperkt voorkomt, zodat daadwerkelijk van spectrumverbreding 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 concentratieverhouding variërend van 1:1 tot 1:100. Ondanks deze brede marge is de farmacokinetiek van beide stoffen bepalend voor de mogelijkheid een dergelijke concentratieverhouding te behalen; de combinatie van trimethoprim met sulfadoxine is daarbij nadrukkelijk ongunstig door de relatief lange eliminatiehalveringstijd van sulfadoxine ten opzichte van trimethoprim (met name bij langdurige toediening).

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

RESISTENTIEGEGEVENS

De formulariumcommissie heeft bij het vaststellen van dit formularium onder andere gebruik gemaakt van de Rapportages Monitoring Diergezondheid Kleine Herkauwers 2015, 2016 en 2017 van de GD. Tijdens het vaststellen van het antibioticumbeleid heeft de formulariumcommissie moeten vaststellen dat er slechts in beperkte mate gegevens over resistentie beschikbaar zijn. In de Rapportages Monitoring Diergezondheid Kleine Herkauwers van GD staan de gevoeligheidspatronen van de bij schapen voorkomende bacteriën en dit vormt een belangrijke bron voor het opstellen van het formularium schapen. Practici worden hierbij opgeroepen om monsters in te blijven zenden om resistentiemonitoring betrouwbaarder te maken.

2 BACTERIËLE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN

2.1 RESPIRATIETRACTUS

2.1.1 LARYNGITIS

Bacteriespecies

Onder andere *Streptococcus* spp.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procainebenzylpenicilline
	2	Tilmicosine (cave)
Tweede keus	1	Ampicilline (LA formulering)
	1	Procainebenzylpenicilline/neomycine
	2	Procainebenzylpenicilline/dihydrostreptomycine

Cave

- Langdurig behandelen (>10 dagen) is noodzakelijk voor bacteriologische genezing. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk om tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan. In het geval van een langere behandelingsduur dan de registratie voorschrijft, dienen minimaal de cascadowachttijden te worden aangehouden, te weten 28 dagen voor het vlees en 7 voor de melk. NB: Voor adviesdoseringen en -wachttijden: zie bijlage 2. Bij cascadowachttijden van aminoglycosiden dient extra voorzichtig omgegaan te worden met wachttijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren
- Tilmicosine is niet geregistreerd voor deze indicatie bij het schaap, maar gezien het brede werkingsspectrum, de goede weefselpenetratie en expert opinion ook een geschikt eerste keus middel voor deze indicatie. Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.

Overwegingen

- *Streptococcus* spp. zijn goed gevoelig voor penicilline. De effectiviteit van de behandeling kan door de aard van de aandoening (anatomische verhoudingen bij schapen met korte nekken dan wel een steriele ontsteking van het slijmvlies van de larynx en arykraakbeenderen) tegenvallen. De doordringbaarheid van betrokken weefsels is voor de geregistreerde antibiotica beperkt ten gevolge van abcedering.
- In het acute stadium heeft het combineren van de antibacteriële therapie met een eenmalige toediening van glucocorticosteroïden een positief effect. Bij drachtige schapen kunnen NSAID's worden ingezet.

2.1.2 (BRONCHO-)PNEUMONIE

Acute tot subacute pneumonie

Bacteriespecies

Onder andere *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Bibersteinia trehalosi*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Florfenicol
	1	Oxytetracycline
	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Tilmicosine
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Gamithromycine (cave)
	1	Procainebenzylpenicilline/neomycine
	1	Tulathromycine (cave)
	2	Procainebenzylpenicilline/dihydrostreptomycine

Cave

- Er bestaat een registratie voor orale behandeling met ampicilline; de Formuliercommissie Kleine Herkauwers heeft besloten dit niet op te nemen vanwege de voorkeur om parenteraal te behandelen voor deze indicatie.
- Tulathromycine en gamithromycine zijn niet geregistreerd voor deze indicatie. Op basis van empirie en naar analogie van voorhanden zijnde literatuur bij runderen is besloten deze middelen op te nemen in het Formulier Kleine Herkauwers. Deze beslissing is tevens gestoeld op het feit dat bekend is dat onder verwekkers van (broncho)pneumonie resistentie voorkomt tegen eerste keus middelen. Vaak zijn deze bacteriën dan wél gevoelig voor tulathromycine en gamithromycine.

Overwegingen

- Individuele behandeling verdient de voorkeur boven koppelbehandeling.
- Parenterale behandeling verdient de voorkeur boven orale behandeling.
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.
- *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 is oxytetracycline geregistreerd. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline de voorkeur.

2.2 DIGESTIETRACTUS

2.2.1 NEONATALE DIARREE

Bacteriespecies

Escherichia coli

Antibioticumkeuze

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfonamide combinatie (cave)
Tweede keus	1	Paromomycine (cave)
	2	Ampicilline
	3	Colistine

Parenteraal

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

Cave

- Oxytetracycline is voor deze indicatie geregistreerd als parenteraal eerste keuze middel. Echter, aangezien het een bacteriostatisch middel betreft dat onvoldoende effectief blijkt bij deze indicatie, is deze werkzame stof niet opgenomen in het formularium. Parenteraal geregistreerde middelen zijn nauwelijks opgenomen, omdat de formulariumcommissie van mening is dat orale therapie de voorkeur heeft vanwege het beoogde effect in het maagdarmkanaal. Dit, en het snelle en lethale verloop van deze aandoening zijn aanleiding voor de opname van TMP/S en paromomycine in het formularium op basis van de cascaderegeling.
- Colistine kan enkel onder strikte voorwaarden ingezet worden. Colistine is in de humane gezondheidszorg een last-resort middel en recente identificatie van het mcr-1- en mcr-2 gen maakt dat een terughoudend gebruik in de dierhouderij noodzakelijk is; veterinaire dient dit middel uitsluitend op strikte indicatie toegepast te worden. De randvoorwaarden voor het gebruik van colistine betreffen onder andere het specificeren van het noodzakelijke aanvullende 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.

Overwegingen

- Bij dieren jonger dan drie dagen is *E. coli* K99 (F5) een belangrijke oorzaak. Hierbij zijn algemeen ziek zijn en de verhoogde gevoeligheid voor sepsis belangrijke redenen om tot (systemische) toediening van antibiotica over te gaan.
- Gezien het snelle en vaak lethale verloop van de ziekte is het van belang de gevoeligheid van de verwekker, middels diagnostiek, zo snel mogelijk te achterhalen. Tevens is het advies om zieke dieren te isoleren en het biest-/hygiënemanagement te optimaliseren.
- Het beleid dient te zijn gericht op preventieve maatregelen ter voorkoming van neonatale diarree. Antimicrobiële therapie is slechts geïndiceerd bij ernstige symptomen die wijzen op een lokale bacteriële infectie of sepsis.
- Parenterale antibioticumtherapie is alleen gericht op het behandelen van een bacteriëmie bij ernstig verzwakte dieren. Omdat bij andere diersoorten frequent resistentie van *E. coli* voor trimethoprim /sulfonamide combinaties en tetracyclines voorkomt, wordt geadviseerd om, indien mogelijk, een gevoeligheidsbepaling in te zetten.
- Enrofloxacin is geregistreerd voor de behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal veroorzaakt door voor enrofloxacin gevoelige stammen van *Escherichia coli*. Derde keuze middelen kunnen alleen ingezet worden indien de noodzaak aangetoond is op geleide van bacteriologisch onderzoek en antibiogram.

2.2.2 ILEITIS TERMINALIS

Bacteriespecies

Ileitis terminalis (rekkers en strekkers) is een syndroom waarvan de etiologie niet geheel opgehelderd is. Meerdere bacteriën worden genoemd als mogelijke oorzaak van deze darmontsteking.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procainebenzylpenicilline (cave)
	1	Trimethoprim/sulfonamide combinatie (cave)
	1	Erythromycine (cave)
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procainebenzylpenicilline / neomycine

Cave

- TMP/S, procainebenzylpenicilline en erythromycine zijn niet geregistreerd maar hebben de voorkeur boven tweede keus middelen. Hoewel er geen wetenschappelijke literatuur is die deze keus onderbouwt, is op basis van expert opinion besloten deze middelen op te nemen in het Formularium Kleine Herkauwers.

2.2.3 CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Bacteriespecies

Clostridium perfringens

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Procainebenzylpenicilline (cave)
	2	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procainebenzylpenicilline / neomycine

Cave

- Procainebenzylpenicilline heeft in geval van *Clostridium perfringens* de voorkeur aangezien het een potent middel betreft met een bactericide werking, waarmee op basis van empirie de ervaringen beter zijn dan met het bacteriostatische oxytetracycline. Breedspectrum werking is niet noodzakelijk in geval van *Clostridium perfringens*.

Overwegingen

- Dit betreft een acuut, subacuut of chronisch verlopende darmaandoening met *Clostridium perfringens* als hoofdoorzaak, soms met diarree maar in veel gevallen uitsluitend met plotselinge sterfte door enterotoxaemie, meestal bij de snelst groeiende lammeren. Problemen ontstaan vaak als gevolg van rantsoenfouten of te grote/ te snelle rantsoenwisselingen. Enkel bij een subacuut of chronisch verloop is de toediening van antibiotica geïndiceerd. Een juiste vaccinatiestrategie is essentieel. Eventueel kan een noodvaccinatie ook onderdeel zijn van de therapie.

2.3 UROGENITAALSTELSEL

2.3.1 ABORTUS

Infectieuze oorzaken van abortus kunnen naast abortus ook zorgen voor vroeggeboorte, doodgeboorte en geboorte van slappe lammeren. Besmettelijke oorzaken van abortus kunnen in veel gevallen ook zoönosen veroorzaken. Het stellen van een diagnose is daarom niet alleen van belang vanwege bedrijfseconomische redenen, maar ook vanuit gezondheidsoogpunt. De diagnose kan het best gesteld worden door pathologisch onderzoek op verworpen vrucht en nageboorte. Diverse factoren vergroten de kans op het stellen van een diagnose. Voor een afwijkend aantal abortussen geldt een meldplicht (zie website NVWA).

Bacteriespecies

Chlamydia abortus

Antibioticumkeuze

Parenteraal

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

2.3.2 ACUTE METRITIS ± RETENTIO SECUNDINARUM

Bacteriespecies

Verschillende verwekkers

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procainebenzylpenicilline/neomycine
	2	Procainebenzylpenicilline/dihydrostreptomycine

Overwegingen

- Bij acute sterfte post partum kunnen *Clostridium* spp. een rol spelen en in dat geval is een noodvaccinatie met een geschikt vaccin te adviseren.
- Het combineren van antibacteriële therapie met NSAID's heeft een positief effect in het acute stadium van metritis.
- Het is niet noodzakelijk om direct antibiotica toe te dienen bij een retentio secundinarum. Indien er verschijnselen zijn van bacteriële ontsteking (stinkende, etterige uitvloeiing uit de vulva) en/of een klinisch ziek dier, kan een antimicrobiële therapie worden overwogen.

- Het is niet aan te raden om de nageboorte geforceerd met de hand te verwijderen. Dit kan leiden tot bloedingen; bovendien lukt het zelden om kort na het aflammen de gehele nageboorte ineens te verwijderen.
- De eerste twee dagen na de partus wordt de kans op het afkomen van de nageboorte vergroot door de ooi te behandelen met oxytocine.

2.4 UIER

2.4.1 MASTITIS

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

Bacteriespecies

Zowel Gram-positief als Gram-negatief.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Oxytetracycline
	2	Penethamaathydrojodide (cave)
	2	Tilmicosine
Tweede keus	1	Procainebenzylpenicilline/neomycine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Cave

- Penethamaathydrojodide is niet geregistreerd voor deze indicatie bij het schaap, maar heeft een goede mammaire doordringing, is smalspectrum en is bactericide en kan daarom ingezet worden bij deze indicatie in analogie met het rund.

Overwegingen

- In het acute stadium heeft het combineren van de antibacteriële therapie met NSAID's of glucocorticosteroïden een positief effect.
- Penethamaathydrojodide is vrijwel alleen werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën.
- Tilmicosine werkt tegen Gram-positieve bacteriën en enkele Gram-negatieve bacteriën en dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toedienaar bij zelfinjectie of orale opname.
- *Mannheimia haemolytica* is één van de belangrijkste verwekkers van mastitis bij schapen. Uitvoeren van bacteriologisch onderzoek is van belang om de verwekker aan te tonen.
- Cloxacilline is geregistreerd voor de behandeling van schapen tijdens de droogstand van subklinische infecties van de uier geassocieerd met stafylokokken soorten en *Trueperella pyogenes* gevoelig voor cloxacilline.
- Enrofloxacin is geregistreerd voor mastitis waarbij *Staphylococcus Aureus* of *Escherichia coli* is aangetoond. Derde keuze middelen kunnen alleen ingezet worden indien de noodzaak aangetoond is op geleide van bacteriologisch onderzoek en antibiogram.
- Bij een 'blauwuier' is de kans op genezing erg klein en wordt euthanasie aanbevolen.

2.5 LOCOMOTIEAPPARAAT

2.5.1 (POLY-)ARTHRITIS

Bacteriespecies

Ontsteking van één of meerdere gewrichten bij jonge lammeren, in de regel veroorzaakt door *Streptococcus* spp. Andere mogelijke verwekkers zijn: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Trueperella pyogenes*, *Salmonella* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Mannheimia haemolytica*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

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

Cave

- Uit literatuur blijkt dat langdurig behandelen (>10 dagen) noodzakelijk is voor bacteriologische genezing. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk om tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan. In het geval van een langere behandelingsduur dan de registratie voorschrijft, dienen minimaal de cascadowachttijden te worden aangehouden, te weten 28 dagen voor het vlees en 7 dagen voor de melk. NB: Voor adviesdoseringen en -wachttijden: zie bijlage 2. Bij cascadoepassingen van aminoglycosiden dient extra voorzichtig omgegaan te worden met wachttijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren

Overwegingen

- In het acute stadium heeft het combineren van de antibacteriële therapie met NSAID's een positief effect.
- Preventieve maatregelen: optimale hygiënemaatregelen (schoon verlossen, navel ontsmetten) rondom aflammeren en een goede biestvoorziening.
- Het gebruik van het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline heeft de voorkeur indien de arthritis wordt veroorzaakt door een Gram-positieve kiem en deze gevoelig is. Bij de start van de behandeling is echter in de meeste gevallen onduidelijk welke verwekker(s) aanwezig is/zijn. Een tweede keus antibioticum kan derhalve geïndiceerd zijn.
- Spoelen van het gewricht met steriele spoelvloeistof (bv. fysiologische zoutoplossing of Ringers' lactaat) wordt als zinvol beschouwd.

2.5.2 ROTKREUPEL/TUSSENKLAUWONTSTEKING

Besmettelijke tussenkluwaandoening met ondermijning van het klauwhoorn.

Bacteriespecies

Dichelobacter nodosus / *Fusobacterium necrophorum*

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Oxytetracycline
	2	Tilmicosine
Tweede keus	1	Gamitromycine
	1	Procainebenzylpenicilline/neomycine
	1	Tulathromycine

Topicaal

Eerste keus	1	Chloortetracycline
	1	Oxytetracycline
	1	Thiamfenicol

Overwegingen

- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie.
- In geval van infectie is het in de eerste plaats belangrijk om de diagnose te bevestigen. Rotkreupel is een factorenziekte en zodoende is een totaalaanpak van belang. Een behandeling is eenvoudiger naarmate het koppel kleiner is. In grote koppels en in chronische gevallen is rotkreupel een aandoening die enkel met een strikt doorgevoerd behandelplan, doorzettingsvermogen, stiptheid en tijd kan worden opgelost. In het kader van het voorkomen van insleep van infecties is het belang van quarantainemaatregelen groot.

2.6 ZENUWSTELSEL

2.6.1 MENINGO-ENCEPHALITIS / LISTERIOSE

Bacteriespecies

Vaak ten gevolgen van een orale infectie met *Listeria monocytogenes*.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	1	Florfenicol (cave)
	1	Oxytetracycline
	1	Procaïnebenzylpenicilline (cave)
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline/neomycine
	2	Procainebenzylpenicilline/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. De formulariumcommissie adviseert voor deze aandoening een aangepaste dosering, zie bijlage 2.
- Florfenicol is niet geregistreerd voor deze indicatie, maar is gezien het brede werkingsspectrum, de goede weefselpenetratie en de praktische ervaringen, ook een geschikt eerste keus middel voor deze indicatie.

Overwegingen

- In het acute stadium heeft het combineren van de antibacteriële therapie met NSAID's of glucocorticosteroiden een positief effect.
- Advies is om graslandbeheer, voederwinning, inkuilen en opslag te optimaliseren.

2.7 OOG

2.7.1 KERATOCONJUNCTIVITIS

Bacteriespecies

Primaire infecties veroorzaakt door *Mycoplasma conjunctivae*.

Daarnaast mogelijk secundair veroorzaakt door Gram-positieven, *Chlamydia* spp., *Branhamella ovis*.

Antibioticumkeuze

Lokaal

Eerste keus	1	Chloortetracycline (cave)
	2	Cloxacilline benzathine

Cave

- Gezien de goede gevoeligheid van *Mycoplasma conjunctivae* voor chloortetracycline is besloten om chloortetracycline op te nemen in het formularium.

Overwegingen

- In de meeste gevallen is een behandeling met antimicrobiële middelen niet zinvol. Indien toch wordt besloten tot het instellen van een behandeling verdient een lokale therapie de voorkeur boven een parenterale benadering.
- Hoewel meerdere verwekkers in de literatuur beschreven worden, wordt *Mycoplasma conjunctivae* als de belangrijkste primaire oorzaak gezien. Ook *Branhamella ovis* kan bij schapen secundair een rol spelen bij keratoconjunctivitis. De meeste dieren genezen in een aantal weken zonder restverschijnselen ook zonder de toepassing van antibiotica. Indien toch wordt besloten tot een behandeling is een oogzalf met een tetracycline of een parenterale toepassing met langwerkende oxytetracycline bij een individueel dier de aangewezen therapie. Op een professioneel bedrijf met veel aangetaste schapen is een dergelijke therapie echter praktisch niet uitvoerbaar en niet nodig. Bij het toepassen van antibiotica treden zeker in grote koppels vaak recidieven op. Aangeraden wordt om niet te behandelen en natuurlijk herstel af te wachten. Een advies om niet te behandelen vergt vaak veel overredingskracht en vertrouwen, zeker als er sprake is van ernstige klinische symptomen. Schapen die tijdelijk blind zijn moeten apart van het koppel en liefst binnen worden gehouden om ze gemakkelijk bij voer en water te laten komen.
- In het acute stadium heeft het combineren van de antibacteriële therapie met NSAID's een positief effect.

2.8 OVERIGE ORGAANSYSTEMEN

2.8.1 DERMATITIS EN NAVELONTSTEKING

Secundaire infecties bij wonden, myiasis, ecthyma contagiosum, etc.

Bacteriespecies

Betreft in meeste gevallen een menginfectie door *Trueperella pyogenes*, *Streptococcus* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, eventueel in combinatie met anaëroben en Gram-negatieve bacteriën.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

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

Lokaal

Eerste keus	1	Chloortetracycline
	1	Oxytetracycline
	1	Thiamfenicol

Cave

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

Overwegingen

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

2.8.2 PERITONITIS

Bacteriespecies

Menginfectie met onder meer anaëroben.

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	-	
Tweede keus	1	Ampicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline/neomycine
	2	Procainebenzylpenicilline/dihydrostreptomycine
Derde keus	1	Enrofloxacin

Cave

- Langdurig behandelen (>5 dagen) kan noodzakelijk zijn voor een afdoende therapeutisch effect. Meldingen bij de houder van de registratiebeschikking of Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk om tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan. In het geval van een langere behandelingsduur dan de registratie voorschrijft, dienen minimaal de cascadowachttijden te worden aangehouden, te weten 28 dagen voor het vlees en 7 voor de melk. NB: Voor adviesdoseringen en -wachttijden: zie bijlage 2. Bij cascadowachttijden van aminoglycosiden dient extra voorzichtig omgegaan te worden met wachttijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren

Overwegingen

- Enrofloxacin is geregistreerd voor schapen met een sepsis verdacht van *Escherichia coli*. Derde keuze middelen kunnen alleen ingezet worden indien de noodzaak aangetoond is op geleide van bacteriologisch onderzoek en antibiogram.

2.8.3 PRE-OPERATIEVE ANTIBACTERIËLE PROFYLAXE

Eénmalige toediening van antibiotica kan geïndiceerd zijn voorafgaande aan operaties aan het individuele dier, waarbij een verhoogd infectierisico onderkend wordt, zoals bij buikoperaties (o.a. sectio caesarea, hernia umbilicalis).

Antibioticumkeuze

Parenteraal

Eerste keus	-	
Tweede keus	1	Ampicilline (cave)
	2	Procainebenzylpenicilline/dihydrostreptomycine

Cave

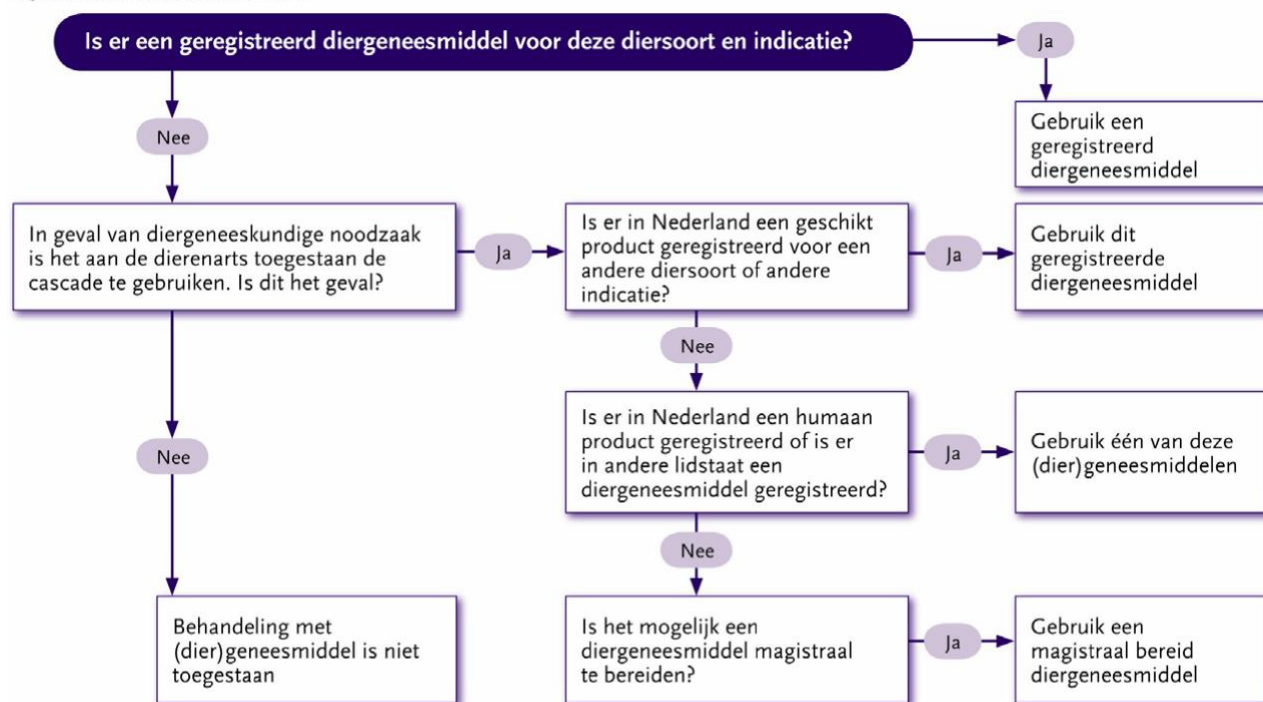
- De Formulariumcommissie Kleine Herkauwers adviseert op basis van empirie om ampicilline voorafgaand aan de chirurgische behandeling toe te passen.

Overwegingen

- Tetanus profylaxe voorafgaand aan een chirurgische ingreep wordt geadviseerd.

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 ADVIESDOERINGEN EN WACHTTIJDEN

1. Systemische toepassing van geregistreerde producten voor het schaap.

Zoals beschreven is in de inleiding, hanteert de formulariumcommissie het uitgangspunt dat voor de geregistreerde antibiotica voor het schaap de registratiebeschikking leidend is voor de toe te passen doseringen (en de daarbij behorende wachttijden). Echter, voor procaïnebenzylpenicilline bij meningitis en bij gebruik van dit middel bij zeer jonge dieren heeft de commissie onderbouwing voor het hanteren van een hogere dosering (en dientengevolge ook andere wachttijden).

Procaïnebenzylpenicilline

In het verlengde van studieresultaten omtrent de dosering van procaïnebenzylpenicilline bij runderen (zie o.a. formularium Melkvee 2016) adviseert de formulariumcommissie om procaïnebenzylpenicilline voor het ziektebeeld 'meningitis' bij het schaap hoger te doseren. Benzylpenicilline heeft een beperkte capaciteit om membranen en structuren te passeren. Hoewel de hoogst geregistreerde dosering voor niet-melkgevende schapen 15.000 IE per kg lichaamsgewicht is, adviseert de Formulariumcommissie een dosering van 30.000 IE per kg lichaamsgewicht. Bij dit doseringsregime dient de cascadowachttijd in acht te worden genomen van tenminste 28 dagen voor het vlees. De wachttijd voor de melk in schapen die melk produceren voor humane consumptie wordt onder paragraaf 3 van deze bijlage besproken.

Daarnaast acht de formulariumcommissie het voldoende onderbouwd om, in lijn met andere diersoorten, procaïnebenzylpenicilline hoger te doseren in zeer jonge dieren met ernstige infecties, onder andere vanwege het hogere verdelingsvolume in zeer jonge dieren, gecombineerd met de ruime veiligheidsmarge van dit antibioticum. Ook hier adviseert de formulariumcommissie een dosering van 30.000 IE per kg lichaamsgewicht met een wachttijd voor vlees van tenminste 28 dagen.

2. Systemische toepassing van niet-geregistreerde producten voor het schaap

In dit formularium zijn ook middelen opgenomen die niet geregistreerd zijn voor het schaap en middels de cascadereregeling zijn ingebracht (geregistreerd voor het rund). Er is onvoldoende literatuur beschikbaar om alternatieve doseringen van deze middelen te onderbouwen voor het schaap. De formulariumcommissie adviseert om bij deze middelen de adviesdoseringen voor het rund te hanteren (zie ook betreffende formularia). In onderstaande tabel zijn de betreffende middelen en de adviesdoseringen uiteengezet. Voor deze cascadetoepassingen dient de cascadowachttijd in acht te worden genomen van tenminste 28 dagen voor het vlees. De wachttijd voor de melk in schapen die melk produceren voor humane consumptie wordt onder paragraaf 3 van deze bijlage besproken.

Antibioticum	Doseringsregime
Paromomycine	25-50 mg/kg P.O. per dag (zie registratiebeschikking)
Trimethoprim / sulfadiazine of sulfachloorpyridazine (lammeren)	30 mg/kg P.O. 2 keer daags (d.w.z. 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfonamide)
Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine	30 mg/kg I.M. 2 keer daags (d.w.z. 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfonamide)
Erythromycine	5 mg/kg I.M. 1 keer daags
Penethamaatdihydrojodide	15 mg/kg I.M. 1 keer daags

3 Niet-geregistreerde producten voor het melkgevend schaap

In dit formularium is een groot aantal middelen opgenomen die niet geregistreerd zijn voor het schaap, dat melk produceert voor humane consumptie. Dit kan in een aantal gevallen een knelpunt opleveren bij de behandeling van deze dieren, zeker bij ziektebeelden tijdens de lactatie.

Onderstaande producten zijn niet geregistreerd voor het melkgevend schaap.

- Florfenicol
- Tulathromycine
- Gamithromycine
- Oxytetracycline LA-preparaten
- Procaïnebenzylpenicilline
- Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycinesulfaat
- Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

Van deze antibiotica zijn florfenicol, gamithromycine en tulathromycine binnen de EU helemaal niet toegelaten voor dieren die melk produceren voor humane consumptie vanwege het ontbreken van een MRL voor melk. Daarom dienen deze antibiotica dan ook **niet** te worden toegepast in schapen die melk produceren voor humane consumptie.

Voor de overige genoemde antibiotica hierboven is wel een MRL voor melk beschikbaar en tevens een geregistreerde wachttijd voor melk voor het rund. Deze antibiotica zouden toegepast kunnen worden in het melkproducerende schaap indien daar een goede reden voor is. Er dient dan een wachttijd voor melk van minimaal 7 dagen aangehouden te worden. Indien de geregistreerde wachttijd voor melk voor het rund langer is dan 7 dagen, dient minimaal deze wachttijd aangehouden te worden en is het aan de dierenarts of hij/zij hier nog een extra veiligheidsmarge op voorschrijft, eventueel mede aan de hand van metingen in de melk van individuele dieren. Indien doseringen worden toegepast die afwijken van de registratiebeschikking (zie ook paragraaf 1), dient de wachttijd voor melk eveneens minimaal 7 dagen te zijn, of langer afhankelijk van de geregistreerde wachttijd.