

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 VARKEN

september 2019

Formulariumcommissie varken:

Dr. E. van Duijkeren
Drs. P.A. den Hartog
Dr. A.J. van Hout
M.J.F. Kanter MSc
Dr. A. van Nes
Drs. M.A.R. Schyns

Formularium varken	Vastgesteld door de formulariumcommissie varken	Goedgekeurd door de WVAB
Versie 2.0	18 juni 2018	11 februari 2019

Preamble

Het formularium dat voor u ligt is het formularium varken.

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 formulariumcommissie en goedgekeurd en 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, maar is een richtlijn. 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, Natuurbeheer en Voedselkwaliteit 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 (zie richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen). De KNMvD adviseert de dierenarts dringend om de voormelde keuzeoverweging op zodanige wijze vast te leggen (zie richtlijn verslaglegging), 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.

© 2019

Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde
Postbus 421, 3990 GE, Houten
Telefoon: 030-6348900
E-mail: wvab@knmvd.nl

Contents

1	ALGEMENE INLEIDING	5
1.1	DIERSOORTOVERSCHRIJDEND DEEL	5
1.2	BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN HET FORMULARIUM	8
1.3	COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA	8
1.4	CASCADE EN OFF LABEL USE	8
2	SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM VARKEN	11
2.1	DOSERINGSREGIMES, BEHANDELDUUR EN WACHTTIJDEN	13
2.2	COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA	14
2.2.1	Combinatie penicilline en aminoglycosiden	14
2.2.2	Combinatie trimethoprim en sulfonamiden	14
2.3	RESISTENTIEGEGEVENS	14
2.4	KINETIEK	15
3	BACTERIELE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN	16
3.1	RESPIRATIETRACTUS.....	16
3.1.1	ENZOOTISCHE PNEUMONIE	16
3.1.2	RHINITIS/BRONCHOPNEUMONIE	17
3.1.3	PLEUROPNEUMONIE	18
3.2	DIGESTIETRACTUS	19
3.2.1	NEONATALE DIARREE	19
3.2.2	CLOSTRIDIUM INFECTIE	20
3.2.3	SPEENDIARREE/OEDEEMZIEKTE	21
3.2.4	SALMONELLOSE.....	23
3.2.5	VARKENS DYSENTERIE	23
3.2.6	INTESTINAL ADENOMATOSIS COMPLEX.....	24
3.3	UIER	25
3.3.1	MASTITIS.....	25
3.4	HUID- en WONDINFECTIES.....	25
3.4.1	SMEERWRANG / SMEERPOKKEN.....	25
3.4.2	DERMATITIS.....	26
3.5	LOCOMOTIE/ZENUWSTELSEL	27
3.5.1	ARTRITIS/MENINGO-ENCEPHALITIS	27
3.5.2	KROONRANDONTSTEKING/BESCHADIGING	27
3.6	SPECIFIEKE SYSTEMISCHE AANDOENINGEN.....	28
3.6.1	POLYSEROSITIS (Glässer)	28

3.6.2	VLEKZIEKTE	29
4	Bijlage 1 Cascade en administratieve verplichtingen	31
5	Bijlage 2 Adviesdoseringen en -wachtijden	33

1 ALGEMENE INLEIDING

1.1 DIERSOORTOVERSCHRIJDEND DEEL

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij varkens. Het doel van het formularium is voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het voorkomen van het ontstaan en het verspreiden van resistente bacteriën door diergeneeskundig antibioticumgebruik.

De formularia zijn onderdeel van het antibioticumbeleid van de KNMvD. De formularia worden vastgesteld door formulariumcommissies en goedgekeurd door de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB).

De formulariumcommissie stelt voor de meest relevante bacteriële aandoeningen bij de betreffende diersoort een richtlijn op voor de toepassing van antibiotica. Deze indicaties worden per orgaansysteem behandeld. Voor de belangrijkste indicaties wordt indien mogelijk een beargumenteerde keuzevolgorde aangegeven. Hierbij is vanwege de risico's voor dier- en volksgezondheid zo veel mogelijk rekening gehouden met onder meer resistentieontwikkeling, voor zover die op basis van beschikbare en openbare gegevens bekend is. In beginsel worden per indicatie geregistreerde werkzame stoffen opgenomen zoals die opgenomen zijn in de CBG-MEB diergeneesmiddelen informatiebank.

Daar waar de formulariumcommissie constateert dat er voor een bepaalde aandoening geen geregistreerd antibioticum beschikbaar is, er argumentatie bestaat voor het niet opnemen van een geregistreerd antibioticum of het wenselijk acht om een niet geregistreerd antibioticum voor een indicatie op te nemen, wordt dit beschreven in een *cave*. Toepassing van dergelijke middelen kan via de 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 keuzevolgorde¹ 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.

¹ <https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2018/09/180904-wvab-richtlijn-3.4-definitief.pdf>

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 (ESBL/AmpC). 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 mits een bacteriologisch onderzoek niet mogelijk is. Deze middelen kunnen slechts bij uitzondering en onder voorwaarde van bijlage 9 van de Regeling Diergeneesmiddelen 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, is dat door middel van een keuzevolgorde 1, 2, 3 of 4 aangegeven. Als 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 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.

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

1.3 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).

1.4 CASCADE EN OFF LABEL USE

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en/of 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 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 de doeldiersoort is geregistreerd voor een andere indicatie (maar verder conform registratiebeschikking toegepast wordt), kan de wachttijd worden aangehouden die de registratiebeschikking vermeldt.
- Komt het voor het te behandelen doeldier en de indicatie geregistreerde middel uit een andere EU lidstaat en wordt dat middel binnen de registratiebeschikking van de betreffende lidstaat voorgeschreven, dan kan de wachttijd worden aangehouden die in de betreffende lidstaat bij de registratie is vastgesteld.

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

2 SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM VARKEN

De varkenssector hanteert voor deelnemers aan IKB Varken en IKB Nederland Varkens de positieve lijst diergeneesmiddelen voor antibiotica. Voor een aantal antibiotica wijkt de positieve lijst af van dit formularium. Per 1 januari 2012 komen er geen derde en vierde generatie cefalosporinen en fluoroquinolonen meer voor op de positieve lijst. De commissie adviseert voor het opstellen van het bedrijfsspecifieke behandelplan voor IKB varkensbedrijven en het voorschrijven rekening te houden met de vigerende IKB positieve lijst.

In dit formularium worden geen derde keuze middelen genoemd. Indien de dierenarts het gebruik van een derde keuze middel noodzakelijk acht, vindt de formularium commissie dit gerechtvaardigd, mits aan de voorzorgsprincipes voldaan wordt. Het is wettelijk verboden derde keuze middelen toe te passen, indien uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat andere antibiotica inzetbaar zijn (Besluit Diergeneeskundigen, artikel 5.7, Regeling Diergeneeskundigen, artikel 5.8). Dit betekent dat wanneer er een effectief eerste- of tweede keuze middel beschikbaar is, dit middel ingezet dient te worden, boven een voor die diersoort of indicatie geregistreerd derde keuze middel.

Naar de mening van de formulariumcommissie biedt dit formularium een uitstekend vertrekpunt voor het opstellen van een praktijkformularium dat uitgangspunt is voor het opstellen van bedrijfsspecifieke behandelplannen. Voor het bedrijfsspecifieke behandelplan gelden argumenten als bedrijfshistorie, gevoeligheid van de agentia, ernst en snelheid van verloop van de infectie op het bedrijf. 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 is dit risico veel minder relevant. Indien de indicatie voor behandeling met antimicrobiële middelen niet in dit formularium vernoemd is, kan men zelf het meest geschikte antimicrobiële middel zoeken op www.cbg-meb.nl, met in achtneming van de richtlijn van de WVAB ten aanzien van de indeling van de werkzame stoffen in eerste, tweede en derde keuze.

Het bedrijfsspecifieke behandelplan maakt normaliter onderdeel uit van een bedrijfsgezondheidsplan en dient gebaseerd te zijn op het formularium varken en maakt onderdeel uit van de regelingen IKB Varken en IKB Nederland Varkens.

De formulariumcommissie heeft het aantal eerstekeuzemiddelen bewust groot gehouden. Dit geeft de dierenarts wel een verantwoordelijkheid om verstandig om te gaan met een keus wanneer er resistentie aangetoond is tegen een middel, daar er regelmatig ook resistentie tegen antibiotica uit dezelfde groep aanwezig is.

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). Voor de basiskennis aangaande farmacokinetiek en

farmacodynamiek, is gebruik gemaakt van de serie van vier artikelen zoals vermeld in de voetnoot²

Voorts is de beschikbare klinische expertise benut als bron van aanvullende informatie. Van de verschillende veiligheidsaspecten krijgt het voorkómen van resistentie veel aandacht, waardoor middelen met een smal werkingsspectrum de voorkeur genieten boven middelen met een breder werkingsspectrum. 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. De overwegingen hiertoe zijn zoveel mogelijk aangegeven.

Tenslotte nog dit:

- 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 antibacteriële middelen kan voor de korte termijn soelaas bieden zoals bijvoorbeeld in geval van speendiarree of streptokokkeninfecties bij biggen, maar is nooit een lange termijn oplossing. Individuele behandeling van varkens verdient de voorkeur boven koppelbehandeling. Ook middelen voor oraal gebruik kunnen individueel toegepast worden (bijv. TMPS aan kraamzeugen kan vanwege welzijnsredenen beter oraal gegeven worden dan parenteraal).
- In incidentele gevallen kan het gebruik van procaïnebenzylpenicilline houdende preparaten aanleiding geven tot abortus bij drachtige zeugen.
- Onjuiste (te warme) bewaring van procaïnebenzylpenicilline bevattende preparaten kan leiden tot toxiciteitsverschijnselen (bijv. braken) bij jonge biggen.
- Parenterale toediening van met name trimethoprim/sulfonamide combinaties, macroliden, tetracyclinen en florfenicol is pijnlijk en geeft irritatie op de injectieplaats.
- Tulathromycine, Tildipirosine en gamithromycine hebben een extreem lange halfwaardetijd hetgeen tot gevolg heeft dat er na eenmalige toediening zeer langdurig lage concentratie actieve stof aanwezig kan blijven die resistentieselecterend kan werken. Om die reden dient dit middel alleen ingezet te worden voor individuele dieren indien er geen andere middelen beschikbaar zijn.

De formularium commissie wil ten laatste nog opmerken dat bij de indeling van eerste/tweede keuze middelen voor de verschillende indicaties uitgegaan is van de WVAB

² Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie (deel I van IV), Marielle Melchior en Jobke van Hout-van Dijk, Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 136 (7) 2011; Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie (deel II van IV), Jobke van Hout-van Dijk en Marielle Melchior, Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 136 (8) 2011; Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie (deel III van IV) Marielle Melchior en Jobke van Hout, Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 136 (9) 2011; Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie (deel IV van IV), Jobke van Hout-van Dijk en Marielle Melchior, Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 136 (10) 2011.

richtlijn, gebaseerd op het rapport van de Gezondheidsraad³. Dit betekent niet noodzakelijker wijze dat een eerste keuze middel altijd beter voor het zieke dier is: wanneer bekend is dat er een hoog percentage resistentie voor het eerste keuze middel is, kan gestart worden met een tweede keuze middel en vervolgens teruggedraaid worden naar een eerste keuze middel bij gebleken gevoeligheid (zie Richtlijn Toepassen Antimicrobiële middelen, p 25). Waar van toepassing wordt dit in de cave aangegeven.

2.1 DOSERINGSREGIMES, BEHANDELDUUR EN WACHTTIJDEN

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

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

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

Indien het doseringsregime en/of de behandelduur afwijken van de registratiebeschikking, dan is de dierenarts verantwoordelijk voor het adviseren van veilige wachttijden voor vlees (zie tevens bijlage 2). Bij langer behandelen en vaker of hoger doseren dan de registratiebeschikking voorschrijft, is het advies om tenminste de cascadowachttijden aan te houden⁴ (28 dagen voor vlees). Wanneer men op basis van de therapie-evaluatie en het klinische herstel besluit om korter te behandelen dan de registratiebeschikking voorschrijft, is het veilig om de geregistreerde wachttijden aan te houden.

N.B. Het afwijken van dosering of behandelingsduur zoals vermeld in de registratiebeschikking is wettelijk verboden (*artikel 2.19 Wet Dieren*). De dierenarts moet in geval van een vermeende verminderde effectiviteit een farmacovigilantie melding doen bij de

³ <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2011/08/31/antibiotica-in-de-veeteelt-en-resistente-bacterien-bij-mensen>

⁴ 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 parenterale toepassing van aminoglycosiden omhelst in dit formularium de stoffen gentamicine, neomycine en dihydrostreptomycine (al dan niet in combinatie met penicillines).

registratiehouder en/of het CBG-MEB⁵. Het afwijken van de registratiebeschikking moet alleen worden toegepast wanneer er sprake is van een valide wetenschappelijke onderbouwing. Wanneer een dierenarts in uitzonderingsgevallen afwijkt van de registratiebeschikking op een manier die niet in dit formularium beschreven is dan is het advies de onderbouwing hiervan goed te documenteren in verband met mogelijke controles door handhavende instanties.

2.2 COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

2.2.1 *Combinatie penicilline en aminoglycosiden*

Wanneer in dit formularium een breedspectrum therapie wordt aanbevolen, en er gekozen wordt voor een beta-lactam antibioticum met een aminoglycoside gaat de voorkeur uit naar een combinatie van procaïnebenzylpenicilline met neomycine. Voor deze combinatie geldt dat resistentie nog beperkt voorkomt, zodat daadwerkelijk van spectrum verbreding kan worden gesproken, maar is ook toxischer. Echter, daar uit de praktijk geen ervaringen bekend zijn met deze vermeende toxiciteit, wordt de voorkeur gegeven aan neomycine (boven streptomycine). Wanneer in dit formularium de combinatie van procaïnebenzylpenicilline met een aminoglycoside vermeld wordt, is dit vanwege de werkzaamheid van één van beide werkzame stoffen in de combinatie (bij gebrek aan registratie als mono preparaat). Echter, wanneer de werkzame stof reeds eerder genoemd is, wordt de combinatie niet vermeld als tweede keus, daar het monopreparaat te prefereren is.

2.2.2 *Combinatie trimethoprim en sulfonamiden*

De combinatie van trimethoprim en sulfonamiden voor orale of parenterale toediening wordt vaak gebruikt bij varkens. Deze combinatie werkt 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. Combinaties die op basis van de farmacokinetische eigenschappen te prefereren zijn: trimethoprim met sulfachloorpyridazine, sulfadiazine of sulfamethoxazole. Een minder geschikte combinatie is trimethoprim met sulfadoxine, vanwege te grote verschillen in farmacokinetiek⁶.

2.3 RESISTENTIEGEGEVENS

De formulariumcommissie heeft bij het vaststellen van het formularium onder andere gebruik gemaakt van de Varkensgezondheidsmonitoring 2018. De resistentiegegevens uit deze monitoring kunt u raadplegen via DAP contact (via www.gddiergezondheid.nl).

⁵ <http://www.cbg-meb.nl/voor-dieren/inhoud/handelsvergunning-diergeneesmiddelen/geneesmiddelenbewaking/melden-vermoedelijke-bijwerkingen>

⁶ Mengelers MJ, van Gogh ER, Huveneers MB, Hougee PE, Kuiper HA, Pijpers A, Verheijden JH, van Miert AS. Pharmacokinetics of sulfadimethoxine and sulfamethoxazole in combination with trimethoprim after oral single- and multiple-dose administration to healthy pigs. Vet Res Commun. 2001 Aug;25(6):461-81.

2.4 KINETIEK

Ampicilline wordt oraal slecht opgenomen. Derhalve heeft de formulariumcommissie een sterke voorkeur voor amoxicilline boven ampicilline bij aandoeningen buiten het maagdarmkanaal, waarvoor orale preparaten geadviseerd worden, als beide middelen voor de indicatie geregistreerd zijn. Vanwege dezelfde reden is doxycycline boven oxytetracycline geplaatst.

Tiamulin en valnemuline zijn potente, smalspectrum antibiotica die een goede orale biologische beschikbaarheid hebben en relatief weinig toxisch zijn. Met deze stoffen vergeleken hebben tylosine, tylvalosine en tilmicosine een minder goede orale biologische beschikbaarheid en zijn de MIC-waarden van deze werkzame stoffen voor verschillende bacteriën hoger. Om die reden worden deze stoffen boven tylosine, tylvalosine en tilmicosine gezet in het formularium.

3 BACTERIELE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN

3.1 RESPIRATIETRACTUS

3.1.1 ENZOOTISCHE PNEUMONIE

Bacteriespecies

MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	1	Tiamulin
	2	Tylosine
	3	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Tulathromycine
	2	Lincomycine/spectinomycine

Oraal

Eerste keus	1	Tiamulin
	1	Valnemuline
	2	Lincomycine
	2	Tilmicosine
	2	Tylosine
	2	Tylvalosine
	3	Doxycycline
	4	Oxytetracycline

Overwegingen

- Recente informatie over de gevoeligheid van *M. hyopneumoniae* onder Nederlandse omstandigheden is niet bekend.
- Bij *M. hyopneumoniae* wordt in het buitenland steeds meer resistentie gerapporteerd, bijv.

tegen tetracyclinen en de oudere macroliden zoals tylosine ^{7,89}, daarom hebben deze parenteraal een 2 meegekregen.

3.1.2 RHINITIS/BRONCHOPNEUMONIE

Bacteriespecies

PASTEURELLA MULTOCIDA/BORDETELLA BRONCHISEPTICA

Antibioticumkeuze

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>
Parenteraal		
Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Tylosine
	3	Florfenicol
	3	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine
	4	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Amoxicilline
	1	Ampicilline
	2	Gamithromycine
	2	Tildipirosine
	2	Tulathromycine
Oraal		
Eerste keus	1	Tilmicosine
	2	Doxycycline

⁷ Vicca, J. (2005). Virulence and antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolates from pigs (Doctoral dissertation, PhD thesis, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, ISBN 90-5864-086-8).

⁸ de Jong A, Thomas V, Simjee S, Moyaert H, El Garch F, Maher K, Morrissey I, Butty P, Klein U, Marion H, Rigaut D, Vallé M. Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe: the VetPath study. *Vet Microbiol.* 2014 Aug 6;172(1-2):202-15

⁹ El Garch F, de Jong A, Simjee S, Moyaert H, Klein U, Ludwig C, Marion H, Haag-Diergarten S, Richard-Mazet A, Thomas V, Siegwart E. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet Microbiol.* 2016 Oct 15;194:11-22.

	2	Florfenicol
	2	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazole
	3	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Flumequine
	2	Amoxicilline
	3	Ampicilline
	4	Amoxicilline/Clavulaanzuur

Overwegingen

- Vanwege het risico op selectie van ESBL/AmpC producerende organismen heeft flumequine de voorkeur boven aminopenicillines. Flumequine heeft bovendien een smaller werkingsspectrum.

3.1.3 PLEUROPNEUMONIE

Bacteriespecies

ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUMONIAE

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Florfenicol
	2	Oxytetracycline
	2	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine
Tweede keus	1	Amoxicilline
	1	Ampicilline
	2	Gamithromycine
	2	Tildipirosine
	2	Tulathromycine

Oraal

Eerste keus	1	Tiamulin
-------------	---	----------

	1	Tilmicosine
	2	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol
	3	Doxycycline
	3	Florfenicol
	4	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Flumequine
	2	Amoxicilline
	3	Ampicilline
	4	Amoxicilline/Clavulaanzuur

Overwegingen

- Aangezien het risico op selectie van ESBL/AmpC producerende organismen ernstiger ingeschat wordt, heeft flumequine de voorkeur boven aminopenicillines.
- Voor de gevoeligheid van *Actinobacillus pleuropneumoniae* is naast de gegevens van de GD ook gebruik gemaakt van de Jong et al., 2014⁶

3.2 DIGESTIETRACTUS

3.2.1 NEONATALE DIARREE

Bacteriespecies

E. COLI

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

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

⁶ de Jong A, Thomas V, Simjee S, Moyaert H, El Garch F, Maher K, Morrissey I, Butty P, Klein U, Marion H, Rigaut D, Vallé M. Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe: the VetPath study. Vet Microbiol. 2014 Aug 6;172(1-2):202-15

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfachloorpyridazine
Tweede keus	1	Flumequine
	1	Neomycine
	1	Paromomycine
	1	Spectinomycine
	2	Apramycine
	2	Gentamicine
	3	Amoxicilline
	3	Ampicilline
	3	Amoxicilline/Clavulaanzuur
	4	Colistine

Overwegingen

- Oxytetracycline is als eerste keuze geschrapt vanwege de grote mate van resistentie.
- Landelijk gezien bestaat er veel resistentie dus wanneer de eerste keus niet werkzaam is adviseert de commissie te kiezen o.b.v. een antibiogram.
- Bij het ontbreken van kennis over bedrijfsgebonden gevoeligheid (vanwege het optreden van infectie voor de eerste keer) kan in ernstige gevallen een tweede keuze middel een effectievere therapie zijn.

3.2.2 CLOSTRIDIUM INFECTIE

Bacteriespecies

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Antibioticumkeuze

De commissie twijfelt aan het effect van antimicrobiële therapie. Preventie door managementmaatregelen, verbetering van de biestvoorziening en vaccinatie moeten de nadruk krijgen. Behandeling is alleen geïndiceerd wanneer de dierenarts inschat dat de ziekte in dermate vroeg stadium bevindt, dat de darm nog geen onherstelbare schade heeft opgelopen

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	Oxytetracycline
Tweede keus	Amoxicilline**
	Ampicilline**

Oraal

Eerste keus	1	Oxytetracycline
Tweede keus		Amoxicilline
		Ampicilline

Overwegingen

- De commissie twijfelt aan de werkzaamheid van oxytetracycline. Wetenschappelijke publicaties over de antibioticumgevoeligheid van *Clostridium perfringens* uit varkens zijn beperkt, meer informatie is beschikbaar over *Clostridium perfringens* uit pluimvee: *Clostridium perfringens* vertoont een hoog resistentiepercentage voor oxytetracycline^{10,11,12}.

CAVE

- Met betrekking tot amoxicilline en ampicilline zijn geen preparaten voor deze indicatie geregistreerd.

3.2.3 SPEENDIARREE/OEDEEMZIEKTE

Bacteriespecies

E. COLI

¹⁰ Slavić D, Boerlin P, Fabri M, Klotins KC, Zoethout JK, Weir PE, Bateman D. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium perfringens* isolates of bovine, chicken, porcine, and turkey origin from Ontario. Can J Vet Res. 2011 Apr;75(2):89-97.

¹¹ Gholamiandehkordi A, Eeckhaut V, Lanckriet A, Timbermont L, Bjerrum L, Ducatelle R, Haesebrouck F, Van Immerseel F. Antimicrobial resistance in *Clostridium perfringens* isolates from broilers in Belgium. Vet Res Commun. 2009 Dec;33(8):1031-7.

¹² Johansson A, Greko C, Engström BE, Karlsson M. Antimicrobial susceptibility of Swedish, Norwegian and Danish isolates of *Clostridium perfringens* from poultry, and distribution of tetracycline resistance genes. Vet Microbiol. 2004 Apr 19;99(3-4):251-7.

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

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

Oraal

Eerste keus		Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfachloorpyridazine
Tweede keus	1	Flumequine
	1	Neomycine
	1	Paromomycine
	1	Spectinomycine
	2	Apramycine
	2	Gentamicine
	3	Amoxicilline
	3	Ampicilline
	3	Amoxicilline / Clavulaanzuur
	4	Colistine

Overwegingen

- Oxytetracycline is als eerste keuze geschrapt vanwege de grote mate van resistentie.
- Landelijk gezien bestaat er voor middelen genoemd onder eerste keuze veel resistentie dus er moet altijd worden gekozen naar aanleiding van een antibiogram.
- Wanneer kennis over bedrijfsgebonden gevoeligheid ontbreekt (vanwege het optreden van infectie voor de eerste keer) en indien uit de landelijke monitoringsgegevens bekend is dat een hoog percentage van de isolaten resistent is voor de eerste keuze antimicrobiële middelen, kan in ernstige gevallen de dierenarts op basis van klinische noodzaak direct kiezen voor tweede keuze antimicrobiële middelen met aangetoonde effectiviteit vanuit de landelijke monitoringsgegevens, zie p 24 Toepassing Antimicrobiële middelen.

3.2.4 SALMONELLOSE

Bacteriespecies

SALMONELLA TYPHIMURIUM e.a.

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine
Tweede keus	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

Oraal

Eerste keus	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfachloorpyridazine
Tweede keus	1 Apramycine
	1 Flumequine
	1 Neomycine
	2 Amoxicilline
	3 Amoxicilline/Clavulaanzuur

Overwegingen

- Er bestaat veel resistentie tegen verschillende middelen. Een behandeling o.b.v. antibiogram heeft dan ook de voorkeur.
- Bij het ontbreken van kennis over bedrijfsgebonden gevoeligheid van de kiem (vanwege het optreden van infectie voor de eerste keer) kan in ernstige gevallen een tweede keuze middel een effectievere therapie zijn.

3.2.5 VARKENDYSENTERIE

Bacteriespecies

BRACHYSPIRA HYODYSENTERIAE

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	1	Tiamulin
-------------	---	----------

Oraal

Eerste keus	1	Tiamulin
	1	Tylvalosine
	1	Valnemuline
	2	Lincomycine

3.2.6 INTESTINAL ADENOMATOSIS COMPLEX

Bacteriespecies

LAWSONIA INTRACELLULARIS

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	1	Tylosine
	2	Oxytetracycline

Oraal

Eerste keus	1	Tiamulin
	1	Tylosine
	1	Tylvalosine
	1	Valnemuline
	2	Oxytetracycline

Overwegingen

- In vitro onderzoek naar de gevoeligheid van *Lawsonia* is moeilijk uitvoerbaar en daarom is er een zeer beperkte beschikbaarheid van resistentie gegevens¹³.
- Vanwege het smallere werkingsspectrum verdienen tiamulin, tylosine, tylvalosine en valnemuline de voorkeur boven oxytetracycline.

¹³ Wattanaphansak S, Singer RS, Gebhart CJ. In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. Vet Microbiol. 2009 Mar 2;134(3-4):305-10

3.3 UIER

3.3.1 MASTITIS

Bacteriespecies

E. COLI, *STREPTOKOKKEN* EN *STAFYLOKOKKEN*

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfadiazine
	2	Trimethoprim / sulfachloorpyridazine

Parenteraal

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

Overwegingen

- De resistentiepatronen van mastitisverwekkende kiemen zijn doorgaans slecht vast te stellen. De formulariumcommissie heeft de resistentiepatronen van de geïsoleerde kiemen uit andere weefsels als uitgangspunt genomen.
- Vanwege het grotere risico op weefselirritatie bij parenterale toediening van sulfapreparaten, geniet orale toediening de voorkeur.

3.4 HUID- en WONDINFECTIES

3.4.1 SMEERWRANG / SMEERPOKKEN

Bacteriespecies

STAPHYLOCOCCUS HYICUS, *INTERMEDIUS*, *CHROMOGENES*, *SCIURI* en *AUREUS*

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Trimethoprim / sulfadoxine

Tweede keus	1	Amoxicilline
-------------	---	--------------

Oraal

Eerste keus	1	Trimethoprim / sulfamethoxazol
-------------	---	--------------------------------

Tweede keus	1	Amoxicilline
	2	Ampicilline

Overwegingen

- Topicale desinfectie verdient de voorkeur boven behandeling en indien er antimicrobiële farmaca ingezet worden, verdient parenterale behandeling de voorkeur
- Hoewel de gevoeligheid van *S. hyicus* voor trimethoprim / sulfonamiden vrijwel 100% is, vallen de resultaten van een behandeling regelmatig tegen. Waarschijnlijk komt dit door een slechte penetratie in vet en huid en door inactivatie in purulent milieu.
- Tegen amoxicilline is circa 65% van de isolaten resistent, resistentie tegen procaïnebenzylpenicilline ligt zelfs nog hoger.

3.4.2 DERMATITIS

Bacteriespecies

ANAEROOB, E. COLI, TRUEPERELLA PYOGENES (voorheen *Arcanobacterium*, *Actinomyces* en *Corynebacterium pyogenes*) *STREPTOKOKKEN* en *STAFYLOKOKKEN*

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Lokaal

Eerste keus	Chloortetracycline
	Oxytetracycline

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	1	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol
	2	Trimethoprim / sulfadoxine
Tweede keus		Amoxicilline
		Ampicilline

Oraal

Eerste keus Trimethoprim sulfadiazine of sulfamethoxazol

Tweede keus 1 Amoxicilline

 2 Ampicilline

Overwegingen

- Lokale behandeling verdient de voorkeur.

3.5 LOCOMOTIE/ZENUWSTELSEL

3.5.1 ARTRITIS/MENINGO-ENCEPHALITIS

Bacteriespecies

O.A. STREPTOCOCCUS SUIIS

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus 1 Procaïnebenzylpenicilline

Tweede keus Amoxicilline

 Ampicilline

Oraal

Eerste keus 1 Trimethoprim / sulfamethoxazol

Tweede keus 1 Amoxicilline

 2 Ampicilline

Overwegingen

- Empirisch wordt frequent therapiefalen bij TMPS gemeld.
- *Streptococcus suis* is in hoge mate resistent tegen tetracyclinen, lincomycine en macroliden.
- Geadviseerd wordt de hoogste dosering van de betreffende werkzame stof toe te dienen die in de registratiebeschikking van het middel wordt aangegeven.

3.5.2 KROONRANDONTSTEKING/BESCHADIGING

Bacteriespecies

TRUEPERELLA PYOGENES, FUSOBACTERIUM NECROPHORUM en DICHELOBACTER NODOSUS

Antibioticumkeuze

Therapie**Stof****Lokaal**

Eerste keus	*	Chloortetracycline
	*	Oxytetracycline

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine
Tweede keus	1	Amoxicilline

Overwegingen

- Lokale therapie is geïndiceerd bij beschadiging.
- Procaïnebenzylpenicilline is niet geregistreerd voor tussenklauwontsteking, maar is wel geregistreerd voor arthritis t.g.v. *Trueperella pyogenes* infectie.

3.6 SPECIFIEKE SYSTEMISCHE AANDOENINGEN**3.6.1 POLYSEROSITIS (Glässer)****Bacteriespecies*****HAEMOPHILUS PARASUIS*****Antibioticumkeuze****Therapie****Stof****Parenteraal**

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Oxytetracycline
	2	Trimethoprim / sulfadiazine
	2	Trimethoprim / sulfadoxine
Tweede keus		Gamithromycine
		Tildipirosine
		Tulathromycine

Oraal

Eerste keus	Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol
-------------	--

Tweede keus Amoxicilline

3.6.2 VLEKZIEKTE

Bacteriespecies

ERYSIPELOTRIX RHUSIOPATHIAE

Antibioticumkeuze

Therapie

Stof

Parenteraal

Eerste keus	1	Procaïnebenzylpenicilline
	1	Tylosine
	2	Oxytetracycline
Tweede keus	1	Lincomycine / spectinomycine
	2	Amoxicilline
	2	Ampicilline

Oraal

Eerste keus

Tweede keus	1	Amoxicilline
	2	Ampicilline

Overwegingen

- Oraal verdient amoxicilline de voorkeur boven ampicilline vanwege een betere biologische beschikbaarheid.

CAVE

- Er is geen overzicht van de antibioticumgevoeligheid van *Erysipelothrix rhusiopathiae* afkomstig van varkens van Nederlandse varkenshouderijen beschikbaar. De beperkte

wetenschappelijke literatuur is met name uit Azië afkomstig en vermeldt een goede gevoeligheid voor penicilline G^{14,15,16}

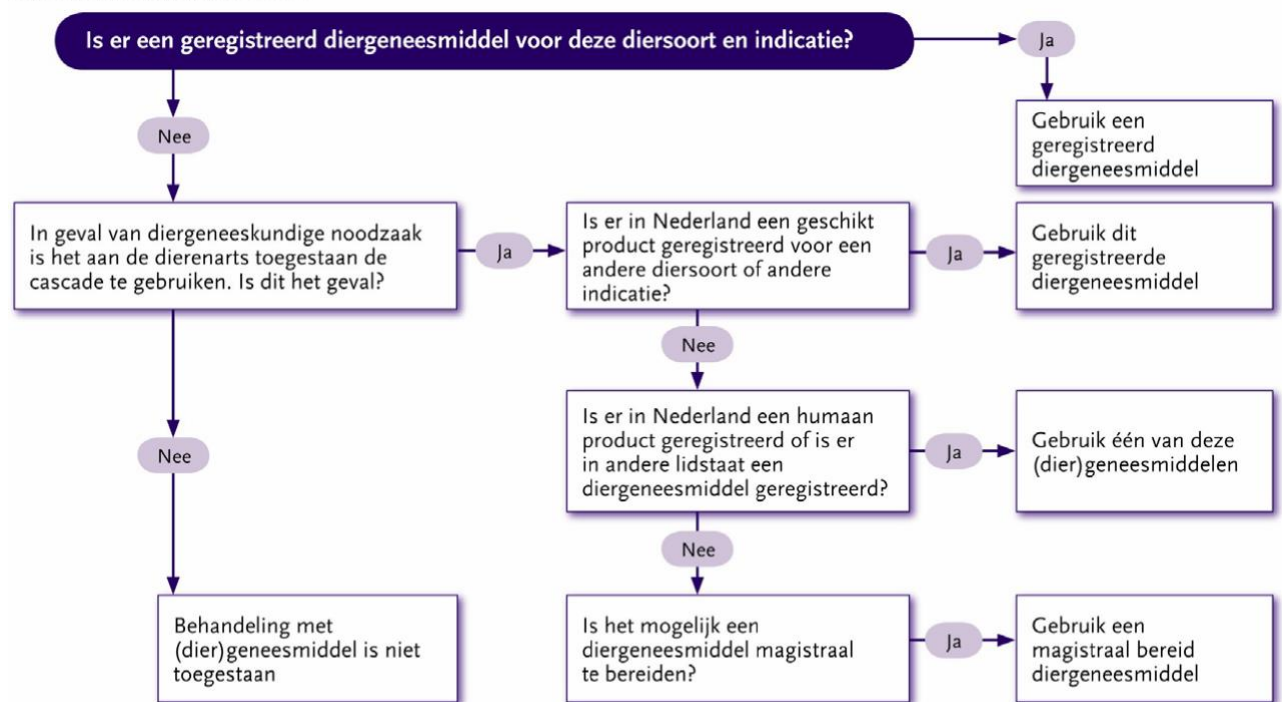
¹⁴ Ozawa M, Yamamoto K, Kojima A, Takagi M, Takahashi T. Etiological and biological characteristics of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated between 1994 and 2001 from pigs with swine erysipelas in Japan. J Vet Med Sci. 2009 Jun;71(6):697-702.

¹⁵ Zou Y, Zhu X, Muhammad HM, Jiang P, Li Y. Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains isolated from acute swine erysipelas outbreaks in Eastern China. J Vet Med Sci. 2015 Jun;77(6):653-60.

¹⁶ Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, Seto K, Maruyama T, Kanzaki M. Antibiotic resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs with chronic swine erysipelas. Antimicrob Agents Chemother. 1984 Mar;25(3):385-6.

4 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 toepassen of afleveren van diergeneesmiddelen gedurende vijf jaar in de eigen administratie bij te houden (*artikel 5.2 Regeling Diergeneeskundigen*):

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

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

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

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

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

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

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

5 Bijlage 2 Adviesdoseringen en -wachtijden

Zoals beschreven is in de inleiding, hanteert de formulariumcommissie varken 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^{1,2}.

De redenering achter de geadviseerde doseringsregimes omhelst in grote lijnen:

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

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

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

Oxytetracycline

Oxytetracycline is een veilig en effectief eerste keuze antibioticum met verschillende indicaties heeft voor systemische toepassing. Er zijn verscheidene injectievloeistoffen geregistreerd, waarbij de dosering op de registratiebeschikking varieert van 4 mg/kg tot 20 mg/kg 1 keer daags intramusculair gedurende 3-5 dagen. Formulariumcommissie heeft gezocht in de beschikbare literatuur. Voor het behandelen van diarree ten gevolge van *Lawsonia intracellularis* wordt een dosis van 10 mg/kg geadviseerd om uitscheiding te beperken¹⁰⁰. Voor het behandelen van rhinitis is het zelfs aan te bevelen om een dosis te gebruiken van 40 mg/kg¹¹.

Procaïnebenzylpenicilline

Procaïnebenzylpenicilline is een veilig en effectief eerste keuze antibioticum met verschillende indicaties voor systemische toepassing. Er zijn verscheidene injectievloeistoffen geregistreerd, waarbij de dosering op de registratiebeschikking varieert van 10.000 IE/kg tot 30.000 IE/kg 1 keer daags intramusculair gedurende 3 dagen (enkele preparaten kan de therapie verlengd worden tot 5 dagen). Er wordt gesproken over verschillende doseringen in de literatuur van 6.600 IE/kg tot 100.000 IE/kg^{3,4,5}.

In het huidig formularium wordt gesproken over de inzet van procaïnebenzylpenicilline bij luchtwegpathogenen en *Streptococcus suis*. Voor de penicillines geldt dat het een bactericide antibioticum is met een duidelijke tijdsafhankelijke werking, waarbij de concentratie gedurende de behandeling boven de MIC moet zijn. Het is dus noodzakelijk om gedurende de behandeling voldoende hoge concentraties te bereiken om een infectie effectief te elimineren. In zowel Europa als Noord-Amerika wordt de MIC-90 voor *Streptococcus suis* vastgesteld op 1 µg/ml^{6,99}. Voor *Pasteurella multocida* is dat lager en *Actinobacillus pleuropneumoniae* is dat wisselend⁹⁹. Bij intramusculaire toediening met een dosis van 100.000 IE/kg wordt een piekconcentratie gehaald van 100 µg/ml en is de concentratie binnen een dag gedaald tot onder de 1 µg/ml. De formulariumcommissie kan niet anders dan concluderen dat de toenemende resistentie voor penicillines betekent dat de dosering voor hersenvliesontsteking ten gevolge van *S. suis* minimaal 30.000 IE/kg moet zijn, in sommige gevallen kan het zeer gewenst zijn deze dosering te verhogen tot 100.000 IE/kg en/of het vaker toe te dienen. Hierbij moet wel een aangepaste wachttijd in acht worden genomen.

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 Varken 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 15-24 mg/kg
 - Orale formuleringen
- Trimethoprim / sulfachloorpyridazine

- Orale formulering
Registratie met een dosering van 12 mg/kg 2 keer daags
- Trimethoprim / sulfamethoxazol
 - Injectievloeistoffen
Diverse registraties met een dosering van:
 - 1 keer daags
 - 2 keer daags 12 mg/kg
- Trimethoprim / sulfadoxine
 - Injectievloeistoffen
Diverse registraties met een dosering van:
 - 1 keer daags respectievelijk 15 mg/kg, 16-24 mg/kg
 - 2 keer daags respectievelijk

Voor orale toediening ter voorkoming van luchtwegaandoeningen kan worden volstaan met een orale dosis van 4 mg/kg Trimethoprim en 20 mg/kg sulfamethoxazol/sulfadoxine¹²². Voor parenterale toediening kan worden volstaan met de bestaande registraties tussen de 15 mg/kg en 30 mg/kg¹³³.

Florfenicol

Voor orale dosis wordt dosering van 10-12 mg/kg gedurende 5 dagen en per injectie intramusculair wordt 15-20 mg/kg voorgeschreven, welke om de 48u herhaald dient worden^{14,15}.

1. Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):977-991.
2. Linder KE, Nicolau DP, Nailor MD. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016:1-14.
3. Howard, J.L., Ed. (1986). *Current Veterinary Therapy 2, Food Animal Practice.* Philadelphia, W.B. Saunders.
4. Wood, R.L. (1986). Swine Ery sipelas. *Current Veterinary Therapy 2: Food Animal Practice.* JL Howard Ed. Philadelphia, WB Saunders: 561–562
5. B. Ranheim, H. Ween, A.K. Egeli, V. Hormazabal, M. Yndestad, N.E. Sjøli, Benzathine Penicillin G and Procaïne Penicillin G in Piglets: Comparison of Intramuscular and Subcutaneous Injection, *Veterinary Research Communications* August 2002, Volume 26, Issue 6, pp 459–465
6. Clinical Resistance and Decreased Susceptibility in *Streptococcus suis* Isolates from Clinically Healthy Fattening Pigs, Bénédicte F. Callens, Freddy Haesebrouck, Dominiek Maes, Patrick Butaye, Jeroen Dewulf, and Filip Boyen. *Microbial Drug Resistance.* March 2013, 19(2): 146-151.
7. Depletion of penicillin G residues in tissues, plasma and injection sites of market pigs injected intramuscularly with procaïne penicillin G, G. O. Korsrud, C. D. C. Salisbury, C. S. Rhodes, M. G. Papich, W. D. G. Yates, W. S. Bulmer, J. D. MacNeil, D. A. Landry, G. Lambert, M. S. Yong & L. Ritters, *Food Additives & Contaminants* Vol. 15 , Iss. 4, 1998
8. Interspecies Mixed-Effect Pharmacokinetic Modeling of Penicillin G in Cattle and Swine, Mengjie Lia, Ronette Gehringa, Lisa Tellb, Ronald Baynesc, Qingbiao Huang and Jim E. Riviere, *Antimicrob. Agents Chemother.* August 2014 vol. 58 no. 8 4495-4503

9. Sweeney MT, Lindeman C, Johansen L, et al. Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, and *Bordetella bronchiseptica* isolated from pigs in the United States and Canada, 2011 to 2015. *J Swine Health Prod.* 2017;25(3):106–120.
10. A randomised clinical trial on the efficacy of oxytetracycline dose through water medication of nursery pigs on diarrhoea, faecal shedding of *Lawsonia intracellularis* and average daily weight gain, Inge Larsena, Charlotte Kristiane Hjulsager, Anders Holm, John Elmerdahl Olsen, Søren Saxmøse Nielsen, Jens Peter Nielsen *Preventive Veterinary Medicine* 123 (2016) 52–59
11. Bimazubute, M., Cambier, C., Baert, K., Vanbelle, S., Chiap, P., Gustin, P., Penetration of oxytetracycline into the nasal secretions and relationship between nasal secretions and plasma oxytetracycline concentrations after oral and intramuscular administration in healthy pigs. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 34, 176–183
12. Mengelers, M.J.B., van Gogh, E.R., Huveneers M.B.M., Hougee, P.E., Kuiper H.A., Pijpers, A., Verheijden J.H.M. and Van Miert, A.S.J.P.A.M., 2001. Pharmacokinetics of sulfadimethoxine and sulfamethoxazole in combination with trimethoprim after oral single- and multiple-dose administration to healthy pigs. *Veterinary Research Communications*, **25 (6)**, 461-481
13. Effect of administration route and dose alteration on sulfadiazine-trimethoprim plasma and intestinal concentrations in pigs, De Smet, Joren et al., *International Journal of Antimicrobial Agents*, Volume 50, Issue 6, 707 – 714
14. Gutiérrez L1, Vargas D, Ocampo L, Sumano H, Martínez R, Tapia G. Plasma concentrations resulting from florfenicol preparations given to pigs in their drinking water. *J Anim Sci.* 2011 Sep;89(9):2926-31
15. <https://fg-repertorium.nl/Repertorium/Repertorium/QJ-Antibiotica-voor-systemische-toepassing/QJ01-Antibiotica-voor-systemische-toepassing/QJ01B-Amfenicolen>

REFERENTIES

- Byra C, Gadbois P, Cox WR, Gottschalk M, Farzan V, et al. Decreased mortality of weaned pigs with *Streptococcus suis* with the use of in-water potassium penicillin G. *Can Vet J*. 2011 Mar;52(3):272-6.
- de Jong A, Thomas V, Simjee S, Moyaert H, El Garch F, et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe: the VetPath study. *Vet Microbiol*. 2014 Aug 6;172(1-2):202-15.
- Duinhof TF, Dierikx CM, Koene MG, van Bergen MA, Mevius DJ, et al. [Multiresistant *Brachyspira hyodysenteriae* in a Dutch sow herd]. *Tijdschr Diergeneeskd*. 2008 Jul 15-Aug 1;133(14-15):604-8.
- García-Feliz C, Collazos JA, Carvajal A, Herrera S, Echeita MA, et al. Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* isolates from apparently healthy and clinically ill finishing pigs in Spain. *Zoonoses Public Health*. 2008 May;55(4):195-205.
- Gholamiandehkordi A, Eeckhaut V, Lanckriet A, Timbermont L, Bjerrum L, et al. Antimicrobial resistance in *Clostridium perfringens* isolates from broilers in Belgium. *Vet Res Commun*. 2009 Dec;33(8):1031-7.
- Hidalgo A, Carvajal A, García-Feliz C, Osorio J, Rubio P. Antimicrobial susceptibility testing of Spanish field isolates of *Brachyspira hyodysenteriae*. *Res Vet Sci*. 2009 Aug;87(1):7-12.
- Johansson A, Greko C, Engström BE, Karlsson M. Antimicrobial susceptibility of Swedish, Norwegian and Danish isolates of *Clostridium perfringens* from poultry, and distribution of tetracycline resistance genes. *Vet Microbiol*. 2004 Apr 19;99(3-4):251-7.
- Kirchgässner C, Schmitt S, Borgström A, Wittenbrink MM. Antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* in Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilkd*. 2016 Jun;158(6):405-10.
- Marie J, Morvan H, Berthelot-Hérault F, Sanders P, Kempf I, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from swine in France and from humans in different countries between 1996 and 2000. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Aug;50(2):201-9.
- McKellar QA, Baxter P, Taylor D, Bogan JA. Penicillin therapy of spontaneous streptococcal meningitis in pigs. *Vet Rec*. 1987 Oct 10;121(15):347-50.
- Mirajkar NS, Davies PR, Gebhart CJ. Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Brachyspira* Species Isolated from Swine Herds in the United States. *J Clin Microbiol*. 2016 Aug;54(8):2109-19.
- Nielsen P, Gyrd-Hansen N. Bioavailability of penicillin V after oral administration to fed and fasted pigs. *J Vet Pharmacol Ther*. 1994 Apr;17(2):160-2.
- Ozawa M, Yamamoto K, Kojima A, Takagi M, Takahashi T. Etiological and biological characteristics of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated between 1994 and 2001 from pigs with swine erysipelas in Japan. *J Vet Med Sci*. 2009 Jun;71(6):697-702.
- Priebe S, Schwarz S. In vitro activities of florfenicol against bovine and porcine respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Aug;47(8):2703-5.

Pringle M, Landén A, Unnerstad HE, Molander B, Bengtsson B. Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. *Acta Vet Scand*. 2012 Sep 21;54:54.

Slavić D, Boerlin P, Fabri M, Klotins KC, Zoethout JK, et al. Antimicrobial susceptibility of *Clostridium perfringens* isolates of bovine, chicken, porcine, and turkey origin from Ontario. *Can J Vet Res*. 2011 Apr;75(2):89-97.

Takahashi T, Sawada T, Ohmae K, Terakado N, Muramatsu M, et al. Antibiotic resistance of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from pigs with chronic swine erysipelas. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984 Mar;25(3):385-6.

Wattanaphansak S, Singer RS, Gebhart CJ. In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. *Vet Microbiol*. 2009 Mar 2;134(3-4):305-10.

Zmudzki J, Szczotka A, Nowak A, Strzelecka H, Grzesiak A, et al. Antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* isolated from 21 Polish farms. *Pol J Vet Sci*. 2012;15(2):259-65.

Zou Y, Zhu X, Muhammad HM, Jiang P, Li Y. Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains isolated from acute swine erysipelas outbreaks in Eastern China. *J Vet Med Sci*. 2015 Jun;77(6):653-60.