

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 ANTIBIOTICUM BELEID

FORMULARIUM PAARD JUNI 2016

Formulariumcommissie Paard:

Drs. J. Bakker
Dr. E. van Duijkeren
Dr. J.M. Ensink
Drs. J.J.A. Panhuijzen
Prof. dr. M.M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan
Prof. dr. T.A.E. Stout
Dr. J.C. Vendrig (voorzitter)



Formularium Paard	Versie: 1.3 Laatste wijziging: 16-03-2021	Vastgesteld door FC: 12-2-2016	Goedgekeurd door WVAB: 23-5-2016	Pagina 1 van 31
-------------------	--	-----------------------------------	-------------------------------------	-----------------

Preamble

Het formularium dat voor u ligt is het formularium paard.

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

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

De KNMvD heeft het Ministerie van Economische Zaken en het Veterinair Tuchtcollege gewezen op het feit dat de aanbevelingen in het formularium zijn gebaseerd op voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten en om die reden strijdig kunnen zijn met de geldende wet- en regelgeving. Zowel het Ministerie als het VTC heeft daarom bericht dat bij handhaving van de betreffende wet- en regelgeving rekening zal worden gehouden met de inhoud van het formularium. Dit laat onverlet dat de wet- en regelgeving in beginsel prevaleren boven het formularium.

De toepassing van het formularium in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk c.q. noodzakelijk zijn om van het formularium af te wijken. Dat geldt dus ook in het geval hetgeen het formularium in een specifiek geval voorschrijft, afwijkt van hetgeen de geldende wet- en regelgeving voorschrijft. De dierenarts dient dan per geval te bepalen of aan de specifieke wet- en regelgeving dan wel aan het formularium voorrang moet worden gegeven. De KNMvD adviseert de dierenarts dringend om de voormelde keuzeoverweging op zodanige wijze vast te leggen, dat deze keuzeoverweging bij rechterlijke c.q. tuchtrechtelijke toetsing achteraf inzichtelijk kan worden gemaakt. De dierenarts blijft te allen tijde zelf verantwoordelijk voor zijn behandelwijze van de dieren en voor de door hem aan derden verstrekte adviezen.

Bij het ontwerpen en samenstellen van het formularium is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. De KNMvD en de WVAB sluiten iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van het formularium alsmede voor de gevolgen die de toepassing van het formularium in de praktijk mocht hebben.

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

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

© 2020

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 PAARD.....	8
RESPIRATIETRACTUS.....	12
<i>Infecties van de voorste luchtwegen</i>	
<i>Droes</i>	
<i>(Aspiratie)pneumonie</i>	
<i>Rhodococcus pneumoniae</i>	
GENITAALTRACTUS.....	16
<i>Chronische endometritis</i>	
<i>Contagious Equine Metritis (CEM)</i>	
<i>Acute puerperale endometritis</i>	
TRAUMATISCHE WONDEN en/of LYMFANGITIS ('Einschüß')	19
JONGE VEULENS MET INFECTIES VAN ÉÉN OF MEER ORGAANSYSTEMEN	20
PROFYLACTISCHE TOEDIENING VAN ANTIBIOTICA BIJ CHIRURGISCHE INGREPEN.....	21
MASTITIS	21
DIGESTIETRACTUS	22
<i>Diarree bij veulens</i>	
<i>Diarree bij volwassen paarden</i>	
<i>Lawsonia intracellularis</i>	
BIJLAGEN	
<i>Bijlage 1: Cascade en administratieve verplichtingen</i>	<i>24</i>
<i>Bijlage 2: Adviesdoseringen en wachttijden.....</i>	<i>26</i>
LITERATUUR.....	30

ALGEMENE INLEIDING (DIERSOORTOVERSCHRIJDEND)

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij paarden. 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 dieren en volksgezondheid zo veel mogelijk rekening gehouden met onder meer resistentieontwikkeling, voor zover die op basis van beschikbare en openbare gegevens bekend is. In beginsel worden per indicatie geregistreerde werkzame stoffen opgenomen zoals die opgenomen zijn in de CBG-MEB diergeneesmiddelen informatiebank.

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

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

De WVAB hanteert een keuzevolgorde die uitgaat van:

Effectiviteit:

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

Beperking negatieve gevolgen:

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

Eerste keuze:

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

Tweede keuze

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

Derde keuze

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

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

Indien binnen een groep eerste-, tweede- of derde-keuze antibacteriële middelen een voorkeur bestaat voor een bepaald antibioticum boven andere antibiotica, is dat door middel van een keuzevolgorde 1, 2, 3 of 4 aangegeven. Waar de commissie dit kan beargumenteren, zal dit worden aangegeven. Los van de keuzevolgorde worden de stoffen alfabetisch gerangschikt. De voorkeursvolgorde en de argumentatie daarvoor is het expertadvies van de formulariumcommissie. De gegeven voorkeursvolgorde is uitdrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde maar is een reflectie van de overwegingen van de formulariumcommissie. In de overwegingen wordt meegewogen: de te verwachten werkzaamheid, de veiligheidsmarge en de andere risico's voor de gezondheid van mens en dier.

Bij het afwegen van de te verwachten werkzaamheid wordt, in volgorde van voorkeur, gebruik gemaakt van de resultaten van goed opgezette veldstudies, interventiestudies met een experimentele infectie en klinisch-farmacologische informatie (integratie van farmacodynamiek en farmacokinetiek). Voorts is de beschikbare klinische expertise benut als bron van aanvullende

informatie. Van de verschillende veiligheidsaspecten krijgt het voorkómen van resistentie veel aandacht. Andere veiligheidsaspecten die in de afweging worden betrokken zijn: (doeldier)toxiciteit, de kans op het voorkomen van weefselirritatie en residuen én de eventuele schadelijkheid voor het milieu.

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

BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN HET FORMULARIUM

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

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

Het bedrijfsspecifieke behandelplan komt pas echt tot zijn recht als op basis van een bedrijfsgezondheidsplan maatregelen op het bedrijf worden genomen om het antibioticumgebruik te verminderen. Het gezondheidsmanagement inclusief de omstandigheden waaronder de dieren worden gehouden, verzorgd en tegen ziekten beschermd, bepaalt immers voor een belangrijk deel de noodzaak tot behandelen.

COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

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

CASCADE EN OFF LABEL USE

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en / of de indicatie dan maakt het Besluit Diergeneeskundigen het mogelijk dat een voorschrijvende dierenarts in

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

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

- ✓ manier van toedienen,
 - ✓ dosering,
 - ✓ behandelduur,
 - ✓ behandelmomenten / -intervallen zoals het herhaald voorschrijven van hetzelfde antibioticum voordat de wachtermijn van de eerste behandeling is afgelopen.
- Voor voedselproducerende dieren geldt nog de extra voorwaarde dat voor de werkzame stof(fen) in het te gebruiken product een Maximale Residu Limiet (MRL) is vastgesteld, die is (zijn) opgenomen in Verordening (EU) Nr. 37/2010 van de Commissie.

Bij het voorschrijven van de middelen buiten de registratievoorwaarden (cascade dan wel off label use) is de dierenarts verantwoordelijk voor de juiste argumentatie, de juiste keuze, de juiste schriftelijke informatie voor de toepassing en de advisering van een adequate wachttijd om de voedselveiligheid te borgen. De dierenarts dient een wachttijd voor te schrijven die voldoende lang is om te garanderen dat de producten afkomstig van het dier geen ongewenste residuen bevatten. De voorschrijvende dierenarts dient ermee rekening te houden dat geneesmiddelen vaak langzamer uitgescheiden worden en de wachttijd hierop aangepast (verlengd) dient te worden bij: ernstig zieke patiënten, patiënten waarbij een toediening van meerdere middelen tegelijkertijd moet geschieden en het toepassen van de cascade en off label use.

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

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

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

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

Het voorschrijven op basis van de hierboven beschreven cascade laat het gebruik toe door de dierenarts of "een persoon die onder de directe verantwoordelijkheid van een dierenarts het middel

toedient". Dat betekent dat de voorschrijvende dierenarts het diergeneesmiddel in die situatie ter hand stelt aan de dierhouder.

SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM PAARD

Het antibioticumadvies bij elke indicatie is gebaseerd op de bestrijding van de meest voorkomende verwekkers ($\pm$ 75- 80%). 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.

Geregistreerde middelen en cascadegebruik

Voor het paard is een beperkt aantal antibiotica definitief geregistreerd (voor systemische toediening). Op 1 januari 2020 zijn dit:

- Ampicilline Natrium, injectievloeistof (AMPI-DRY 5000- REG NL 9778)
- Procaïne-benzylpenicilline, injectievloeistof (Procapen- REG NL 102321)
- Trimethoprim/sulfadoxine, injectievloeistof (Borgal- REG NL 5281)
- Trimethoprim/sulfadiazine, voor orale toediening (Equibactin- REG NL 10447, Sulfatrim- REG NL 10351, Sultrisan- REG NL 10437 en Tribrissen- REG NL 5055).

Gezien de beperkte beschikbaarheid van geregistreerde antibiotica voor toepassing bij het paard en de eigenschappen van deze middelen, wordt in dit formularium ook verwezen naar geregistreerde producten voor andere diersoort en/of ander indicatie (cascaderegeling; zie tevens bijlage 1). Vanwege onvoldoende beschikbare registraties van tweede keuze middelen voor de diersoort paard, wordt als tweede keuze in dit formularium een combinatie van gentamicine (niet geregistreerd voor het paard, wel veterinaire) en een penicilline preparaat (wel geregistreerd voor het paard) aangegeven.

Sinds 1 januari 2013 is het verplicht een kiemisotatie en een gevoeligheidsbepaling te doen voordat een derde keuze antibioticum voorgeschreven wordt. Alleen als uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat er geen geschikte alternatieven zijn mag een dierenarts derde keuze middelen voorschrijven. Van deze regel kan alleen worden afgeweken wanneer een gevoeligheidsbepaling om veterinaire redenen niet mogelijk is of wanneer in geval van diergeneeskundige noodzaak niet met de behandeling gewacht kan worden. In de laatste situatie moet de dierenarts alsnog een kiemisotatie en gevoeligheidsbepaling doen en de therapie desgewenst bijstellen.

In sommige gevallen zijn er op basis van de gevoeligheidsbepaling wel eerste of tweede keuze antibiotica beschikbaar die als alternatief zouden kunnen worden ingezet, maar zijn deze antibiotica niet voor de betreffende diersoort of indicatie geregistreerd. Met name bij paarden is dit het geval vanwege een beperkt aantal registraties. In verband met een verantwoorde inzet van antibiotica en het restrictief gebruik van derde keuze middelen zijn in het formularium bij indicaties waarbij geen geregistreerde eerste of tweede keuze middelen beschikbaar zijn ook antibiotica opgenomen die niet voor de diersoort en indicatie geregistreerd zijn.

De legitimatie van deze keuze omhelst enerzijds de strikte wetgeving met het oog op de toepassing van derde keuze middelen en anderzijds de algemene doelstellingen van dit formularium, zijnde het bereiken van optimaal therapie succes en tegelijkertijd het zoveel mogelijk beperken van de ontwikkeling van resistentie. Het bovenstaande wordt tevens ondersteund in de Richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen. In de begeleidende teksten en bijlagen van dit formularium worden meer achtergronden gegeven omtrent de argumentatie bij deze keuzes.

Daarnaast valt de cascade toepassing van antibiotica die geen veterinaire registratie kennen (maar wel beschikbaar zijn als humane geneesmiddel) tevens onder de restricties van de derde keus antibiotica. In dit formularium wordt de toepassing van moderne macroliden (azithromycine / clarithromycine in combinatie met rifampicine) beargumenteerd als derde keuze therapie voor de indicaties *Rhodococcus equi* en *Lawsonia intracellularis*. Aangezien het niet mogelijk is om voor deze indicaties strikt op geleide van antibiogram te behandelen, wordt in de begeleidende tekst een uitgebreide argumentatie en een werkwijze gegeven voor de therapie bij deze indicaties.

De formulariumcommissie heeft voor de gegeven behandeladviezen zoveel mogelijk gebruik gemaakt van geregistreerde middelen voor het paard. Naast cascadegebruik met goede argumentatie, zoals hierboven beschreven is, komt het ook voor dat niet alle geregistreerde middelen zijn opgenomen voor een specifieke indicatie. In deze gevallen staan de geregistreerde middelen die niet zijn opgenomen in een cave vermeld, samen met de argumentatie waarom het betreffende middel niet is opgenomen.

Wetgeving

De antibiotica die in dit formularium worden vermeld, zijn bijna allemaal toegestaan in voedselproducerende paarden, mits de correcte wachttijden in acht genomen worden (voor vlees). Voorwaarde voor toepassing van een (dier)geneesmiddel in voedselproducerende paarden is dat de werkzame stof vermeld is in Bijlage I van de Verordening (EU) nr. 37/2010 of in de Verordening (EG) nr. 122/2013 (de zogenaamde 'positieve lijst'). Bij toepassing volgens de registratie van een product, wordt de wachttijd op de registratiebeschikking aangehouden. Bij gebruik van middelen die niet geregistreerd zijn voor het paard, maar wel voor andere voedselproducerende dieren, geldt een wachttijd van minimaal 28 dagen, tenzij de op de registratiebeschikking vermelde termijn langer is. Op de positieve lijst staan stoffen die essentieel geacht worden voor de behandeling van paardachtigen, als aanvulling op de Verordening (EU) nr. 37/2010. Voor farmaca die op de positieve lijst staan, geldt een wachttijd van zes maanden. Farmaca die niet in Bijlage I van de Verordening (EU) nr. 37/2010 of de 'positieve lijst' staan, dienen uitsluitend toegepast te worden bij paarden die zijn uitgesloten voor humane consumptie. Daarnaast is de toepassing van farmaca die in Bijlage II van de Verordening (EU) nr. 37/2010 staan, tevens niet toegestaan in voedselproducerende dieren. De toepassing van dergelijke farmaca in het paard dient altijd vooraf te gaan aan het uitsluiten van het betreffende dier voor humane consumptie in het bijhorende paspoort.

N.B. De positieve lijst is online in te zien via het volgende webadres:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:042:0001:0017:EN:PDF>

Administratieve verplichtingen

Voor het toepassen van diergeneesmiddelen bij voedselproducerende paarden gelden in principe dezelfde administratieve verplichtingen als voor andere voedselproducerende dieren (zie tevens bijlage 1). Bij paarden moeten werkzame stoffen die vermeld staan op de positieve lijst echter ook in het paardenpaspoort worden afgetekend. De toediening van deze stoffen moet onder vermelding van een wachttijd van zes maanden in het paspoort worden genoteerd.

Wanneer paarden stoffen krijgen toegediend die niet aan voedselproducerende dieren mogen worden toegediend, dan dienen dierenarts en eigenaar dit in het paspoort aan te geven door het paard ongeschikt voor humane consumptie te verklaren.

Doseringen en wachttijden

In bijlage 2 zijn tabellen toegevoegd waarin adviesdoseringen zijn gegeven voor systemische toepassing van antibiotica bij het paard. De tabellen zijn beperkt tot de antibiotica die in dit formularium vermeld worden. In tabel 1 staan adviesdosering, doseringsinterval, toedieningswijze en wachttijd voor de geregistreerde antibiotica voor het paard vermeld. 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. In de tabel wordt tevens verwezen naar wetenschappelijke literatuur die de genoemde doseringsregimes ondersteunt. Tabel 2 omvat vergelijkbare informatie voor de producten die in dit formularium genoemd worden via het gebruik van de cascaderегeling (inclusief wetenschappelijke onderbouwing van het doseringsregime).

Een uitgebreidere argumentatie hieromtrent is tevens gegeven in bijlage 2.

N.B. Het afwijken van dosering of behandelingsduur zoals vermeld in de registratiebeschikking is wettelijk verboden (artikel 2.19 Wet Dieren). Het afwijken van de registratiebeschikking moet daarom alleen worden toegepast wanneer er sprake is van een valide wetenschappelijke onderbouwing. Waar in dit formularium sprake is van een *cave*, is voorzien in een wetenschappelijke onderbouwing voor het afwijken van de registratiebeschikking. Tevens moet de dierenarts in geval van een verminderde effectiviteit een farmacovigilantie melding doen bij de registratiehouder en/of het CBG-MEB .

(<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 Paard 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). Indien voor de combinatie van een beta-lactam antibioticum met een aminoglycoside gekozen wordt, dan gaat bij het paard de voorkeur uit naar een combinatie van benzylpenicilline of ampicilline met gentamicine. Bij het gebruik van een dergelijke combinatie dient minimaal de wachtermijn van gentamicine aangehouden te worden (zie bijlage 2).

Combinatie trimethoprim en sulfonamiden

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

Aangezien de sulfonamiden een beperkt verdelingsvolume hebben, is het synergistische effect van de combinatie met trimethoprim niet te garanderen bij exsudatieve ontstekingen of in slecht doorbloede regio's. Daarnaast is de werkzaamheid van deze combinatie (TMP/S) sterk verminderd bij purulente ontstekingen; TMP/S combinaties werken door remming van de foliumzuursynthese, die

voor bacteriën essentieel is. In purulent exsudaat is een overmaat aan foliumzuur voorlopers aanwezig, waardoor het therapiesucces duidelijk afneemt.

RESPIRATIETRACTUS

INFECTIES VAN DE VOORSTE LUCHTWEGEN

Bacteriespecies

Infecties van de voorste luchtwegen worden meestal primair veroorzaakt door virussen. Een opflukking van een chronische bronchitis kan hierbij ook een rol spelen. Voor deze patiënten is behandeling met antibiotica vaak niet nodig. Bacteriële infecties zijn in de regel secundair en worden veroorzaakt door opportunistische kiemen.

De belangrijkste te verwachten bacteriespecies zijn *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* en coliformen. Het overgrote deel van de infecties wordt veroorzaakt door *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*. *Staphylococcus aureus* is minder vaak betrokken.

Antibioticumkeuze

- | | |
|--------------|--|
| Eerste keus: | - procaïne-benzylpenicilline (i.m.)
- trimethoprim/sulfadiazine (p.o.), evt. opgestart met trimethoprim/sulfadoxine (i.v.) |
| Tweede keus: | - gentamicine (i.v.) gecombineerd met ofwel procaïne-benzylpenicilline (i.m.) ofwel ampicilline natrium (i.m./i.v.)
- ampicilline natrium (i.m./i.v.) |
| Derde keus: | (op geleide van antibiogram) |

Cave

- Bij ernstige en/of sterk exsudatieve infecties verdient de combinatie van gentamicine, dat niet geregistreerd is voor het paard, met een penicilline preparaat de voorkeur boven TMP/S. De argumentatie hierachter is de niet gegarandeerde bactericide werking en een minder breed werkingsspectrum van TMP/S en de verminderde werking van TMP/S in exsudatieve processen (zie tevens inleiding).

Overwegingen

- Orale therapie met TMP/S geeft een verhoogd risico op het ontstaan van een dysbacteriose en is derhalve bij paarden die niet goed eten af te raden¹.
- Ampicilline natrium (i.m./i.v.) als monotherapie is in sommige gevallen een mogelijkheid, indien dit doseringsregime praktisch haalbaar is (zie tevens bijlage 2) en het werkingsspectrum als voldoende breed kan worden beschouwd bij de betreffende patiënt.
- De toediening van procaïne-benzylpenicilline kan onwenselijk zijn in verband met bijvoorbeeld de langdurige procaïne residuen (positieve dopingtest in sportpaarden), onvoldoende spierweefsel en/of te veel weefselirritatie.
- Pneumonieën en infecties met *Streptococcus equi subsp. equi* worden apart besproken bij de indicaties pneumonie en droes.

DROES

Bacteriespecies

Droes wordt veroorzaakt door *Streptococcus equi subsp. equi*.

Antibioticumkeuze

Eerste keus: procaïne-benzylpenicilline (i.m.)
Tweede keus: -
Derde keus: -

Cave

- TMP/S en ampicilline natrium zijn ook geregistreerd voor deze indicatie. De formulariumcommissie adviseert echter benzylpenicilline, omdat:
- Ampicilline een tweede keuze middel is en naar verwachting nooit beter werkzaam is dan benzylpenicilline².
- TMP/S hogere MIC waardes kent voor *Streptococcus equi subsp. equi*² en bovendien een verminderde werking heeft als er al wel ontwikkeling is van exsudaat³.

Overwegingen

- *Streptococcus equi subsp. equi*. is goed gevoelig voor penicillines. Echter, volgens de huidige inzichten dient een paard met een klinische droesinfectie met zwelling van de lymfeknopen niet met antibiotica behandeld te worden. De paarden die met de patiënt in contact zijn geweest dient men tweemaal daags te temperen, paarden met koorts worden geïsoleerd. Men kan deze paarden zodra ze koorts krijgen behandelen met antibiotica om zwelling van lymfeknopen te voorkómen. Het is echter ook te overwegen deze dieren de ziekte te laten doormaken, omdat ze dan bij een volgend contact met de bacterie minder kans op een klinische infectie hebben.
- De toediening van procaïne-benzylpenicilline kan onwenselijk zijn in verband met bijvoorbeeld de langdurige procaïne residuen (positieve dopingtest in sportpaarden), onvoldoende spierweefsel en/of te veel weefselirritatie.

(ASPIRATIE)PNEUMONIE

Bacteriespecies

Onder andere Streptococci (m.n. *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*), Stafylococci en coliforme bacteriën. Daarnaast is bij aspiratiepneumonie de betrokkenheid van anaerobe bacteriën waarschijnlijker.

Antibioticumkeuze

Eerste keus: -
Tweede keus: gentamicine (i.v.) gecombineerd met ofwel ampicilline natrium (i.v./i.m.)
 ofwel procaïne-benzylpenicilline (i.m.)
Derde keus: (op geleide van antibiogram)

Cave

- Bij een pneumonie (ernstig ziek paard, bij auscultatie bronchiaal ademen) verdient de combinatie van gentamicine (niet geregistreerd voor het paard) met een penicilline de voorkeur boven de geregistreerde eerste keuze middelen TMP/S en benzylpenicilline. Argumenten hiervoor zijn onder andere een uitgebreider werkingsspectrum en een gegarandeerde bacteriocide werking. Ampicilline

als monotherapie (geregistreerd tweede keuze middel) wordt hier niet geadviseerd, gezien de ernst van de situatie en de mogelijke betrokkenheid van diverse Gram- negatieve bacteriën.

Overwegingen

- Opstarten met intraveneuze toediening is gewenst.
- Bij aspiratiepneumonie zal de therapie mogelijk meer toegespitst moeten worden op anaerobe bacteriën door de bovenstaande therapie te combineren met het antibioticum metronidazol (zie tevens bijlage 2). Een dergelijke therapie dient alleen toegepast te worden in paarden die zijn uitgesloten voor humane consumptie.

RHODOCOCCUS PNEUMONIE

Bacteriespecies

Rhodococcus equi is een Gram-positieve facultatief intracellulaire bacterie die bij veulens van 1-6 maanden leeftijd pneumonie en ontstekingen elders in het lichaam kan veroorzaken. Een infectie met deze bacterie kan leiden tot een pyogranulomateuze ontsteking en abcesvorming in de longen. Het voorkomen van pathogene *Rh. equi* stammen speelt een grote rol bij bedrijfsgeassocieerde problemen.

Antibioticumkeuze

Gezien het intracellulaire karakter van de bacterie en de vorming van pyogranulomateuze ontstekingsprocessen valt ondanks de goede *in vitro* gevoeligheid van *Rh. equi* voor de meeste antibiotica de werkzaamheid *in vivo* tegen. *In vivo* werkzame antibiotica (combinaties)⁴⁻⁸:

- Eerste keus: -
Tweede keus: -
Derde keus: clarithromycine (p.o.) of azithromycine (p.o.), gecombineerd met rifampicine (p.o.)

Overwegingen

- Azithromycine en clarithromycine zijn breed spectrum macroliden. Dit zijn humane preparaten die vanwege hun potentie en gunstige farmacokinetische eigenschappen ook in de humane gezondheidszorg van groot belang zijn en terughoudend voorgeschreven worden. Veterinair dienen deze middelen uitsluitend op strikte indicatie toegepast te worden. Gezien de risico's van deze therapie voor zowel merrie als veulen en het feit dat het hier om niet-veterinair geregistreerde antibiotica gaat, is de diagnostiek voor het instellen van deze therapie essentieel. Hierbij dienen zowel het klinische beeld, de bedrijfshistorie, diagnostische beeldvorming (röntgen en/of echografie) als bacteriologisch onderzoek in acht genomen te worden. Klinische bronchopneumonie bij het veulen met abcedering in de longen is suggestief voor *Rh. equi* infectie. Echter, in een klein deel van deze veulens kan de infectie ook gebaseerd zijn op *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* (waarvoor deze therapie niet noodzakelijk is, zie indicatie 'pneumonie'). Alvorens een therapie te starten, is het daarom wenselijk om een transtracheaal sputum monster te nemen en in te sturen voor bacteriologisch onderzoek. Gezien het feit dat veulens met *Rh. equi* infecties snel achteruit zullen gaan bij het niet instellen van de juiste therapie en de uitslag van het bacteriologisch onderzoek pas na enkele dagen volgt, kan het ernstig zieke veulen in afwachting van de uitslag opgestart worden met moderne macroliden (zie boven). Is de uitslag van het bacteriologisch onderzoek eenduidig een andere kiem dan *Rh. equi*, dan moet de therapie daarop worden aangepast. Bij een positieve uitslag voor *Rh. equi* of een negatieve kweek met aanhoudende sterke

verdenkingen op *Rh. equi*, dient de therapie te worden doorgezet. Wetenschappelijk onderzoek toont namelijk aan dat een deel van de monsters bacteriologisch negatief zijn, terwijl er wel sprake is van een *Rh. equi* infectie. Samen met de ernst van de aandoening en onvoldoende werkzaamheid van eerste en tweede keuze middelen in veulens met *Rh. equi* infecties, maakt dit de toepassing van bovenstaande therapie in sterk verdachte patiënten noodzakelijk.

- Detectie van *Rh. equi* op basis van PCR is sensitiever dan bacteriologisch onderzoek (kweek).

Echter, PCR maakt geen onderscheid tussen levende en dode bacteriën en kan bovendien ook een positieve uitslag geven in dieren die niet klinisch ziek zijn op basis van *Rh. equi*. Daarom blijft voornamelijk de bacteriekweek de gouden standaard voor de diagnostiek.

- Van macroliden is bekend dat deze bij de veulens voorbijgaande diarree kunnen veroorzaken. De diarree bij het veulen is in het algemeen mild en zelflimiterend, maar nauwkeurig monitoren is gewenst.

- De orale toediening van macroliden bij een veulen heeft in het verleden tevens geleid tot het ontstaan van acute en soms fatale enterocolitis bij de merrie (in het bijzonder in het geval van behandeling met erythromycine). De eigenaar dient dan ook gewaarschuwd te worden voor deze mogelijke complicatie. Enerzijds zijn er aanwijzingen dat de medicatie zelf in kleine hoeveelheid problemen kan veroorzaken, maar anderzijds is ook aangetoond dat de veulens die worden behandeld meer *Clostridium difficile* met de mest uitscheiden. Dit verhoogt het risico op infecties bij de merrie. Preventief kan men de mest van de veulens veelvuldig verwijderen en ervoor zorgen dat er geen resten van de medicatie op het veulen achter blijven. Eventueel kan men merrie en veulen naast elkaar stallen en het veulen alleen onder toezicht bij de merrie laten drinken.

- Clarithromycine dient alleen toegepast te worden in paarden die zijn uitgesloten voor humane consumptie; als het veulen op moment van toedienen nog geen paspoort heeft, dient de eigenaar er van doordrongen te worden dat het paspoort later alsnog moet worden afgetekend.

NB: Recente literatuur betreffende de werking, farmacokinetiek en effectiviteit van gamithromycine (i.m.) in het kader van *Rh. Equi* pneumonie in veulens, demonstreert een mogelijke betekenis van dit antibioticum voor de behandeling van deze aandoening^{6,9,10}. Echter, het regelmatig optreden van serieuze bijwerkingen, waaronder ernstige kreupelheid en diarree⁹, maakt dat er meer klinisch bewijs nodig is voor de veiligheid van deze therapie alvorens dit antibioticum op te nemen in het formularium Paard. Intraveneuze toediening van gamithromycine (verdund via een infuus) zou mogelijk uitkomst kunnen bieden in de toekomst (in het kader van spuitplekken), maar de formulariumcommissie is van mening dat voor het opnemen van gamithromycine in het formularium meer bevestiging nodig is van effectiviteit en veiligheid bij intraveneuze toediening vanuit klinisch onderzoek¹¹.

GENITAALTRACTUS

(CHRONISCHE) ENDOMETRITIS

Bacteriespecies

De belangrijkste te verwachten bacteriespecies zijn *Streptococcus spp.* (vooral *Str. equi* var *zooepidemicus*) en *E. coli*.

Klebsiella pneumoniae (capsule types I, II en V) en *Pseudomonas aeruginosa* komen minder vaak voor, maar zijn belangrijk omdat ze seksueel overdraagbaar zijn. Gisten en schimmels worden een enkele keer gediagnosticeerd als verwekker van endometritis, vooral waar er sprake is van overmatig gebruik van antibiotica.

Antibioticumkeuze

Tegen *Streptococcus spp.*

- Eerste keus: - benzylpenicilline natrium (3.000.000 - 5.000.000 IE i.u.)
- Tweede keus: - ampicilline natrium (2 gram in 20 mL fysiologische zoutoplossing i.u.)
- Derde keus: - eventueel op geleide van antibiogram

Tegen Gram- negatieven (bij voorkeur op basis van antibiogram)

- Eerste keus: -
- Tweede keus: - gentamicine (20 mL van een 5% oplossing i.u.)
- ampicilline natrium (indien goed gevoelig; 2 gram in 20 mL fysiologische zoutoplossing i.u.)
- Derde keus - eventueel op geleide van antibiogram

Cave

- Er zijn voor intra-uterien gebruik geen geregistreerde middelen voor het paard beschikbaar. Ampicilline natrium is wel geregistreerd voor de systemische behandeling van urogenitale infecties bij het paard, maar systemische behandeling met antibiotica is hier niet geïndiceerd. Benzylpenicilline natrium en gentamicine zijn niet geregistreerd voor het paard, maar wel veterinair beschikbaar. Benzylpenicilline natrium wordt hier via de cascaderегeling toegepast als een smal spectrum penicilline geïndiceerd is, aangezien procaïne-benzylpenicilline wel geregistreerd is voor het paard, maar niet geschikt voor i.u. toediening.

Overwegingen

- Voor merries met endometritis is er geen noodzaak de therapie te starten voordat de uitslag van het microbiologisch/ bacteriologisch onderzoek van het uterus slijmmonster en het antibiogram bekend zijn. De therapie dient dus altijd aan de hand van het bacteriologisch onderzoek en antibiogram gekozen te worden.
- In afwachting van de uitslag van het antibiogram verdient spoelen van de uterus met steriel fysiologisch zout of Ringer's lactaat de voorkeur.
- Afhankelijk van de gevoeligheid van de kiem wordt gekozen voor intra-uteriene toediening van één van de genoemde antibiotica in wateroplosbare en niet-irriterende oplossing.
- Aan de hand van het antibiogram wordt een zo conservatief mogelijke antibioticumkeuze gemaakt. Voor *Streptococcus spp.* hebben penicillines de voorkeur. In tegenstelling tot de situatie bij systemische toediening kan intra-uterien, op basis van een antibiogram, gentamicine ook alléén gebruikt worden.
- Bij een infectie met Streptococci heeft in principe het eerste keuze middel benzylpenicilline natrium de voorkeur boven het tweede keuze middel ampicilline natrium; Streptococci zijn in de regel altijd goed gevoelig voor benzylpenicilline.

- Alle antibiotica worden in een klein volume (20-50 mL) opgelost voor toediening. Zo nodig wordt lediging van de uterus bevorderd door toediening van oxytocine of een prostaglandine F2 α -analoog.
- Gisten en schimmels zijn zeer moeilijk te elimineren, van geen enkele experimentele therapie is wetenschappelijk de effectiviteit aangetoond. Een combinatie van 1 dag 2% azijnzuur, gevolgd door 6 dagen 500 mg clotrimazol intra-uterien (en intra-vaginaal behandelen met clotrimazol zalf) wordt wel toegepast met klinisch resultaat.
- Op geleide van een antibiogram kan cefquinome geïndiceerd zijn (intra-uterien).
- Sommige antibiotica kunnen leiden tot vergroeiingen als ze intra-uterien toegediend worden (b.v. enrofloxacin; hier moet uiterst voorzichtig mee omgegaan worden als een antibiogram aangeeft dat de kiem uitsluitend hiervoor gevoelig is). Er zou bijvoorbeeld gekozen kunnen worden voor systemisch (i.p.v. intra-uterien) behandelen.
- De ideale werkwijze is: een endometritis behandelen tijdens een hengstigheid waarin niet wordt geïnsemineerd en vervolgens bevestigen dat de uterus niet geïnfecteerd is, voordat geïnsemineerd wordt.

CEM (CONTAGIOUS EQUINE METRITIS)

Sinds enige tijd is het verplichte karakter van het CEM behandelingsprotocol in Nederland vervallen in verband met de wisselende pathogeniteit van verschillende stammen van *Taylorella equigenitalis*. Dekhengsten en exportpaarden dienen in de meeste gevallen wel bewezen vrij te zijn van CEM.

Behandelplan merrie

- de uterus gedurende drie opeenvolgende dagen behandelen (i.u.) met 3.000.000 - 5.000.000 IE benzylpenicilline natrium of 2 gram ampicilline natrium in 20 mL NaCl 0.9%.
- het vestibulum vaginae en de clitoris (vooral fossa en sinus) 3 - 5 dagen wassen met 2% chloorhexidine.

In geval van recidief wordt eventueel een sinusectomie van de clitoris uitgevoerd.

Behandelplan hengst

- de penis en het preputium drie opeenvolgende dagen wassen met 2% chloorhexidine.
- na iedere wassing de penis en het preputium insmeren met antibioticumhoudende zalf met de hieronder genoemde antibiotica.

Cave

- *T. equigenitalis* is in principe goed gevoelig voor vele antibiotica, inclusief tetracyclines, penicillines en sulfonamiden (al dan niet in combinatie met trimethoprim). Echter, er is in Nederland geen geschikte toedieningsvorm van een dergelijk antibioticum beschikbaar met een veterinaire registratie. Vanuit de literatuur worden zilversulfadiazine zalf (1%) en nitrofurazone zalf (0,2%) als geschikte behandelingen aangegeven. Nitrofurazone staat op bijlage II van EU 37/2010 en is derhalve verboden toe te passen in voedselproducerende paarden. Bovendien is een dergelijk preparaat in Nederland niet/moeilijk te verkrijgen. Zilversulfadiazine zalf (1%) is wel verkrijgbaar (met een humane registratie) en kan derhalve via de cascaderegeling worden toegepast. Echter staat zilversulfadiazine niet vermeld op EU 37/2010 of EU 122/2013 en is derhalve niet toegestaan in voedselproducerende paarden.

Overwegingen

- De behandeling van de penis van hengsten met chloorhexidine kan irriterend zijn en kan tot overgroei met chloorhexidine resistente kiemen (w.o. *Pseudomonas spp.*) leiden.
- Behandelde CEM-positieve hengsten dienen tweemaal, met een week tussentijd, d.m.v. bacteriologisch onderzoek te worden gecontroleerd op het succes van de behandeling. Het eerste bacteriologisch onderzoek moet minimaal 7 dagen na de laatste behandeling plaatsvinden.
- Bij recidiverende CEM infecties kan de hierboven beschreven lokale behandeling gecombineerd worden met een systemische therapie met trimethoprim/sulfadiazine (p.o.).

ACUTE PUERPERALE METRITIS (LOCHIOMETRA)

Bacteriespecies

Acute puerperale endometritis wordt meestal veroorzaakt door *E. coli* en/of *Streptococcus spp.*

Niet-antibacteriële therapie

Retentio secundinarum bij de merrie kan leiden tot een acute puerperale endometritis, daarom wordt de therapie van deze aandoening eerst besproken. Als de nageboorte (uiterlijk 3 uur post partum nog niet is afgekomen, wordt oxytocine toegediend (20 IE i.m. voor een paard van 500 kg); deze therapie kan 2-3 uur later nog eens herhaald worden als er nog geen effect is. Is de nageboorte uiterlijk 6 uur post partum nog niet afgekomen, dan wordt deze manueel verwijderd, liefst voorafgegaan door een druppelinfuus met oxytocine (mogelijk aangevuld met Ca^{2+}). Daarna wordt de uterus grondig gespoeld met lauw water met keukenzout (fysiologische zoutoplossing $\pm 0.9\%$). Als er langdurig gemanipuleerd is, kan men overwegen al direct een therapie voor acute puerperale metritis in te stellen. In ieder geval wordt de volgende dag de uterus gecontroleerd. Als er één of enkele dagen post partum een overmatige hoeveelheid lochiën in de uterus aanwezig is wordt gesproken van acute puerperale metritis. Dit hoeft niet altijd met koorts gepaard te gaan. Het algemeen ziek zijn van de merrie met deze aandoening wordt voornamelijk bepaald door bacteriële toxinen en slechts voor een klein deel door intacte bacteriën. De therapie is dan ook altijd gericht op het elimineren van de toxinen: verwijderen van de lochiën door spoelen van de uterus met een groot volume lauwe fysiologische zoutoplossing ($\pm 0.9\%$). Verder is het gebruik van NSAIDs (*non steroidal anti-inflammatory drugs*) aan te raden om de effecten van de endotoxinen te beperken en de kans op hoofbevangenheid te reduceren.

Antibioticumkeuze

- | | |
|--------------|---|
| Eerste keus: | - trimethoprim/sulfadiazine (p.o.), opgestart met trimethoprim/sulfadoxine (i.v.) |
| Tweede keus: | - gentamicine (i.v.), gecombineerd met ofwel ampicilline natrium (i.v./i.m.) ofwel procaïne-benzylpenicilline (i.m.)
- ampicilline natrium (i.m./i.v.) |
| Derde keus: | (op geleide van antibiogram) |

Cave

- Het geregistreerde middel procaïne-benzylpenicilline (i.m.) is voor deze indicatie niet opgenomen als monotherapie in verband met de noodzaak voor een breedspectrum antibioticum (zie boven).

Overwegingen

- Bij patiënten zonder koorts hoeven geen antibiotica gebruikt te worden (zie niet- antibacteriële therapie).

- Gezien de ernst van de aandoening en de vaak slechte eetlust van de patiënt heeft behandeling per injectie de voorkeur boven behandeling per os. Indien er wel goede eetlust is, kan een eerste keuze therapie met TMP/S worden ingezet (opstarten met trimethoprim/sulfadoxine i.v., daarna trimethoprim/sulfadiazine p.o.).
- Ampicilline natrium (i.m./i.v.) als monotherapie is in sommige gevallen een mogelijkheid, indien dit doseringsregime praktisch haalbaar is (zie tevens bijlage 2) en het werkingsspectrum als voldoende breed kan worden beschouwd bij de betreffende patiënt.

TRAUMATISCHE WONDEN en/of LYMFANGITIS ('Einschüß')

Bacteriespecies

De belangrijkste te verwachten bacteriespecies zijn *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* en *Proteus spp.* Minder vaak komen *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* en *Pseudomonas aeruginosa* voor.

Antibioticumkeuze

- | | |
|--------------|---|
| Eerste keus: | - trimethoprim/sulfadiazine (p.o.), evt. opgestart met trimethoprim/sulfadoxine (i.v.)
- procaïne-benzylpenicilline (i.m.) |
| Tweede keus: | - gentamicine (i.v.), gecombineerd met ofwel ampicilline natrium (i.v./i.m.) ofwel procaïne-benzylpenicilline (i.m.)
- ampicilline natrium (i.m./i.v.) |
| Derde keus: | - eventueel op geleide van antibiogram |

Cave

- Wanneer minder levensvatbare weefsels in een wond aanwezig blijven, is behandeling met breed spectrum antibiotica nodig. Omdat de werkzaamheid van TMP/S afneemt in pus en andere exsudaten, moet bij ernstige wonden en bij een exsudatieve vorm van einschüß bij voorkeur direct gestart worden met gentamicine, gecombineerd met een penicilline. Onder ernstige wonden worden wonden verstaan waarbij essentiële structuren betrokken zijn, zoals synoviale holtes en borst- of buikholte.

Overwegingen

- Patiënten met zeer verse en schone wonden, met alleen levensvatbare weefsels, hoeven niet met antibiotica behandeld te worden.
- Orale therapie met TMP/S geeft een verhoogd risico op het ontstaan van een dysbacteriose en is derhalve bij paarden die niet goed eten af te raden¹.
- Ampicilline natrium (i.m./i.v.) als monotherapie is in sommige gevallen een mogelijkheid, indien dit doseringsregime praktisch haalbaar is (zie tevens bijlage 2) en het werkingsspectrum als voldoende breed kan worden beschouwd bij de betreffende patiënt.
- *Streptococcus spp.* zijn voor zowel TMP/S als penicillines gevoelig. *Staphylococcus spp.* zijn in de regel goed gevoelig voor TMP/S en gentamicine. Bij *E. coli* en vooral *Proteus spp.* kan resistentie voor TMP/S voorkomen. Aan de hand van het antibiogram blijkt gentamicine dan vaak een goede keuze.
- Bij voorkeur worden de antibiotica de eerste maal intraveneus gegeven om snel een effectieve bloedspiegel te krijgen. In ernstige gevallen heeft toediening per injectie de voorkeur omdat het betere garanties voor goede bloedspiegels geeft.

JONGE VEULENS MET INFECTIES VAN ÉÉN OF MEER ORGAANSYSTEMEN

Bacteriespecies

Belangrijkste te verwachten bacteriespecies zijn *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Actinobacillus equuli*, *Staphylococcus spp.* en *Salmonella spp.*

Antibioticumkeuze

Bij sepsis:

- Eerste keus: -
Tweede keus: - gentamicine (i.v.) + ampicilline natrium (i.v./i.m.)
Derde keus: - cefquinome/ceftiofur (i.v./i.m.)

In overige gevallen van infecties van één of meer orgaansystemen:

- Eerste keus: - trimethoprim/sulfadiazine (p.o.), opgestart met trimethoprim/sulfadoxine (i.v.)
Tweede keus: - gentamicine (i.v.) + ampicilline natrium (i.v./i.m.)
Derde keus: - cefquinome/ceftiofur (i.v./i.m.)

Cave

- Bij sepsis verdienen gentamicine i.v. en ampicilline i.v. (eventueel i.m. in de broekspieren) de voorkeur boven TMP/S. Gentamicine gecombineerd met ampicilline is effectief tegen een groter percentage van de *E. coli*, *Salmonella spp.* en *Actinobacillus equuli* dan ampicilline als monotherapie of TMP/S. Alleen tegen *Staphylococcus spp.* is TMP/S in een iets hoger percentage effectief dan de gentamicine/ampicilline combinatie. *Streptococcus spp.* zijn gevoelig voor penicilline, ampicilline en TMP/S. Bij *E. coli* en *Salmonella spp.* kan gentamicine-resistentie voorkomen (in de praktijk waarschijnlijk minder dan 5%); in deze gevallen is cefquinome of ceftiofur, na een antibiogram, te overwegen.

- Er zijn situaties mogelijk bij jonge veulens met ernstige infecties, waarbij het toedienen van derde/vierde generatie cefalosporines te beargumenteren is zonder een op dat moment beschikbaar antibiogram; bijvoorbeeld als de toestand van de bloedvaten intraveneuze toediening van aminoglycosiden onmogelijk maakt of als er klinische noodzaak is vanwege onvoldoende respons op de alternatieve therapieën. Een bacterieel onderzoek inclusief antibiogram moet dan wel worden ingezet.

- Bij infecties van één of meer orgaansystemen (veulen ziek, maar staat en drinkt nog goed) heeft TMP/S de voorkeur. Voor behandeling van zieke veulens geldt, dat wanneer een behandeling wordt ingesteld met een minder breed spectrum dan gentamicine met ampicilline, de patiënt goed geobserveerd moet worden. Bij verslechtering moet men overschakelen op gentamicine en ampicilline. Deze beslissing zal vaak al binnen 24 uur vallen.

- Zowel procaïne-benzylpenicilline als ampicilline natrium zijn tevens geregistreerd voor deze indicatie, maar zijn hier niet opgenomen als monotherapie vanwege het te beperkte werkingsspectrum (gecombineerd met de ernst van de situatie).

Overwegingen

- Bij verdenking van sepsis moet bij voorkeur een bloedkweek worden gedaan. Het instellen van een behandeling kan echter niet wachten tot de uitslag van de bloedkweek bekend is. Daarbij zijn bloedkweken bij veulens met sepsis vaak negatief.

- Intramusculaire toediening van procaïne -benzylpenicilline kan bij jonge veulens tot ernstige spuitplekken leiden.

- Voor het optimaal doseren van gentamicine bij veulens < 14 dagen zie tabel II op blz. 28.

PROFYLACTISCHE TOEDIENING VAN ANTIBIOTICA BIJ CHIRURGISCHE INGEPEN

Gezien de beperkte strekking van dit formularium worden alleen eerstelijns chirurgische ingrepen besproken. Voor de meeste eerstelijns operaties zoals castratie en Benesch of Caslick-operatie zijn geen antibiotica nodig, tenzij op grond van het verloop van de operatie een verhoogde kans op wondinfectie wordt verwacht. Wanneer een verhoogde kans op wondinfectie vooraf wordt verwacht, dienen vóór de operatie intraveneus antibiotica toegediend te worden om snel een effectieve bloedspiegel te krijgen. Ampicilline natrium is voor deze indicatie geregistreerd voor het paard.

Wanneer de verhoogde kans op wondinfectie zich tijdens de operatie voordoet (breuk in de aseptiek), moeten de antibiotica tijdens of direct na de operatie intraveneus worden toegediend. Antibioticumtoediening kan echter niet gezien worden als een vervanging van goede aseptiek.

MASTITIS

Bacteriespecies

Als verwekkers van mastitis komen *Streptococcus spp.* het meest voor. Daarnaast worden ook *Staphylococcus spp.* gevonden. *Enterobacteriaceae* (waaronder *E. coli*) zijn zeldzaam.

Antibioticumkeuze

- | | |
|--------------|---|
| Eerste keus: | - procaïne -benzylpenicilline (i.m.)
- trimethoprim/sulfadiazine (p.o.), opgestart met trimethoprim/sulfadoxine (i.v.) |
| Tweede keus: | - ampicilline natrium (i.v./i.m.)
- eventueel op geleide van antibiogram |
| Derde keus: | - eventueel op geleide van antibiogram |

Overwegingen

- In alle gevallen van mastitis is elke 2-4 uur goed leegmelken het belangrijkste; het veulen kan dit, als de merrie het toelaat, het best en meestal vormen de oorzakelijke bacteriën geen gevaar voor het veulen.
- Bij sterke zwelling van de uier moet dit elke 4 uur 10 minuten koud worden afgespoten en moet de merrie afgestapt worden
- Als de merrie algemeen ziek is van de mastitis wordt in ieder geval systemisch behandeld met procaïne-benzylpenicilline (i.m.) of TMP/S (p.o./i.v.).
- Orale therapie met TMP/S geeft een verhoogd risico op het ontstaan van een dysbacteriose en is derhalve bij paarden die niet goed eten af te raden¹.
- Intramammaire toediening van antibiotica bij paarden is niet wenselijk, omdat het paard per tepel meerdere slotgaten heeft en de slotgaten en tepelkanalen gemakkelijk beschadigd worden door de voor het paard te grote uierinjectoren; verder zijn sommige preparaten te irriterend voor de paardenuier.
- Ampicilline natrium (i.m./i.v.) als monotherapie is in sommige gevallen een mogelijkheid, indien het antibiogram dit uitwijst en het doseringsregime praktisch haalbaar is (zie tevens bijlage 2).

DIGESTIETRACTUS

DIARREE BIJ VEULENS

Bacteriespecies

Ernstige diarree bij jonge veulens (<14 dagen) kan een bacteriële oorzaak hebben (o.a. *E. coli*, *Clostridium spp.*, *Salmonella spp.*). Door bacteriële diarree verzwakte dieren zijn gevoelig voor sepsis. Naast symptomatische therapie is dan een systemische behandeling met antibiotica van belang. Bij dieren zonder verschijnselen van systemische infectie (zoals koorts) is de toediening van antibiotica niet geïndiceerd.

Antibioticumkeuze

Eerste keus: -
Tweede keus: - gentamicine (i.v.) + ampicilline natrium (i.v./i.m.)
Derde keus: (op geleide van antibiogram)

Cave

- TMP/S is tevens geregistreerd voor deze indicatie. Echter is een orale therapie met trimethoprim/sulfadiazine niet wenselijk in verband met de nadelige invloed op de kolonisatie van de darmflora. Een veilige en effectieve therapie die bestaat uit de herhaaldelijke toediening van trimethoprim/sulfadoxine (i.v.) wordt bemoeilijkt door de sterk uiteenlopende eliminatiehalfwaardetijden van trimethoprim en sulfadoxine; derhalve is dit geen aanbeveling van de formulariumcommissie Paard (zie bijlage 2).*

- Ampicilline natrium is tevens geregistreerd voor deze indicatie, maar is hier niet opgenomen als monotherapie vanwege het te beperkte werkingsspectrum (gecombineerd met de ernst van de situatie).

Overwegingen

- Indien de toediening van antibiotica geïndiceerd is bij het veulen met diarree, dan is de uitvoering van een bacteriologisch onderzoek met antibiogram wenselijk.

- Op basis van het antibiogram kan het geïndiceerd zijn om derde keuze middelen te gebruiken.

*NB: zie tevens de argumentatie bij de indicatie sepsis (dit is hier de reden voor het toedienen van antibiotica).

DIARREE BIJ VOLWASSEN PAARDEN

Bij ernstige diarree (met dehydratie) bij volwassen paarden wordt zelden een bacteriële oorzaak vastgesteld. Behandeling met antibiotica is dan ook niet zinvol en kan zelfs dysbacteriose veroorzaken. Bij salmonellose worden, vooral bij verdenking van bacteriëmie of ter voorkoming van een secundaire bacteriële infectie (b.v. ten gevolge van een dauercatheter), eventueel wel antibiotica toegepast. Goed onderzoek met betrekking tot dit punt ontbreekt. Eventuele symptomatische behandeling van diarree valt buiten het bestek van dit formularium.

LAWSONIA INTRACELLULARIS

Bacteriespecies

Lawsonia intracellularis kan in jonge paarden (voornamelijk pas gespeende veulens) een proliferatieve enteropathie veroorzaken.

Antibioticakeuze

- Eerste keus: - oxytetracycline hydrochloride (i.v.) gedurende 3 dagen, gevolgd door doxycycline hyclaat (p.o.)
- Tweede keus: -
- Derde keus: - clarithromycine (p.o.) of azithromycine (p.o.), gecombineerd met rifampicine (p.o.)

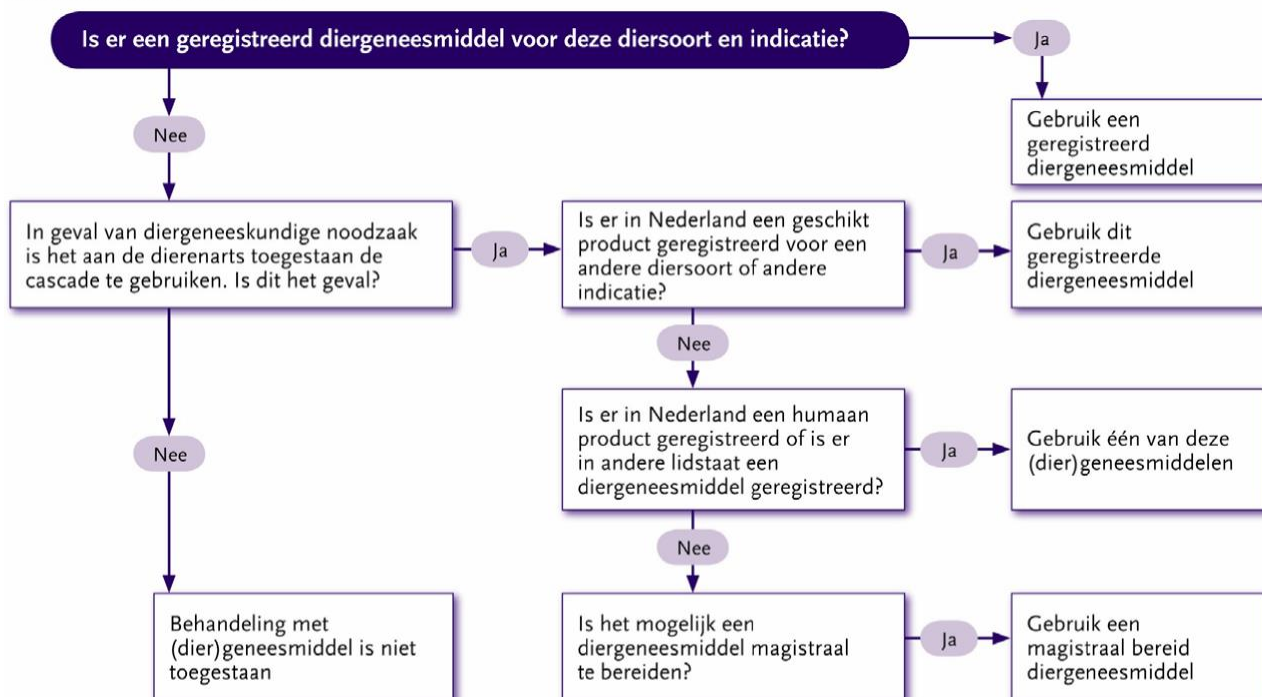
Overwegingen

- Vanwege het intracellulaire karakter van de bacterie wordt aangeraden om antibiotica te gebruiken die ook intracellulair goede concentraties geven, zoals tetracyclines en macroliden (met rifampicine). Inzetten van moderne macroliden is alleen geoorloofd bij gebleken onwerkzaamheid van tetracyclines (als laatste optie).
- Voor de voorwaarden en kanttekeningen bij de toepassing van macroliden wordt de lezer verwezen naar de begeleidende tekst onder de indicatie 'Rhodococcal pneumoniae'. Hierbij dient opgemerkt te worden dat bij oudere veulens het risico op dysbacteriose bij de veulens zelf toeneemt.
- Ook bij gezonde dieren verlopen de beschikbare testen, zoals PCR op de mest en het serologisch onderzoek van het bloed op *Lawsonia intracellularis*, vaak positief. Het is daarom raadzaam pas tot de voorgestelde behandeling over te gaan als ook klinische symptomen zoals hypoproteïnemie, hypoalbuminemie en op transabdominale echo zichtbare verdikte dunne darmwanden aanwezig zijn.
- Voornamelijk het bereiken van hogere intracellulaire concentraties maakt het behandelen met doxycycline tot een goede mogelijkheid bij *Lawsonia intracellularis*. Dit is mogelijk door de lokalisatie van de bacterie in de crypten van de dunne darm. Behandeling wordt hier niet belemmerd door de lage biologische beschikbaarheid/absorptie van doxycycline bij het paard. Bij andere infecties, waar voldoende hoge plasmaspiegels nodig zijn voor effectiviteit, is doxycycline in de veilige dosering ontoereikend. Bij hogere doseringen is het risico op dysbacteriose onacceptabel.
- Clarithromycine dient alleen toegepast te worden in paarden die zijn uitgesloten voor humane consumptie; als het veulen op moment van toedienen nog geen paspoort heeft, dient de eigenaar er van doordrongen te worden dat het paspoort later alsnog moet worden afgetekend.

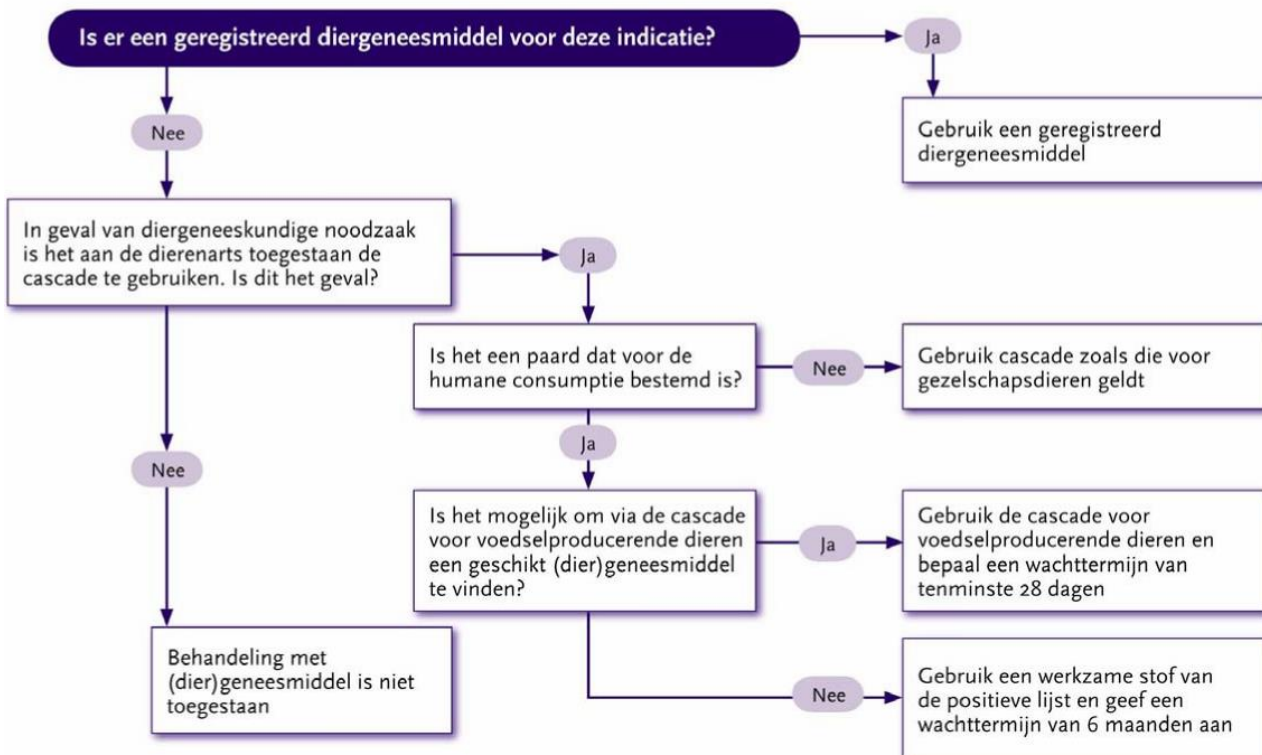
Bijlage 1 Cascade en administratieve verplichtingen

Cascade voor paarden (wel of niet bestemd voor humane consumptie). De volledige wetteksten zijn na te lezen in het Besluit Diergeneeskundigen (artikelen 5.1 en 5.2), zie wetten.overheid.nl.

Figuur 1. CASCADE naar EU-model.



Figuur 4. CASCADE voor paarden die niet voor humane consumptie bestemd zijn.



Paarden die niet voor humane consumptie bestemd zijn:

Om beschouwd te worden als een niet-voedselproducerend dier moet een paard via de verklaring in het paardenpaspoort (EC beschikking 93/623/EEC en 200/68/EC) tot niet voor de humane consumptie bestemd worden.

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).

Zoals in de inleiding al is vermeld, zijn er tevens extra administratieve verplichtingen met betrekking tot het paardenpaspoort (zie tevens artikel 5.7 Regeling Diergeneeskundigen), onder andere:

- uitsluiting voor de humane consumptie indien farmaca worden ingezet die niet in Bijlage I van de Verordening (EU) nr. 37/2010 of de Verordening (EG) nr. 122/2013 ('positieve lijst') vermeld staan.
- uitsluiting voor de humane consumptie indien farmaca worden ingezet die in Bijlage II van de Verordening (EU) nr. 37/2010 vermeld staan.
- administratie van behandelingen met farmaca die vermeld staan in de Verordening (EG) nr. 122/2013 ('positieve lijst').

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

Bijlage 2 **Adviesdoseringen en wachttijden**

Deze bijlage bevat adviezen omtrent doseringsregimes voor systemisch toegediende antibiotica in het paard en de wachttijden die daarbij horen, indien het potentieel voedselproducerende paarden betreft. De bijlage is beperkt tot de antibiotica die in dit formularium vermeld worden.

In tabel 1 staan adviesdosering, -doseringsinterval, toedieningswijze en wachttijd voor de geregistreerde antibiotica voor het paard vermeld. 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. In de tabel wordt tevens verwezen naar wetenschappelijke literatuur die de genoemde doseringsregimes ondersteunt.

Tabel 2 omvat vergelijkbare informatie voor de producten die in dit formularium genoemd worden via het gebruik van de cascaderегeling (inclusief wetenschappelijke onderbouwing van het doseringsregime).

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^{12,13}.

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 bactericide effect te verwachten is, voor de antibiotica 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.

Over de geadviseerde doseringsregimes is wereldwijd consensus binnen de veterinaire paardenwereld. Dit is te zien aan de toegepaste doseringsregimes in paarden wereldwijd (zie literatuurlijst) en tevens aan de consensus binnen internationale organisaties met wereldwijd draagvlak, zoals de *American Association of Equine Practitioners* (AAEP) en de *British Equine Veterinary Association* (BEVA).

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 (zie verwijzingen in tabel 1 en 2).

Tabel 1: Systemische toepassing van geregistreerde producten voor het paard, inclusief dosisregimes en wachttijden voor vlees.

Antibioticum	Doseringsregime	Registratie	Wachttijd	Referenties
Ampicilline natrium	15-20 mg/kg i.v./i.m. 3-4 dd	Paard (registratie voor 30 mg/kg/dag)	28 dagen	14-19
Procaïne-benzylpenicilline	20.000 IE/kg (=20 mg) i.m. 1dd	Paard (registratie voor 15 mg/kg i.m.1dd)	28 dagen*	14,17,20-25
TMP/S*	5 mg/kg trimethoprim i.c.m. 25 mg/kg sulfadiazine p.o. 2dd (i.v. opstarten mogelijk met 2.5 mg/kg trimethoprim i.c.m. 12.5 mg/kg sulfadoxine)	Paard (registratie voor 30 mg/kg/dag p.o. en 15-30 mg/kg/dag i.v.)	28 dagen	14,25,28-31, 46

***Opmerkingen:**

- Intraveneuze toediening van TMP/S geeft risico op shock, embolie-vorming of thromboflebitis. De toediening dient langzaam en strikt intraveneus via een catheter te geschieden bij paarden die niet onder invloed zijn van sedativa en/of anesthetica.
- Een veilige en effectieve therapie die bestaat uit de herhaaldelijke toediening van trimethoprim/sulfadoxine (i.v.) wordt bemoeilijkt door de sterk uiteenlopende eliminatiehalfwaardetijden van trimethoprim en sulfadoxine; bij eenmaal daags doseren zal er gedurende het grootste deel van de dag onvoldoende trimethoprim aanwezig zijn, terwijl bij tweemaal daags doseren de concentraties sulfadoxine wellicht te hoog zouden kunnen worden. Om deze redenen geeft de formulariumcommissie voor herhaaldelijke toediening de voorkeur aan een TMP/S preparaat met een sulfonamide, waarvan de eliminatiehalfwaardetijd dichtbij die van trimethoprim ligt, zoals het geregistreerde trimethoprim/sulfadiazine.
- Bij het gebruik van procaïne benzylpenicilline dienen voor de sport (dopingcontrole) veel langere wachttijden ($\pm$ 42 dagen) in acht genomen te worden dan de 28 dagen wachttijden voor vlees; daarom zal bij paarden die in de sport lopen soms toch noodgedwongen uitgeweken worden naar benzylpenicilline natrium (zie tabel 2) of andere antibiotica, omdat antibiotica zelf wel zijn toegestaan bij sportpaarden (FEI en KNHS), maar procaïne niet.

Tabel 2: Systemische toepassing van antibiotica bij het paard via de cascaderegeling, inclusief dosisregimes en wachttijden voor vlees.

Antibioticum	Doseringsregime	Registratie	Wachttijd	Referenties
Azithromycine i.c.m. rifampicine*	10 mg/kg p.o. 1dd i.c.m. rifampicine 5 mg/kg p.o. 2dd	Humaan Positieve lijst	6 maanden	5-8,14
Clarithromycine i.c.m. rifampicine*	7,5 mg/kg p.o. 2dd i.c.m. rifampicine 5 mg/kg p.o. 2dd	Humaan NIET SLACHTEN	NIET SLACHTEN	5-8,14
Doxycycline hyclaat*	10 mg/kg p.o. 2dd	Veterinair, Bijlage I	28 dagen	14,32-34
Gentamicine*	6,6 mg/kg i.v. 1dd	Veterinair, Bijlage I	6 maanden	14,35-37, 47
Metronidazol	15-20 mg/kg 2dd i.v. of 25 mg/kg 2dd p.o.	Humaan/magistraal NIET SLACHTEN	NIET SLACHTEN	14,38-40
Benzylpenicilline natrium	20.000-40.000 IE/kg i.v./i.m. 4dd	Veterinair, Bijlage I	28 dagen	1, 7, 8
Oxytetracycline hydrochloride	6,6 mg/kg i.v. 2dd	Veterinair, Bijlage I	28 dagen	14,33,41-43
Cefquinome*	1-2 mg/kg i.v./i.m. 1-2 dd*	Veterinair (andere EU lidstaat indien niet beschikbaar), bijlage I	Afhankelijk van preparaat (niet slachten, 28 dagen, of geregistreerde wachttijd voor paard in andere EU lidstaat)	25,26
Ceftiofur	2.5- 5 mg/kg i.v./i.m. 2 dd*	Veterinair (andere EU lidstaat indien niet beschikbaar), bijlage I	Afhankelijk van preparaat (niet slachten, 28 dagen, of geregistreerde wachttijd voor paard in andere EU lidstaat)	44,45
Gamithromycine	6 mg/kg i.v. 1 keer per week, verdund in minimaal 50 mL infuusvloeistof en toegediend over een catheter	Veterinair, Bijlage I	3 maanden	6,9,10,12

***Opmerkingen:**

- Azithromycine/clarithromycine i.c.m. rifampicine, cefquinome en ceftiofur op strikte indicatie (3^e keuze middelen).
- Let op bijwerkingen van azithromycine/clarithromycine i.c.m. rifampicine. Risico op dysbacteriose en fatale colitis bij volwassen paard (tevens attentie bij (oudere) veulens!).
- Doxycycline hyclaat 10 mg/kg 2dd p.o. bij indicatie *Lawsonia intracellularis*. Bij deze dosering geen toereikende plasmaspiegels voor andere infecties. Bij hogere doseringen neemt het risico op dysbacteriose en colitis toe!

- Mogelijk zijn voor het gebruik van cefquinome bij veulens nog hogere doseringen en/of kortere doseringsintervallen geïndiceerd. Hiervoor is op dit moment echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs beschikbaar.
- Bij mogelijke betrokkenheid van Gram-negatieve bacteriën wordt voor ceftiofur een dosering van 2dd 5 mg/kg geadviseerd.
- Onderzoek in verschillende leeftijdsgroepen veulens heeft aangetoond dat in veulens jonger dan 2 weken, een hogere dosering gentamicine nodig is om de optimaal werkende concentratie te behalen (die concentratie-afhankelijk bacteriocide werkt). Dit wordt veroorzaakt door het grotere verdelingsvolume van gentamicine in deze jonge veulens vanwege het verschil in lichaamssamenstelling in vergelijking tot oudere dieren. Het advies is dan wel om het doseringsinterval te verlengen, aangezien de klaring in deze leeftijdsgroep trager verloopt. De adviesdosering is op dit moment daarom 12 mg/kg intraveneus elke 36 uur.

Literatuur

1. Ensink JM, Klein WR, Barneveld A, van Miert AS, Vulto AG. Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: A comparison of pivampicillin and trimethoprim/sulphadiazine. *Vet Rec.* 1996;138(11):253-256.
2. Ensink JM, van Klingeren B, Houwers DJ, Klein WR, Vulto AG. In-vitro susceptibility to antimicrobial drugs of bacterial isolates from horses in the netherlands. *Equine Vet J.* 1993;25(4):309-313.
3. Ensink JM, Bosch G, van Duijkeren E. Clinical efficacy of prophylactic administration of trimethoprim/sulfadiazine in a streptococcus equi subsp. zooepidemicus infection model in ponies. *J Vet Pharmacol Ther.* 2005;28(1):45-49. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00624.x.
4. Venner M, Credner N, Lammer M, Giguere S. Comparison of tulathromycin, azithromycin and azithromycin-rifampin for the treatment of mild pneumonia associated with rhodococcus equi. *Vet Rec.* 2013. doi: 10.1136/vr.101867; 10.1136/vr.101867.
5. Giguere S, Cohen ND, Chaffin MK, et al. Diagnosis, treatment, control, and prevention of infections caused by rhodococcus equi in foals. *J Vet Intern Med.* 2011;25(6):1209-1220. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x; 10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x.
6. Villarino N, Martin-Jimenez T. Pharmacokinetics of macrolides in foals. *J Vet Pharmacol Ther.* 2013;36(1):1-13. doi: 10.1111/jvp.12010; 10.1111/jvp.12010.
7. Giguere S, Jacks S, Roberts GD, Hernandez J, Long MT, Ellis C. Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with rhodococcus equi pneumonia. *J Vet Intern Med.* 2004;18(4):568-573.
8. Muscatello G. Rhodococcus equi pneumonia in the foal--part 2: Diagnostics, treatment and disease management. *Vet J.* 2012;192(1):27-33. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.08.009; 10.1016/j.tvjl.2011.08.009.
9. Hildebrand F, Venner M, Giguere S. Efficacy of gamithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *J Vet Intern Med.* 2015;29(1):333-338. doi: 10.1111/jvim.12504 [doi].
10. Berghaus LJ, Giguere S, Sturgill TL, Bade D, Malinski TJ, Huang R. Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012;35(1):59-66. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01292.x [doi].
11. Berlin et al., Pharmacokinetics and pulmonary distribution of gamithromycin after intravenous administration in foals, *J Vet Pharmacol Ther.* 2017 Aug;40(4):406-410. doi: 10.1111/jvp.12402
12. Canton R, Morosini MI. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):977-991. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00295.x [doi].
13. Linder KE, Nicolau DP, Nailor MD. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016:1-14. doi: 10.1517/17425255.2016.1141197 [doi].

14. Haggett EF, Wilson WD. Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses. *Equine Veterinary Education*. 2008;20(8):433-448.
15. Winther L, Baptiste KE, Friis C. Pharmacokinetics in pulmonary epithelial lining fluid and plasma of ampicillin and pivampicillin administered to horses. *Res Vet Sci*. 2012;92(1):111-115. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.11.001; 10.1016/j.rvsc.2010.11.001.
16. van den Hoven R, Hierweck B, Dobretsberger M, Ensink JM, Meijer LA. Intramuscular dosing strategy for ampicillin sodium in horses, based on its distribution into tissue chambers before and after induction of inflammation. *J Vet Pharmacol Ther*. 2003;26(6):405-411.
17. Ensink JM, Klein WR, Barneveld A, Vulto AG, Van Miert AS. Clinical efficacy of ampicillin, pivampicillin and procaine penicillin G in a soft tissue infection model in ponies. *J Vet Pharmacol Ther*. 1996;19(6):445-453.
18. Sarasola P, McKellar QA. Ampicillin and its congener prodrugs in the horse. *Br Vet J*. 1994;150(2):173-187. doi: 10.1016/S0007-1935(05)80225-8.
19. Sarasola P, McKellar QA. Pharmacokinetics and applications of ampicillin sodium as an intravenous infusion in the horse. *J Vet Pharmacol Ther*. 1993;16(1):63-69.
20. Uboh CE, Soma LR, Luo Y, et al. Pharmacokinetics of penicillin G procaine versus penicillin G potassium and procaine hydrochloride in horses. *Am J Vet Res*. 2000;61(7):811-815.
21. Love DN, Rose RJ, Martin IC, Bailey M. Serum concentrations of penicillin in the horse after administration of a variety of penicillin preparations. *Equine Vet J*. 1983;15(1):43-48.
22. Stover SM, Brown MP, Kelly RH, Farver TB, Knight HD. Aqueous procaine penicillin G in the horse: Serum, synovial, peritoneal, and urine concentrations after single-dose intramuscular administration. *Am J Vet Res*. 1981;42(4):629-631.
23. Sullins KE, Messer NT, Nelson L. Serum concentration of penicillin in the horse after repeated intramuscular injections of procaine penicillin G alone or in combination with benzathine penicillin and/or phenylbutazone. *Am J Vet Res*. 1984;45(5):1003-1007.
24. Brown MP, Gronwall RR, Boos D, Beal C. Aqueous procaine penicillin G in foals: Serum concentrations and pharmacokinetics after a single intramuscular dose. *Equine Vet J*. 1984;16(4):374-375.
25. Smiet E, Haritova A, Heil BA, Fink-Gremmels J, Wijnberg ID. Comparing the pharmacokinetics of a fourth generation cephalosporin in three different age groups of new forest ponies. *Equine Vet J Suppl*. 2012;(41)(41):52-56.
26. Rohdich N, Zschiesche E, Heckerroth A, Wilhelm C, Leendertse I, Thomas E. Treatment of septicaemia and severe bacterial infections in foals with a new cefquinome formulation: A field study. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2009;116(9):316-320.
27. Gustafsson A, Baverud V, Franklin A, Gunnarsson A, Ogren G, Ingvast-Larsson C. Repeated administration of trimethoprim/sulfadiazine in the horse--pharmacokinetics, plasma protein binding and influence on the intestinal microflora. *J Vet Pharmacol Ther*. 1999;22(1):20-26.

28. van Duijkeren E, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Vulto AG, Kessels BG, van Miert AS, Breukink HJ. Pharmacokinetics and therapeutic potential for repeated oral doses of trimethoprim/sulphachlorpyridazine in horses. *Vet Rec.* 1995;137(19):483-486.
29. van Duijkeren E, Vulto AG, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Kessels BG, van Miert AS, Breukink HJ. Pharmacokinetics of trimethoprim/sulphachlorpyridazine in horses after oral, nasogastric and intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 1995;18(1):47-53.
30. van Duijkeren E, Vulto AG, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, et al. A comparative study of the pharmacokinetics of intravenous and oral trimethoprim/sulfadiazine formulations in the horse. *J Vet Pharmacol Ther.* 1994;17(6):440-446.
31. Winther L, Guardabassi L, Baptiste KE, Friis C. Antimicrobial disposition in pulmonary epithelial lining fluid of horses. part I. sulfadiazine and trimethoprim. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011;34(3):277-284. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01228.x [doi].
32. Womble A, Giguere S, Lee EA. Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007;30(3):187-193. doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00857.x.
33. Sampieri F, Hinchcliff KW, Toribio RE. Tetracycline therapy of lawsonia intracellularis enteropathy in foals. *Equine Vet J.* 2006;38(1):89-92.
34. Bryant JE, Brown MP, Gronwall RR, Merritt KA. Study of intragastric administration of doxycycline: Pharmacokinetics including body fluid, endometrial and minimum inhibitory concentrations. *Equine Vet J.* 2000;32(3):233-238.
35. Magdesian KG, Hogan PM, Cohen ND, Brumbaugh GW, Bernard WV. Pharmacokinetics of a high dose of gentamicin administered intravenously or intramuscularly to horses. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(7):1007-1011.
36. Godber LM, Walker RD, Stein GE, Hauptman JG, Derksen FJ. Pharmacokinetics, nephrotoxicosis, and in vitro antibacterial activity associated with single versus multiple (three times) daily gentamicin treatments in horses. *Am J Vet Res.* 1995;56(5):613-618.
37. Swan GE, Guthrie AJ, Mulders MS, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of gentamicin administered intravenously and intramuscularly in adult conditioned thoroughbred mares. *J S Afr Vet Assoc.* 1995;66(3):151-156.
38. Britzi M, Gross M, Lavy E, Soback S, Steinman A. Bioavailability and pharmacokinetics of metronidazole in fed and fasted horses. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010;33(5):511-514.
39. Steinman A, Gips M, Lavy E, Sinay I, Soback S. Pharmacokinetics of metronidazole in horses after intravenous, rectal and oral administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000;23(6):353-357.
40. Baggot JD, Wilson WD, Hietala S. Clinical pharmacokinetics of metronidazole in horses. *J Vet Pharmacol Ther.* 1988;11(4):417-420.
41. Horspool LJ, McKellar QA. Disposition of oxytetracycline in horses, ponies and donkeys after intravenous administration. *Equine Vet J.* 1990;22(4):284-285.

42. Brown MP, Stover SM, Kelly RH, Farver TB, Knight HD. Oxytetracycline hydrochloride in the horse: Serum, synovial, peritoneal and urine concentrations after single dose intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 1981;4(1):7-10.
43. Larson VL, Stowe CM. Plasma and tissue concentrations of oxytetracycline in the horse after intravenous administration. *Am J Vet Res.* 1981;42(12):2165-2166.
44. Hall TL, Tell LA, Wetzlich SE, McCormick JD, Fowler LW, Pusterla N. Pharmacokinetics of ceftiofur sodium and ceftiofur crystalline free acid in neonatal foals. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(4):403-9. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01252.x.
45. Meyer S, Giguère S, Rodriguez R, Zielinski RJ, Grover GS, Brown SA. Pharmacokinetics of intravenous ceftiofur sodium and concentration in body fluids of foals. *J Vet Pharmacol Ther.* 2009 Aug;32(4):309-16. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.01041.x.
46. Vendrig D, Gehring R. Evaluatie van TMPS doseringsregimes in de paardenpraktijk door middel van in silico modelleren en stimuleren. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 2019, 144 (7/8):21-23
47. Burton AJ, Giguère S, Warner L, Alhamhoom Y, Arnold RD. Effect of age on the pharmacokinetics of a single daily dose of gentamicin sulfate in healthy foals. *Equine Vet J.* 2013 Jul;45(4):507-11. doi: 10.1111/j.2042-3306.2012.00683.x.