



Nederlandse Werkgroep
Veterinair AntibioticaBeleid

NWVAB

NWVAB-STANDAARD SCHAAP

JULI 2026 | CONSULTATIERONDE



collectief
praktiserende
dierenartsen



Werkgroep Schaap:

Drs. Eveline Dijkstra

Drs. Reinoud de Gee

Drs. Margit Groenevelt

Drs. Mark van der Heijden

Drs. Jeroen van Oort

Dr. Dax Vendrig (NWVAB-secretaris)

Dr. Isaura Wayop (NWVAB-secretaris)

Contact: NWVAB@uu.nl

NWVAB-standaard schaap	Vastgesteld door de werkgroep schaap	Vastgesteld door de NWVAB
Versie 4, laatste wijziging 23-6-2026	datum	datum

PREAMBULE

De Nederlandse Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (NWWAB) bestaat uit deskundigen met betrekking tot zowel de veterinaire als de humane microbiologie en farmacotherapie. De NWWAB wordt ondersteund door de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor de Diergeneeskunde (KNMvD) en het Collectief Praktiserende Dierenartsen (CPD). De NWWAB heeft aan de werkgroep, bestaande uit de personen die vermeld staan op het voorblad, de opdracht gegeven tot het opstellen van deze NWWAB-standaard. De NWWAB-standaard is vervolgens vastgesteld door de NWWAB.

Deze NWWAB-standaard is bedoeld voor gebruik door dierenartsen. De NWWAB-standaard is geen wettelijk voorschrift, maar een advies op basis van toegelaten (dier)geneesmiddelen, wet- en regelgeving en het antibioticabeleid ten tijde van het opstellen van de NWWAB-standaard, gecombineerd met de meest recente wetenschappelijke inzichten. Door voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten kan de NWWAB-standaard afwijken van hetgeen de wet- en/of regelgeving voorschrijft. Als dit het geval is, wordt dat in de NWWAB-standaard toegelicht en onderbouwd.

De toepassing van de NWWAB-standaard in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk c.q. noodzakelijk zijn om van de NWWAB-standaard af te wijken. Dat geldt dus ook als hetgeen de NWWAB-standaard in een specifiek geval voorschrijft, afwijkt van hetgeen de geldende wet- en/of regelgeving voorschrijft. De dierenarts dient dan per geval te bepalen of aan de specifieke wet- en/of regelgeving dan wel aan de NWWAB-standaard voorrang moet worden gegeven. De dierenarts dient de eerdergenoemde 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 diens behandelwijze van dieren, het voorschrijfgedrag en de verstrekte adviezen.

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

De NWWAB wordt graag geattendeerd op eventuele (vermeende) fouten c.q. omissies in de opmaak of inhoud van de NWWAB-standaard. Voor deze en overige opmerkingen c.q. vragen kunt u een e-mailbericht sturen naar: NWWAB@uu.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 NWWAB, de KNMvD en het CPD. Het is wel toegestaan een hyperlink op te nemen op een andere website naar de [website](#) van de NWWAB waar de NWWAB-standaard te raadplegen is. Daarnaast mag de NWWAB-standaard worden gekopieerd en/of gedownload voor persoonlijk gebruik door de dierenarts.

© 2026

Nederlandse Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid

INHOUDSOPGAVE

1	Diersoortoverschrijdende inleiding	3
2	Inleiding schaap	14
3	Bacteriële infecties van de orgaansystemen	17
3.1	Respiratietractus	17
3.2	Digestietractus	19
3.3	Urogenitaalstelsel	21
3.4	Uier	22
3.5	Locomotieapparaat	23
3.6	Zenuwstelsel	24
3.7	Oog	25
3.8	Overige Orgaansystemen	25
	Bijlage: adviesdoseringen en wachttijden	28
	Referentielijst	32

1 DIERSOORTOVERSCHRIJDENDE INLEIDING

Deze NWWAB-standaard is een beargumenteerde standaard voor het antibioticumgebruik bij Schapen in Nederland. Het doel van de NWWAB-standaard is voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het zo veel mogelijk voorkomen van het ontstaan en het verspreiden van resistente bacteriën door diergeneeskundig antibioticumgebruik.

De NWWAB-standaarden zijn onderdeel van het veterinaire antibioticabeleid in Nederland. De [NWWAB-classificatie](#) van antibiotica voor veterinaire toepassing is leidend bij het opstellen van de NWWAB-standaarden. De NWWAB-standaarden worden opgesteld door de werkgroepen en vervolgens vastgesteld door de NWWAB. In elke NWWAB-standaard stelt de werkgroep voor de meest relevante bacteriële infecties bij de betreffende diersoort een standaard 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 de toegelaten werkzame stoffen opgenomen zoals die opgenomen zijn in de diergeneesmiddeleninformatiebank (www.cbg-meb.nl).

Daar waar de werkgroep constateert dat er voor een bepaalde indicatie in Nederland geen toegelaten antibioticum beschikbaar is, er argumentatie bestaat voor het niet opnemen van een antibioticum dat toegelaten is in Nederland of het wenselijk acht om voor een indicatie een antibioticum op te nemen dat niet toegelaten is in Nederland voor die indicatie, wordt dit beschreven in een cave. Toepassing van geneesmiddelen 'buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen' wordt beschreven in [EU-verordening 2019/6](#), artikel 112 (niet voedselproducerende diersoorten), artikel 113 (voedselproducerende landdiersoorten) en artikel 114 (voedselproducerende waterdiersoorten).

NB: de NWWAB-standaarden geven per indicatie een overzicht van werkzame stoffen, met als uitgangspunt de werkzame stoffen die zijn toegelaten voor de betreffende indicatie. Het is niet zo dat alle producten die voor die diersoort zijn toegelaten en deze werkzame stof bevatten, ook zijn toegelaten voor die indicatie. De Samenvatting van Product Kenmerken (SPC) voor elk afzonderlijk product is leidend met betrekking tot de indicaties waarvoor het product is toegelaten.

Bijwerkingen van toegelaten diergeneesmiddelen, inclusief onvoldoende effectiviteit, dienen altijd gemeld te worden bij de vergunninghouder of het Bureau Diergeneesmiddelen. Dat kan via onderstaande link:

[Europees formulier voor melding van een \(vermoedelijke\) bijwerking van diergeneesmiddelen](#)

In deze NWWAB-standaard 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 de NWWAB-standaard.

De NWWAB 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 van 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 een categorie verdere voorkeuren aangebracht.

In Tabel 1 worden de categorieën gedefinieerd die de NWWAB-classificatie hanteert (in lijn met de EMA/AMEG-categorisatie). Daarnaast is in Tabel 2 de lijst weergegeven met antibiotica die voorbehouden zijn voor humaan gebruik volgens de huidige EU-regelgeving ([EU 2022/1255](#)) en dus nooit zijn toegestaan in dieren.

Tabel 1: Omschrijving van de definities van de verschillende categorieën, toegepast in de NWWAB-classificatie

A	Afzien	Antibiotica in deze categorie zijn niet toegelaten als diergeneesmiddel binnen de EU. Ook zijn deze antibiotica binnen de EU niet toegestaan in voedselproducerende dieren. Antibiotica uit categorie A mogen alleen in uitzonderlijke omstandigheden, met goede argumentatie, worden toegepast in gezelschapsdieren of niet-voedselproducerende paarden. Nee, tenzij: alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn. Als een gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is, dient de dierenarts de keuze te onderbouwen (zie wetgeving en toelichting m.b.t. uitzonderingen op de verplichte gevoeligheidsbepaling).
B	Beperken (voorheen 3 ^e keuze)	Dit zijn antibiotica die van kritisch belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee, tenzij: alleen als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn. Als een 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 uitzonderlijke gevallen voorgeschreven.
C	Conditioneel (voorheen 2 ^e 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 als bacteriologisch onderzoek niet mogelijk is. Deze middelen kunnen slechts bij uitzondering in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden, met extra voorwaarden voor het voorschrijven en afleveren ¹ .
D	Doelmatig (voorheen 1 ^e keuze)	Empirische therapie met antibiotica die werkzaam zijn bij de gegeven indicatie, waarbij volgens de huidige inzichten het risico op en de klinische relevantie van specifieke soorten resistentie beperkt zijn. Deze middelen kunnen in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.

¹ Zie Regeling Diergeneesmiddelen 2022 (artikelen 3.8 t/m 3.16) en [Staatscourant 2013, 23390](#)

Tabel 2: Lijst met antibiotica gereserveerd voor uitsluitend humaan gebruik

	Antibioticagroep	Voorbeelden van werkzame stoffen
Uitsluitend voor humaan gebruik	Penems, inclusief carbapenems	Doripenem, ertapenem, imipenem meropenem
	Cefalosporines (overige, incl. penems, ATC Code J01DI) en combinaties van cefalosporines met bèta-lactamase remmers	Ceftaroline, ceftazidim-avibactam, ceftobiprole, ceftolozaan-tazobactam, faropenem
	Fosfonzuurderivaten	Fosfomycine
	Glycylcyclines	Tigecycline
	Glycopeptiden	Vancomycine, teicoplanine
	Lipopeptiden	Daptomycine
	Macrolide-derivaten (macrocyclisch)	Fidaxomicine
	Monobactams	Aztreonam
	Oxazolidinonen	Linezolid
	Penicillines: carboxypenicillines en ureidopenicillines	Azlocilline, carbenicilline, mezlocilline, piperacilline, ticarcilline
	Siderofoorcefalosporines	Cefiderocol
	Nieuwe aminoglycosiden	Plazomicine
	Nieuwe tetracycline-derivaten	Ervacycline en omadacycline
	Stoffen die nieuw zijn toegelaten in de humane geneeskunde na publicatie EU-verordening 2022/1255	Nader te bepalen

Indien binnen een categorie antibacteriële middelen een voorkeursvolgorde beargumenteerd kan worden, is dat door middel van een keuzevolgorde 1, 2, 3 of 4 aangegeven. Waar de werkgroep 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 werkgroep. De gegeven voorkeursvolgorde is uitdrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde maar is een reflectie van de overwegingen van de werkgroep. In de overwegingen wordt meegewogen: de te verwachten werkzaamheid, het antibioticabeleid (het belang voor de humane en veterinaire zorg en de selectiedruk op resistente bacteriën), 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 NWWAB kunnen op- en aanmerkingen en eventuele aanvullingen gestuurd worden naar het secretariaat van de NWWAB (NWWAB@uu.nl). De werkgroep zal dit commentaar bespreken, indien wenselijk verwerken in de NWWAB-standaard en de inzender hierover informeren.

BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN DE NWWAB-STANDAARD

Voor het maken van een gefundeerde antibioticumkeuze is het stellen van een juiste diagnose onontbeerlijk en op deze wijze wordt de inzet van antibiotica en de daarbij horende selectie op resistentie beperkt tot het noodzakelijke. Daarbij geldt bij “ziekte” dat de risicofactoren (hygiëne, voeding, omgevingsklimaat etc.) zo veel mogelijk 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.

Bij het opstellen van bedrijfsspecifieke behandelplannen is de NWWAB-standaard 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 de NWWAB-standaard en de bedrijfssituatie als onderbouwing dienen.

Het bedrijfsspecifieke behandelplan komt pas echt tot zijn recht als op basis van een bedrijfsgezondheidsplan maatregelen op het bedrijf worden genomen om het antibioticumgebruik te verminderen. Het gezondheidsmanagement 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 NWWAB 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 de NWWAB-standaard met een *cave* aangegeven.

TOEPASSING 'BUITEN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN'- (VOORHEEN 'CASCADEREGELING')

Indien er in Nederland (of in tweede instantie in een andere EU-lidstaat) geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en/of de indicatie, dan maakt [EU-verordening 2019/6](#) het mogelijk dat een voorschrijvende dierenarts, als er diergeneeskundige noodzaak is, onder diens persoonlijke verantwoordelijkheid geneesmiddelen mag toepassen 'buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen'. Dit wordt beschreven in EU-verordening 2019/6, artikel 112 (niet voedselproducerende diersoorten), artikel 113 (voedselproducerende landdiersoorten) en artikel 114 (voedselproducerende waterdiersoorten). Op volgorde kunnen onderstaande stappen ondernomen worden:

1. De voorschrijvende dierenarts gaat na of er in Nederland of in een andere EU-lidstaat een geschikt diergeneesmiddel is toegelaten voor dezelfde of een andere diersoort voor de betreffende indicatie of een andere indicatie (zie [Diergeneesmiddeleninformatiebank](#) en [Union Product Database](#) voor een overzicht van toegelaten diergeneesmiddelen in respectievelijk Nederland en de EU).
2. Is een dergelijk middel niet beschikbaar, dan kan worden uitgeweken naar een toegelaten humaan product (alleen met goede argumentatie en als het middel niet gereserveerd is voor humaan gebruik via EU 2022/1255).
3. In uitzonderlijke gevallen kan er argumentatie zijn voor toepassing van magistraal bereide (ex tempore) middelen.
4. Als laatste stap is toepassing van middelen buiten de EU mogelijk (om onaanvaardbaar lijden te voorkomen; deze beslissing moet altijd gemeld worden bij het Bureau Diergeneesmiddelen ten behoeve van invoer in Nederland).

Voorts dient de dierenarts bij ieder gebruik van een (dier)geneesmiddel anders dan bij de toelating is bepaald en anders dan in de SPC is beschreven de diergeneeskundige noodzaak vast te stellen en dit vast te leggen in de administratie.

Voor voedselproducerende dieren geldt bij toepassen 'buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen' nog de extra voorwaarde dat de werkzame stof(fen) in het te gebruiken product toegestaan is/zijn volgens [EU-Verordening 37/2010](#). Voor het voedselproducerende paard zijn daarnaast nog stoffen toegelaten via de 6-maandenlijst (EU 2025/901), die na toepassing in het paspoort genoteerd dienen te worden met 6 maanden wachttijd voor vlees.

NB: De vorige 6-maandenlijst (EU-verordening 1950/2006, met de wijzigingen door EU-verordening 122/2013) blijft nog geldig tot 21 mei 2027, naast de aangepaste 6-maandenlijst (EU-verordening 2025/901).

Bij het voorschrijven van middelen 'buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen' is de dierenarts verantwoordelijk voor de juiste argumentatie, de juiste keuze, de juiste schriftelijke informatie voor de toepassing en de advisering van adequate wachttijden om de voedselveiligheid te borgen. De dierenarts dient wachttijden voor te schrijven die voldoende lang zijn 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 wachttijden hierop aangepast (verlengd) dienen te worden bij onder andere ernstig zieke patiënten en patiënten waarbij een toediening van meerdere middelen tegelijkertijd moet geschieden.

Artikel 115 van EU-verordening 2019/6 beschrijft voorwaarden voor wachttijden bij het toepassen van diergeneesmiddelen in voedselproducerende diersoorten buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen (volgens artikel 113 en 114).

Deze wachttijden zijn **ten minste**:

- Voor vlees en slachtafval:
 - De langste wachttijd voor vlees en slachtafval in de SPC vermenigvuldigd met 1,5 (afroonden naar boven op hele dagen);
 - 28 dagen als het (dier)geneesmiddel niet is toegelaten voor voedselproducerende dieren;
 - Eén dag als er voor het diergeneesmiddel een wachttijd van nul geldt.
- Voor melk:
 - De langste wachttijd voor melk in de SPC vermenigvuldigd met 1,5 (afroonden naar boven op hele dagen);
 - Zeven dagen als het (dier)geneesmiddel niet is toegelaten voor voedselproducerende dieren;
 - Eén dag als er voor het diergeneesmiddel een wachttijd van nul geldt.
- Voor eieren:
 - De langst bekende wachttijd voor eieren vermenigvuldigd met 1,5 (afroonden naar boven op hele dagen);
 - Tien dagen als het (dier)geneesmiddel niet is toegelaten voor dieren die eieren produceren voor menselijke consumptie.
- Voor voedselproducerende waterdiersoorten:
 - De langste wachttijd voor waterdiersoorten in de SPC vermenigvuldigd met 1,5 en uitgedrukt in graaddagen;
 - De langste wachttijd voor andere voedselproducerende diersoorten in de SPC vermenigvuldigd met 50 en uitgedrukt in graaddagen, totaal niet langer dan 500 graaddagen;
 - 500 graaddagen als het geneesmiddel niet is toegelaten voor voedselproducerende dieren;
 - 25 graaddagen als de langste wachttijd voor het geneesmiddel nul is.

NB: Bij het toepassen van een diergeneesmiddel dat voor de doeldiersoort is toegelaten voor een andere indicatie in Nederland of voor dezelfde of een andere indicatie in een andere EU-lidstaat, kan de wachttijd worden aangehouden die de SPC vermeldt (als het middel wordt toegepast zoals de SPC voorschrijft).

Het voorschrijven op basis van de hierboven beschreven artikelen 112, 113 en 114 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 (tenzij het injectiepreparaat is toegelaten is voor intraveneus gebruik of tilmicosine bevat).

BIJKOMENDE WETGEVING RONDOM TOEPASSING VAN ANTIBIOTICA VIA ARTIKEL 112 EN 113 VAN EU-VERORDENING 2019/6 (VOORHEEN 'CASCADEREGELING')

[EU-verordening 2024/1973](#) stelt voor alle diersoorten, behalve paardachtigen, extra voorwaarden voor de toepassing van een selectie van antimicrobiële stoffen (antibiotica, antivirale middelen en antimycotica) via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 (d.w.z. toepassen 'buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen'). Bij het opstellen van de NWWAB-standaarden voor antibioticumgebruik dient hier rekening mee te worden gehouden. Hieronder zijn van de antibiotica in deze EU-verordening de meest relevante antibiotica voor de Nederlandse context genoemd, met daarbij samengevat wat de voorwaarden zijn, om deze middelen via artikel 112 en 113 in te zetten voor een andere indicatie en/of andere diersoort.

Onder deze voorwaarden zijn op pagina 10 en 11 de uitzonderingen weergegeven voor de genoemde toepassingen op geleide van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.

Aminopenicillines met bèta-lactamaseremmer

- Mogen alleen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet als het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling deze inzet ondersteunt*
- Mogen niet via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden toegepast bij pluimvee

Cefalosporines, derde en vierde generatie

- Mogen alleen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet als het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling deze inzet ondersteunt*
- Mogen alleen via artikel 112 van EU-verordening 2019/6 worden toegepast in individuele dieren (uitgezonderd niet voedselproducerende waterdieren in gesloten watertanks)
- Mogen niet via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden toegepast bij pluimvee
- Mogen in geval van Salmonellose bij andere diersoorten dan pluimvee alleen via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet in het individuele dier, als het gaat om levensbedreigende situatie en het middel per injectie wordt toegediend

Polymyxines

- Mogen alleen via artikel 112 en 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet als het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling deze inzet ondersteunt*
- Mogen niet via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden toegepast bij pluimvee voor de indicatie Salmonellose
- Voor Salmonellose bij andere dieren dan pluimvee mogen diergeneesmiddelen met polymyxines die zijn toegelaten voor orale toediening aan groepen dieren alleen via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet in het individuele dier
- Mogen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 alleen ingezet worden in het individuele dier indien:
 - Er een andere toedieningsroute moet worden gebruikt dan de SPC voorschrijft
 - Het een humaan geneesmiddel betreft
 - Het een magistraal bereid (ex tempore) geneesmiddel betreft

Amfenicolen

- Mogen alleen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet als het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling deze inzet ondersteunt*

Chinolonen (inclusief fluorochinolonen)

- Mogen alleen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet als het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling deze inzet ondersteunt*
- Mogen niet via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden toegepast bij pluimvee voor de indicatie Salmonellose
- Mogen niet via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden toegepast voor de metafylaxe van Salmonellose
- Mogen voor de indicatie Salmonellose alleen via artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet in het individuele dier (in andere diersoorten dan pluimvee), als het gaat om levensbedreigende situatie en het middel per injectie wordt toegediend
- Mogen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 alleen ingezet worden in het individuele dier als:
 - Er een andere toedieningsroute moet worden gebruikt dan de SPC voorschrijft
 - Het een humaan geneesmiddel betreft
 - Het een magistraal bereid (ex tempore) geneesmiddel betreft

Rifamycines, met uitzondering van rifaximine (bijvoorbeeld rifampicine)

- Mogen alleen via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 worden ingezet als het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling deze inzet ondersteunt*
- Mogen alleen in individuele dieren worden toegepast voor de behandeling van mycobacteriën of meervoudig resistente stafylokokken, uitsluitend in combinatie met andere antibiotica die waarschijnlijk klinisch werkzaam zijn

***Genoemde uitzonderingen betreffende bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling:**

- De verantwoordelijke dierenarts kan aantonen dat bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is.
- Op grond van de klinische toestand van het dier is het noodzakelijk de therapie te starten voordat de resultaten beschikbaar zijn van het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling (wel wordt dit onderzoek ingezet). In dat geval toont de dierenarts aan dat de keuze voor het antibioticum werd gebaseerd op relevante informatie waaruit blijkt dat het gekozen antibioticum waarschijnlijk klinisch werkzaam is en dat de alternatieven niet klinisch werkzaam zouden zijn; die informatie omvat onder andere:
 - de klinische toestand of de medische voorgeschiedenis van het dier
 - epidemiologische informatie
 - kennis van de gevoeligheid van de doelziekteverwekker op dierhouderij-, lokaal of regionaal niveau (afhankelijk van de context).

Op geleide van de resultaten het bacteriologisch onderzoek en de gevoeligheidsbepaling wordt de therapie eventueel bijgesteld.

- Als het antibioticum toegelaten is binnen de EU als diergeneesmiddel voor gebruik bij runderen, schapen voor de vleesproductie, varkens, kippen, honden of katten en het antibioticum via artikel 112 en artikel 113 van EU-verordening 2019/6 wordt toegepast bij een andere diersoort dan runderen, varkens, kippen, honden of katten.

NB: antibiotica die ook vermeld worden op [EU-verordening 2024/1973](#) (voor de voorwaarden, zie de verordening):

- Rifaximine
- Stoffen die uitsluitend voor de behandeling van tuberculose of andere mycobacteriële ziekten worden gebruikt
- Riminofenazinen
- Pseudomonzuren

AFWIJKEN VAN SPC (ANDERS DAN VOLGENS DE ‘CASCADE’ IN EU 2019/6, ARTIKEL 112, 113 EN 114)

Diergeneesmiddelen dienen te worden toegepast in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen (EU verordening 2019/6, Artikel 106). Bij diergeneeskundige noodzaak is het toegestaan om, onder eerder genoemde voorwaarden en met goede argumentatie, werkzame stoffen toe te passen ‘buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen’ (hierboven ook beschreven, volgens EU 2019/6, artikelen 112, 113, 114). Dit werd voorheen ook wel de ‘cascaderegeling’ genoemd, vanuit eerdere Nederlandse wetgeving.

Daarnaast zijn er voor een deel van de antibiotica die zijn toegelaten voor veterinaire toepassing in Nederland (en in de EU) al geruime tijd knelpunten in de praktijk met betrekking tot de toegelaten doseringsregimes voor verschillende indicaties in doeldiersoorten, in relatie tot de klinische effectiviteit. Dit betreft in het bijzonder de oudere middelen waarvan de huidige toelatingen zijn gebaseerd op gedateerde dossiers. In de NWWAB-standaarden zal per diersoort (en indicatie) inzichtelijk worden gemaakt om welke knelpunten dit gaat; in het document wordt dit nader toegelicht onder ‘cave’. Deze knelpunten kunnen vervolgens aanleiding zijn om, met goede argumentatie, af te wijken van de SPC, terwijl het diergeneesmiddel wel is toegelaten voor de doeldiersoort en de indicatie. In het document zelf (onder ‘cave’) en in de bijlage zal de argumentatie worden gegeven voor het afwijken van SPC en worden adviezen gegeven rondom de doseringsregimes en, indien van toepassing, passende wachtermijnen voor voedselproducerende dieren.

Onder het anders voorschrijven van een diergeneesmiddel dan op de SPC vermeld staat, valt onder andere:

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

Afwijken van de behandelduur zoals vermeld in de SPC kent twee scenario's:

- Verkorten van de toegelaten therapieduur: eerder stoppen met een therapie met antibiotica dan vermeld staat in de betreffende SPC. Dit kan mits:
 - er volledig klinisch herstel is opgetreden
 - en op basis van de verwekker en/of het verloop van het herstel te verwachten is dat een recidief niet waarschijnlijk is (bijvoorbeeld bij het achterblijven van een laag inoculum bacteriën wordt het dier/het koppel in staat geacht zonder antibiotica verder te herstellen).
- Verlengen van de toegelaten therapieduur: langer behandelen met antibiotica dan vermeld in de SPC. Dit kan mits:
 - er klinisch nog geen volledig herstel is opgetreden en op basis van het klinische herstel, de (waarschijnlijke) verwekker en indien beschikbaar de gevoeligheidsbepaling te verwachten is dat het gekozen antibioticum effectief is.

Bij korter behandelen dan de SPC voorschrijft kunnen, als verder volgens SPC wordt behandeld, de wachtermijnen worden aangehouden die de SPC voorschrijft. Bij langer behandelen dan de SPC voorschrijft, of bij het voorschrijven van hetzelfde antibioticum binnen de wachtermijn van de eerste behandeling, dienen **tenminste** de wachttijden aangehouden te worden die vermeld staan in EU 2019/6, artikel 115 (zie ook eerder in dit document). Daarbij is extra voorzichtigheid geboden bij het langer behandelen met aminoglycosiden, aangezien deze middelen langdurig residuen kunnen geven in de nieren.

Voor adviezen rondom wachtermijnen bij toepassing van afwijkende doseringen en/of doseringsintervallen wordt verwezen naar de bijlage van de standaard; hiervoor geldt ook het advies om **tenminste** de wachttijden aan te houden die vermeld staan in EU 2019/6, artikel 115- maar wel zitten er grenzen aan de mate van afwijken bij het hanteren van deze wachtermijnen (zie bijlage).

BIJKOMENDE WETGEVING RONDOM ORALE TOEDIENING VAN DIERGENEESMIDDELEN IN VOEDSELPRODUCERENDE DIEREN

[EU-verordening 2024/1159](#) stelt, ter aanvulling van EU-verordening 2019/6, regels op voor diergeneesmiddelen die worden voorgeschreven voor orale toediening aan voedselproducerende dieren en die door de dierhouder of de dierenarts worden toegediend. De verordening geeft extra voorschriften met betrekking tot het voorschrijven door dierenartsen, het gebruik door veehouders en de inzet van apparatuur bij orale toediening. Het gaat om diergeneesmiddelen die worden toegediend via:

- aanbrengen aan het oppervlak van vast diervoeder (topdressings)
- toepassing in het drinkwater
- mengen in diervoeder (ook vloeibare voeders)

Deze extra regels gelden niet voor gemedicineerd diervoeder, voor diergeneesmiddelen die in tabletvorm of andere orale vorm (bv. capsule, drank) aan het individuele dier worden toegediend of voor diergeneesmiddelen die voor gezelschapsdieren zijn toegelaten. Specifieke regels over het maken, verhandelen en gebruiken van gemedicineerde diervoeders staan in [EU-verordening 2019/4](#).

Over het voorschrijven van antimicrobiële (en antiparasitaire) middelen via orale toediening in voedselproducerende dieren staat onder andere in EU-verordening 2024/1159 (Artikel 6):

- De dierenarts schrijft voor een behandeling niet meer dan één antibioticum voor orale toediening voor.
- Toepassing via voer (via menging in vaste diervoeders of via aanbrenging op het oppervlak van vaste diervoeders) mag alleen bij individuele dieren of bij kleine groepen waarbij de inname per dier goed kan worden gecontroleerd. Bij voedselproducerende waterdieren, zoals kweekvis, is groepsbehandeling toegestaan.

Lidstaten mogen de toepassing bij kleine groepen beperken tot individuele dieren. Op dit moment moet Nederland hier nog over beslissen.

2 INLEIDING SCHAAP

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

Een adequate diagnostiek dient ten grondslag te liggen aan een therapie en het oplossen van een bedrijfsprobleem. Op grond van de uitkomsten van diagnostiek is het veelal mogelijk een gefundeerd advies te formuleren voor het nemen van een aantal structurele maatregelen c.q. lange termijn oplossingen. Medicatie met behulp van antibiotica kan voor de korte termijn soelaas bieden, maar is nooit een lange termijn oplossing. Koppelbehandelingen hebben in het bijzonder veel invloed op resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Bij (parenterale) behandeling van individuele dieren of een deel van de koppel is deze invloed minder groot.

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

Het is wettelijk verboden categorie B middelen toe te passen, indien uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat andere diergeneesmiddelen inzetbaar zijn (*Besluit Diergeneeskundigen, artikel 5.7, Regeling Diergeneeskundigen, artikel 5.8*). Dit betekent dat, wanneer een effectief middel uit categorie D of C beschikbaar is dat niet in Nederland is toegelaten voor die diersoort en indicatie, dit de voorkeur heeft boven een middel uit categorie B dat wél voor die diersoort en indicatie is toegelaten. In de NWWAB-standaard Schaap komt het een enkele keer voor dat er een onderbouwing gegeven wordt voor de inzet van categorie D of C middelen via EU 2019/6, artikel 113, terwijl er een categorie B middel is toegelaten voor diersoort en indicatie (indicaties mastitis en neonatale diarree). Dit draagt bij aan een verdere vermindering van het voorschrijven van categorie B middelen.

DOSERINGSREGIMES, BEHANDELDUUR EN WACHTTIJDEN

De werkgroep Schaap hanteert het uitgangspunt dat voor de genoemde antibiotica in dit document de SPC 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 de bijlage worden deze uitzonderingsgevallen weergegeven met een uitgebreidere argumentatie en wordt tevens verwezen naar wetenschappelijke literatuur die de genoemde doseringsregimes ondersteunt.

De geadviseerde doseringsregimes in de bijlage, die afwijken van de SPC, 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 werkgroep geen eenduidige uitspraken doen, aangezien dit sterk zal variëren tussen verschillende individuen en koppels. De werkgroep adviseert de uiteindelijke behandelduur met name te bepalen aan de hand van de therapie-evaluatie, het klinische verloop en eventueel aanvullende diagnostiek; dit kan betekenen dat in sommige gevallen langer óf korter behandeld wordt dan de SPC voorschrijft (zie ook diersoortoverschrijdende inleiding).

Indien het doseringsregime en/of de behandelduur afwijken van de SPC, dan is de dierenarts verantwoordelijk voor het adviseren van correcte wachttijden voor vlees en melk (zie tevens de bijlage). Bij langer behandelen en vaker of hoger doseren dan de SPC voorschrijft, is het advies om tenminste de aangepaste wachttijden aan te houden, zoals genoemd in Artikel 115 van EU-verordening 2019/6 (zie ook diersoortoverschrijdende inleiding). Wanneer men op basis van de therapie-evaluatie en het klinische herstel besluit om korter te behandelen dan de SPC voorschrijft, is het veilig om de toegelaten wachttijden aan te houden.

Het afwijken van de SPC is wettelijk verboden (EU-verordening 2019/6, artikel 106) en kan alleen wanneer er sprake is van een valide wetenschappelijke onderbouwing. Wanneer een dierenarts in uitzonderingsgevallen afwijkt van de SPC, dan is het advies de onderbouwing hiervan goed te documenteren in verband met mogelijke controles door handhavende instanties.

COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

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

Combinatie penicillinen en aminoglycosiden

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

Wanneer in deze NWWAB-standaard een breedspectrum therapie wordt aanbevolen en er gekozen wordt voor een combinatiepreparaat met een bèta-lactam antibioticum en een aminoglycoside, gaat de voorkeur uit naar een combinatie van procaïnebenzylpenicilline met neomycine gezien de uitgebreidere resistentie tegen streptomycine (onder andere zichtbaar in de monitoringsdata van de Gezondheidsdienst voor Dieren).

Combinatie trimethoprim en sulfonamiden

De combinatie van trimethoprim en sulfonamiden (TMP/S) voor orale of parenterale toediening is heel gebruikelijk. Deze combinatie wordt ook wel aangeduid als 'gepotentieerde sulfonamiden', omdat deze synergetische combinatie een sterkere antibacteriële werking heeft dan de componenten als monotherapie. Hierdoor kan de dosering van sulfonamiden worden verlaagd, waardoor de bijwerkingen afnemen. TMP/S-combinaties werken synergistisch in een concentratie verhouding variërend van circa 1:1 tot 1:100 (TMP:S) en worden *in vitro* veelal getest in een ratio van 1:19. 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 eliminatiehalfwaardetijd van sulfadoxine ten opzichte van trimethoprim (met name bij toediening langer dan drie dagen).

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 TMP/S-combinaties sterk verminderd bij exsudatieve en necrotische omstandigheden, en daarom ook bij klinische infecties met anaerobe bacteriën. Het in het exsudaat aanwezige para-aminobenzoëzuur antagoneert de werking van sulfonamiden.

RESISTENTIEGEGEVENS

De werkgroep heeft bij het samenstellen van deze NWWAB-standaard onder andere gebruik gemaakt van de monitoringsdata van de [Gezondheidsdienst voor Dieren](#). Deze data zijn niet geheel representatief voor de Nederlandse veehouderij, onder andere omdat de onderzochte isolaten afkomstig zijn van zieke of gestorven/geëuthanaseerde dieren en de gevoeligheidspatronen bovendien per bedrijf kunnen verschillen.

3 BACTERIËLE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN

Nota bene: Binnen de categorieën antibiotica wordt, indien de werkgroep dit kan beargumenteren, een voorkeursvolgorde 1, 2, 3 of 4 aangegeven. Los van deze keuzevolgorde worden de stoffen alfabetisch gerangschikt. De voorkeursvolgorde en de argumentatie vormen het expertadvies van de werkgroep. De gegeven voorkeursvolgorde is **nadrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde**, maar als een reflectie van de overwegingen van de werkgroep. Bij deze overwegingen worden onder meer meegenomen: de te verwachten werkzaamheid, het antibioticabeleid (het belang voor de humane en veterinaire zorg en de selectiedruk op resistente bacteriën), de veiligheidsmarge en de overige risico's voor de gezondheid van mens en dier.

3.1 RESPIRATIETRACTUS

3.1.1 Laryngitis

Bacteriespecies	Onder andere <i>Streptococcus</i> spp, <i>Fusobacterium necrophorum</i>
Antibioticumkeuze	Parenteraal
	Categorie D
	1 Procainebenzylpenicilline
	1 Oxytetracycline
	Categorie C
	1 Tylosine
	2 Amoxicilline
	2 Ampicilline
	2 Procainebenzylpenicilline / neomycine
	3 Procainebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
	3 Tilimicosine*

CAVE

- Voor een afdoende therapeutisch effect kan, op basis van de therapie-evaluatie, een langere therapieduur nodig zijn dan de SPC voorschrijft. Meldingen bij de houder van de handelsvergunning of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de SPC over te kunnen gaan.
- *Tilimicosine kan worden toegepast via EU-verordening 2019/6, artikel 113, in uitzonderlijke situaties na afweging van de dierenarts. Tilimicosine heeft een meerwaarde bij voor deze indicatie gezien het passende werkingsspectrum, de goede weefselpenetratie en op basis van expert opinion en klinische ervaring van de werkgroep. Tilimicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.

OVERWEGINGEN

- *Streptococcus* spp. en *Fusobacterium necrophorum* zijn goed gevoelig voor penicilline. De effectiviteit van de behandeling kan door de aard van de aandoening (anatomische verhoudingen bij schapen met korte nekken dan wel een steriele ontsteking van het slijmvlies van de larynx en arykraakbeenderen) tegenvallen. De doordringbaarheid van betrokken weefsels is voor antibiotica beperkt ten gevolge van abcedering. De weefselpenetratie van oxytetracycline, tylosine en tilmicosine is naar verwachting beter dan die van de andere toegelaten antibiotica.
- Amoxicilline en ampicilline zijn alleen toegelaten voor het schaap in een traag- en langwerkende formulering met een relatief lage dosering; daarom hebben deze toepassingen qua werkingsspectrum geen meerwaarde ten opzichte van procaïnebenzylpenicilline (aangezien voor de verbreding van het werkingsspectrum ten opzichte van benzylpenicilline hogere concentraties nodig zijn). De toevoeging van neomycine of dihydrostreptomycine aan procaïnebenzylpenicilline heeft voor deze indicatie in principe geen meerwaarde, aangezien alleen procaïnebenzylpenicilline zou moeten voldoen.

3.1.2 (Broncho-)Pneumonie

Acute tot subacute pneumonie

Bacteriespecies	Onder andere <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Mannheimia haemolytica</i> en <i>Bibersteinia trehalosi</i>		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol
		1	Procaïnebenzylpenicilline
		1	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Tilmicosine
		2	Amoxicilline
		2	Ampicilline
		2	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		3	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
		4	Gamitromycine*
		4	Tulatromycine*
Antibioticumkeuze	Oraal		
	Categorie D	1	Trimethoprim / sulfadiazine
	Categorie C	1	Ampicilline

CAVE

- * Gamitromycine of tulatromycine kan worden toegepast via EU-verordening 2019/6, artikel 113, in uitzonderlijke situaties na afweging van de dierenarts. Gamitromycine en tulatromycine hebben een meerwaarde bij voor deze indicatie gezien het passende werkingsspectrum, de goede weefselpenetratie en op basis van expert opinion en klinische ervaring van de werkgroep.
- Voor het doseren van trimethoprim / sulfadiazine oraal in lammeren: zie bijlage.

OVERWEGINGEN

- Individuele behandeling verdient de voorkeur boven koppelbehandeling.
- Parenterale behandeling verdient de voorkeur boven orale behandeling.

- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.
- *Trueperella pyogenes* kan tevens een rol spelen bij (broncho)pneumonie. Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de routine en is alleen voorbehouden aan specialistische laboratoria. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline in principe de voorkeur.
- Amoxicilline en ampicilline zijn alleen toegelaten voor het schaap in een traag- en langwerkende formulering met een relatief lage dosering; daarom hebben deze toepassingen qua werkingsspectrum geen meerwaarde ten opzichte van procaïnebenzylpenicilline (aangezien voor de verbreding van het werkingsspectrum ten opzichte van benzylpenicilline hogere concentraties nodig zijn).
- De SPC van florfenicol preparaten vermeldt: 'gedurende de behandelingsperiode kan een verminderde voedselopname voorkomen'. In lijn hiermee geeft de werkgroep, mede gezien de uitgebreide praktische ervaring m.b.t. anorexie en diarree, de aanbeveling om de eerste 3-4 levensweken(!) terughoudend te zijn met florfenicol.

3.2 DIGESTIETRACTUS

3.2.1 Neonatale diarree

Bacteriespecies *Escherichia coli*

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D	1	Oxytetracycline
Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Amoxicilline
Categorie B	1	Enrofloxacin

Antibioticumkeuze **Oraal**

Categorie D	1	Trimethoprim / sulfadiazine
Categorie C	1	Paromomycine*
	2	Ampicilline
Categorie B	1	Colistine

CAVE

- *Paromomycine via EU 2019/6, artikel 113 vanwege sterke lokale werking in het maagdarmkanaal (zie ook overwegingen hieronder).
- Voor het doseren van trimethoprim / sulfadiazine oraal in lammeren: zie bijlage.

OVERWEGINGEN

- Amoxicilline is alleen toegelaten voor het schaap in een traag- en langwerkende formulering met een relatief lage dosering; hierbij is er naar verwachting systemisch onvoldoende werkzaamheid tegen *E. coli*.
- Bij dieren jonger dan drie dagen is *E. coli* K99 (F5) een belangrijke oorzaak. Hierbij zijn algemeen ziek zijn en de verhoogde gevoeligheid voor sepsis belangrijke redenen om tot (systemische) toediening van antibiotica over te gaan.
- Gezien het snelle en vaak letale verloop van de ziekte is het van belang de gevoeligheid van de verwekker, middels diagnostiek, zo snel mogelijk te achterhalen.
- Parenterale antibioticumtherapie is alleen gericht op het behandelen van een bacteriëmie bij ernstig verzwakte dieren. Omdat bij andere diersoorten frequent resistentie van *E. coli* voor trimethoprim / sulfonamide combinaties, aminopenicillines en tetracyclines voorkomt, wordt geadviseerd om indien mogelijk een gevoeligheidsbepaling in te zetten.
- Indien voor orale toediening van antibiotica wordt gekozen, is de orale biologische beschikbaarheid in het bijzonder bepalend voor de werking (in de darm versus in het systeem). Trimethoprim / sulfadiazine heeft een goede systemische werking na orale toediening. Paromomycine en colistine werken vrijwel uitsluitend in het maagdarmkanaal. Ampicilline kent een redelijke orale biologische beschikbaarheid.

3.2.2 *Clostridium perfringens*

Bacteriespecies	<i>Clostridium perfringens</i> .		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Procaïnebenzylpenicilline
		2	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Amoxicilline

OVERWEGINGEN

- Procainebenzylpenicilline heeft in geval van *Clostridium perfringens* de voorkeur aangezien het een potent middel betreft met een bacteriocide werking, waarmee op basis van empirie de ervaringen beter zijn dan met het bacteriostatische oxytetracycline. Breedspectrum werking is niet noodzakelijk in geval van *Clostridium perfringens*. Daarom hebben genoemde categorie C middelen in principe geen meerwaarde voor deze indicatie.
- Dit betreft een acuut, subacuut of chronisch verlopende darmaandoening met *Clostridium perfringens* als hoofdoorzaak, soms met diarree maar in veel gevallen uitsluitend met plotselinge sterfte door enterotoxaemie, meestal bij de snelst groeiende lammeren. Rantsoenfouten of -wisselingen kunnen hierbij een rol spelen. Een juiste vaccinatiestrategie is essentieel. Eventueel kan een noodvaccinatie ook onderdeel zijn van de therapie.

3.3 UROGENITAALSTELSEL

3.3.1 Abortus

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

Bacteriespecies *Chlamydia abortus*

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D

1

Oxytetracycline

3.3.2 Acute metritis ± retentio secundinarum

Bacteriespecies Verschillende verwekkers, inclusief enterobacteriën en anaeroben

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D

1

Oxytetracycline

Categorie C

1

Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

2

Amoxicilline

2

Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

2

Tylosine

OVERWEGINGEN

- Bij acute sterfte post partum kunnen *Clostridium* spp. een rol spelen en in dat geval is een noodvaccinatie met een geschikt vaccin te adviseren.
- Het is niet noodzakelijk om direct antibiotica toe te dienen bij een retentio secundinarum. Indien er verschijnselen zijn van bacteriële ontsteking (stinkende, etterige uitvloeiing uit de vulva) en/of een klinisch ziek dier, kan een antibacteriële therapie worden overwogen.
- Bij een ernstig ziek dier wordt de voorkeur gegeven aan een bacteriocide werking; om die reden heeft parenterale toediening van een categorie C middel de voorkeur. De werkgroep geeft in dat geval de voorkeur aan procaïnebenzylpenicilline / neomycine, aangezien de andere genoemde categorie C middelen in de toegelaten dosering een beperkte werking hebben tegen Gram-negatieve bacteriën.
- De eerste twee dagen na de partus wordt de kans op het afkomen van de nageboorte vergroot door de ooi te behandelen met oxytocine.

3.4 UIER

3.4.1 Mastitis

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

Bacteriespecies	Zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Oxytetracycline
		2	Penethamaat*
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Tylosine
		3	Tilmicosine
	Categorie B	1	Enrofloxacin

CAVE

- *Penethamaat via EU 2019/6, artikel 113. Penethamaat is niet toegelaten voor schapen, maar wel voor deze indicatie bij het rund. Penethamaat heeft een goede mammaire doordringing, is smalspectrum en is bacteriocide en kan daarom ingezet worden bij deze indicatie in analogie met het rund, bij een mastitis waarbij aan Gram-positieve verwekkers wordt gedacht en het dier niet systemisch ziek is.

OVERWEGINGEN

- Parenterale toediening van procaïnebenzylpenicilline / neomycine heeft als doel het behandelen van een systemische infectie; beide werkzame stoffen passeren de bloed-melk-barrière beperkt.
- Tilmicosine en tylosine zijn niet werkzaam tegen enterobacteriën (zoals *E. coli*).
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.
- *Mannheimia haemolytica* is één van de belangrijkste verwekkers van mastitis bij schapen. Uitvoeren van bacteriologisch onderzoek is van belang om de verwekker aan te tonen.
- Cloxacilline is toegelaten voor intramammaire behandeling van schapen met subklinische mastitis tijdens de droogstand geassocieerd met Stafylokokken soorten en *Trueperella pyogenes*.
- Bij een 'blauwuier' is de kans op genezing klein en is de prognose slecht.

3.5 LOCOMOTIEAPPARAAT

3.5.1 (Poly-)Artritis

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

Antibioticumkeuze	Parenteraal							
	Categorie D	<table><tr><td>1</td><td>Procaïnebenzylpenicilline</td></tr><tr><td>2</td><td>Oxytetracycline</td></tr></table>	1	Procaïnebenzylpenicilline	2	Oxytetracycline		
1	Procaïnebenzylpenicilline							
2	Oxytetracycline							
	Categorie C	<table><tr><td>1</td><td>Procaïnebenzylpenicilline / neomycine</td></tr><tr><td>2</td><td>Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine</td></tr><tr><td>3</td><td>Ampicilline</td></tr></table>	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine	3	Ampicilline
1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine							
2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine							
3	Ampicilline							

CAVE

- Voor een afdoende therapeutisch effect kan, op basis van de therapie-evaluatie, een langere therapieduur nodig zijn dan de SPC voorschrijft. Meldingen bij de houder van de handelsvergunning of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de SPC over te kunnen gaan.

OVERWEGINGEN

- De toelating van oxytetracycline omvat ook deze indicatie; het klinische effect kan echter tegenvallen, aangezien een bacteriostatisch effect in het gewricht bij een septische artritis wellicht niet voldoende is, omdat de bacteriën in een synoviale holte slecht bereikbaar zijn voor het immuunsysteem.
- Het gebruik van het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline heeft de voorkeur indien de artritis wordt veroorzaakt door een Gram-positieve kiem en deze gevoelig is. Bij de start van de behandeling is echter in de meeste gevallen onduidelijk welke verwekker(s) aanwezig is/zijn. Een categorie C middel kan derhalve geïndiceerd zijn.
- Ampicilline is alleen toegelaten voor het schaap in een traag- en langwerkende formulering met een relatief lage dosering voor het behandelen van infecties met Gram-positieve kokken; daarom heeft deze toepassing qua werkingsspectrum geen meerwaarde ten opzichte van procaïnebenzylpenicilline.

3.5.2 Rotkreupel/ tussenklauwontsteking

Besmettelijke tussenklauwaandoening met ondermijning van het klauwhoorn

Bacteriespecies *Dichelobacter nodosus* / *Fusobacterium necrophorum*

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D	1	Oxytetracycline
Categorie C	1	Gamitromycine
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	1	Tilmicosine
	1	Tulatromycine

Antibioticumkeuze **Topicaal**

Categorie D	1	Chloortetracycline
	1	Oxytetracycline
	1	Thiamfenicol

OVERWEGINGEN

- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie.
- Rotkreupel is een meerfactorenziekte en zodoende is een totaalaanpak van belang.

3.6 ZENUWSTELSEL

3.6.1 Meningo-encefalitis / listeriose

Bacteriespecies Vaak ten gevolge van een orale infectie met *Listeria monocytogenes*.

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D	1	Oxytetracycline
	2	Florfenicol*
	2	Procaïnebenzylpenicilline**
Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

CAVE

- *Florfenicol via EU 2019/6, artikel 113. Florfenicol is niet toegelaten voor deze indicatie, maar is gezien het brede werkingsspectrum, de goede weefselpenetratie en de praktische ervaringen, is het ook een geschikt categorie D middel voor deze indicatie.
- **Procaïnebenzylpenicilline via EU 2019/6, artikel 113. Procaïnebenzylpenicilline is niet toegelaten voor deze indicatie bij het schaap. Omdat er veterinaire en humane veel ervaring en literatuur beschikbaar is met betrekking tot de effectiviteit van benzylpenicilline bij meningitis, heeft de werkgroep procaïnebenzylpenicilline toegevoegd. De werkgroep adviseert voor deze aandoening een aangepaste dosering, zie de bijlage.

3.7 OOG

3.7.1 Keratoconjunctivitis

Bacteriespecies	Meestal veroorzaakt door <i>Mycoplasma conjunctivae</i> , <i>Chlamydia</i> spp., of <i>Moraxella ovis</i>		
Antibioticumkeuze	Lokaal		
	Categorie D	1	Cloxacilline benzathine
		2	Chloortetracycline*

CAVE

- *Chloortetracycline is niet toegelaten voor deze indicatie. Echter, gezien de goede gevoeligheid van *Mycoplasma conjunctivae* en andere genoemde bacteriën voor chloortetracycline is door de werkgroep besloten om chloortetracycline op te nemen in de NWWAB-standaard, voor het geval dat cloxacilline oogzalf onvoldoende werkzaam is of niet leverbaar/beschikbaar.

OVERWEGINGEN

- Cloxacilline is toegelaten voor het schaap voor het behandelen van (kerato)conjunctivitis veroorzaakt door Gram-positieve bacteriën.
- In de meeste gevallen is een behandeling met antibiotica niet zinvol. Indien toch wordt besloten tot het instellen van een behandeling verdient een lokale therapie de voorkeur boven een parenterale benadering.
- In de praktijk wordt gezien dat uitbraken van keratoconjunctivitis op grote bedrijven sneller onder controle komen als er geen antibacteriële therapie wordt gestart. Indien symptomatisch behandeld wordt met NSAID's en bijvoorbeeld opstallen, herstellen de meeste schapen snel en restloos. Indien er direct behandeld wordt met antibiotica worden er vaak recidieven waargenomen en blijft een infectie vaak erg lang in een koppel aanwezig.

3.8 OVERIGE ORGAANSYSTEMEN

3.8.1 Dermatitis en navelontsteking

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

Bacteriespecies	Betreft in meeste gevallen een menginfectie door <i>Trueperella pyogenes</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , eventueel in combinatie met anaeroben en Gram-negatieve bacteriën.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Oxytetracycline
		1	Procaïnebenzylpenicilline
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
		3	Amoxicilline
		3	Ampicilline

Antibioticumkeuze**Lokaal****Categorie D**

- | | |
|---|--------------------|
| 1 | Chloortetracycline |
| 1 | Oxytetracycline |
| 1 | Thiamfenicol |

CAVE

- Voor een afdoende therapeutisch effect kan, op basis van de therapie-evaluatie, een langere therapieduur nodig zijn dan de SPC voorschrijft. Meldingen bij de houder van de handelsvergunning of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de SPC over te kunnen gaan.

OVERWEGINGEN

- Procaïnebenzylpenicilline is hoofdzakelijk werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën, incl. veel anaeroben. In geval van ernstige infecties waarbij de betrokkenheid van Gram-negatieven wordt vermoed, kan om deze reden gekozen worden voor antibiotica met een breder spectrum.
- Amoxicilline en ampicilline zijn alleen toegelaten voor het schaap in een traag- en langwerkende formulering met een relatief lage dosering; daarom hebben deze toepassingen qua werkingsspectrum geen meerwaarde ten opzichte van procaïnebenzylpenicilline (aangezien voor de verbreding van het werkingsspectrum ten opzichte van benzylpenicilline hogere concentraties nodig zijn).
- Bij wonden zijn antibiotica uitsluitend geïndiceerd wanneer sprake is van een infiltrerende ontsteking zonder demarcatie.

3.8.2 Sepsis**Bacteriespecies**

Gegeneraliseerde infectie door Gram-positieve en/of Gram-negatieve bacteriën.

Antibioticumkeuze**Parenteraal****Categorie D**

- | | |
|---|---------------------------|
| 1 | Procaïnebenzylpenicilline |
| 2 | Oxytetracycline |

Categorie C

- | | |
|---|--|
| 1 | Procaïnebenzylpenicilline / neomycine |
| 2 | Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine |
| 3 | Ampicilline |

Categorie B

- | | |
|---|--------------|
| 1 | Enrofloxacin |
|---|--------------|

OVERWEGINGEN

- Ampicilline is alleen toegelaten voor het schaap in een traag- en langwerkende formulering met een relatief lage dosering; daarom heeft deze toepassing qua werkingsspectrum geen meerwaarde ten opzichte van procaïnebenzylpenicilline (aangezien voor de verbreding van het werkingsspectrum ten opzichte van benzylpenicilline hogere concentraties nodig zijn).
- Bij een ernstig ziek dier wordt de voorkeur gegeven aan een bacteriocide werking; om die reden kan parenterale toediening van een categorie C middel geïndiceerd zijn, als een breed werkingsspectrum aangewezen is. De werkgroep geeft in dat geval de voorkeur aan procaïnebenzylpenicilline / neomycine, aangezien de andere genoemde categorie C middelen in de toegelaten dosering een beperkte werking hebben tegen Gram-negatieve bacteriën.
- Enrofloxacin is toegelaten voor schapen met een sepsis veroorzaakt door *E.coli*.

3.8.3 Pre- operatieve antibacteriële profylaxe

Eénmalige toediening van antibiotica kan geïndiceerd zijn voorafgaande aan operaties aan het individuele dier, waarbij een verhoogd infectierisico onderkend wordt, zoals bij buikoperaties (o.a. sectio caesarea). Optimale pre- operatieve profylaxe is gericht op werkzame systemische concentraties van antibiotica tijdens de operatie, tegen relevante bacteriën in de betreffende context. Een snelle intrede van werking is daarmee vereist en een korte werkingsduur is gewenst.

Antibioticumkeuze	Parenteraal
Categorie D	1 -
Categorie C	1 Ampicilline natrium*
	2 Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

CAVE

- Ampicilline natrium (oplossing voor injectie) via EU 2019/6, artikel 113. Ampicilline natrium (oplossing voor injectie) is toegelaten voor deze indicatie bij o.a. het rund en kan intraveneus worden toegediend vlak voor de start van de operatie. Om zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën te bestrijden, is het advies om tenminste 15 mg/kg te doseren (1-3). Bij lagere doseringen zal er onvoldoende werkzaamheid zijn tegen Gram-negatieven. Deze dosering van tenminste 15 mg/kg dient herhaald te worden op twee uur na de eerste toediening, als de operatie niet binnen deze tijd afgerond is.

OVERWEGINGEN

- Procaïnebenzylpenicilline, gecombineerd met dihydrostreptomycine is toegelaten voor deze indicatie als suspensie voor intramusculaire toediening. De werkgroep geeft de voorkeur aan het bovenstaande protocol met ampicilline, gezien dat een goede systemische werking geeft kort na toediening en de suspensie met procaïnebenzylpenicilline en dihydrostreptomycine een veel tragere inwerking heeft, waardoor er tijdens de operatie nog geen werkzame concentraties verkregen worden, indien het middel kort ervoor wordt toegediend.
- Afhankelijk van het verloop van de ingreep, de patiënt zelf en andere peri- operatieve factoren, kan post- operatieve profylaxe geïndiceerd zijn met bijvoorbeeld langer werkende benzylpenicilline of ampicilline preparaten of procaïnebenzylpenicilline / aminoglycoside combinaties. De argumentatie hiervoor ligt bij de praktiserend dierenarts.
- Tetanus profylaxe voorafgaand aan een chirurgische ingreep wordt geadviseerd.

BIJLAGE: ADVIESDOSERINGEN EN WACHTTIJDEN

1 Systemische toepassing van toegelaten producten voor het schaap

Zoals beschreven is in de inleiding, hanteert de werkgroep Schaap het uitgangspunt dat voor de toegelaten antibiotica voor het schaap de SPC 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). Het gaat hier om antibiotica die in de jaren '80 en '90 voor het eerst zijn toegelaten als diergeneesmiddel en waarbij de huidige toelatingen nog steeds gebaseerd zijn op de dossiers die ten grondslag liggen aan de eerste toelatingen.

In deze bijlage worden de uitzonderingsgevallen weergegeven met de argumentatie voor het afwijken en wordt tevens verwezen naar wetenschappelijke literatuur die de genoemde doseringsregimes ondersteunt.

De geadviseerde doseringsregimes, die afwijken van de SPC, 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 (4-8).

De redenering achter de geadviseerde doseringsregimes omhelst in grote lijnen:

- het handhaven van een voldoende hoge plasmaconcentratie over de tijd voor de antibiotica met een tijdsafhankelijke werking;
- het bereiken van hogere concentraties en een grotere oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) ten opzichte van de MIC (van de betreffende isolaat), voor de antibiotica met een meer concentratie-afhankelijke werking (8, 9).

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. Daarnaast is het uiteraard bepalend waar de target bacterie/bacteriën zich bevindt/bevinden in de patiënt en wat de gevoeligheid (en MIC) is voor de beschikbare antibiotica.

Op dit moment zijn er onvoldoende klinische studies beschikbaar die de werkzaamheid van de toegelaten doseringsregimes onderzoeken voor de gegeven indicaties bij het schaap, noch zijn er klinische effectiviteitsstudies beschikbaar vanuit de dossiers die ten grondslag liggen aan de huidige toelatingen.

De beredenering achter de geadviseerde doseringsregimes is gericht op het optimaliseren van de effectiviteit volgens de laatste inzichten en tegelijkertijd het bewaken van veiligheid en resistentieontwikkeling. Deze argumentatie wordt ondersteund door de beschikbare literatuur en zal hieronder samengevat worden per groep antibiotica.

Procaïnebenzylpenicilline

Procaïnebenzylpenicilline is een veilig en effectief categorie D antibioticum dat zowel in het volwassen schaap als het lam verschillende indicaties heeft voor systemische toepassing. Er zijn verscheidene injectievloeistoffen toegelaten, waarbij de dosering op de SPC varieert van 10.000 IE/kg tot 15.000 IE/kg 1 keer daags intramusculair (voor zowel volwassen schaap als lam, waarbij voor procaïnebenzylpenicilline 1.000 IE gelijk is aan 1 mg, dus 15.000 IE/kg is hetzelfde als 15 mg/kg).

De werkgroep Schaap adviseert om binnen de toelatingen van procaïnebenzylpenicilline voor het schaap een zo hoog mogelijke dosering te kiezen (en daarbij bij gewicht schatten en bij afronden eerder naar boven af te ronden dan naar beneden).

In schapen zijn er twee scenario's waarvoor er consensus is in de literatuur en de veterinaire praktijk over de noodzaak tot hoger doseren van procaïnebenzylpenicilline teneinde effectieve concentraties van dit antibioticum te behalen en te behouden:

- Toepassing in lammeren. Het basale stofwisselingsniveau van lammeren is relatief hoog en daarmee de doorbloeding van onder andere lever en nieren. Penicillines worden uitgescheiden door de nieren en worden in lammeren sneller uitgescheiden dan in oudere schapen. Om effectieve concentraties van dit antibioticum te behalen en te behouden over de tijd, is het nodig om procaïnebenzylpenicilline in lammeren hoger te doseren.
- Toepassing bij de indicatie meningitis / meningo-encefalitis (zie ook paragraaf 3.6.1). Benzylpenicilline is relatief hydrofiel en heeft beperkte capaciteit om membranen en structuren te passeren. Daarnaast zijn de epidemiologische (en klinische) breekpunten van benzylpenicilline voor *Listeria monocytogenes* relatief hoog in vergelijking met de andere target bacteriën. Om deze redenen is een hogere dosering nodig om voldoende hoge concentraties van benzylpenicilline te behalen en te behouden op de plaats van infectie.

De werkgroep acht, in lijn met de inhoud van de NWWAB-standaarden met betrekking tot kalveren, een dosering van 30.000- 40.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) gelegitimeerd. Behalve de literatuur is in deze keuze ook de uitgebreide ervaring in de praktijk leidend geweest voor de keuze van deze adviesdosering.

Het is aangewezen om bij toepassen van een hogere dosering de wachttijden aan te houden, zoals genoemd in artikel 115 van EU-verordening 2019/6 (dus tenminste 1,5x de wachttijd op de SPC). Belangrijk voor het aanhouden van deze wachttijden (tenminste 1,5x de wachttijd op de SPC) is dat:

- de dosering niet hoger is dan een verdubbeling van de toegelaten dosering op de SPC (daarmee is de keuze van het te gebruiken preparaat dus belangrijk)
- het volume van de injectievloeistof per injectieplaats niet groter is dan de SPC voorschrijft

NB: Indien een preparaat met procaïnebenzylpenicilline gebruikt wordt met een toelating voor het schaap van 15.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair), kan tot 30.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) worden gedoseerd, indien tenminste 1,5x de wachttijd voor vlees wordt aangehouden. Voor 40.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) kan berekend worden dat bij toepassing van een preparaat met een toegelaten dosering voor het schaap van 15.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) tenminste 2x de wachttijd voor vlees aangehouden kan worden.

Trimethoprim / sulfadiazine oraal in lammeren

In Nederland is er een product met trimethoprim en sulfadiazine toegelaten voor orale toepassing in lammeren in een dosering van 15 mg/kg 2 keer daags (2,5 mg/kg trimethoprim en 12,5 mg/kg sulfadiazine). In lijn met de situatie in kalveren (en andere diersoorten) beargumenteert de werkgroep Schaaap een adviesdosering van 30 mg/kg 2 keer daags oraal, gezien de te verwachten systemische concentraties gecombineerd met de gevoeligheid van de relevante bacteriën (dus 2 keer daags 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfadiazine). Het is aangewezen om bij toepassen van deze hogere dosering de wachttijden aan te houden, zoals genoemd in artikel 115 van EU-verordening 2019/6 (dus tenminste 1,5x de wachttijd op de SPC).

2 Systemische toepassing van niet toegelaten producten voor het schaaap

In deze standaard zijn middelen opgenomen die niet toegelaten zijn voor het schaaap en middels EU 2019/6, artikel 113 kunnen worden toegepast (vanuit de toelating bij het rund).

Voor ampicilline natrium is reeds onder paragraaf 3.8.3 genoemd dat een dosering van 15 mg/kg geadviseerd wordt om ook een goede werking te hebben tegen Gram-negatieve bacteriën (bijvoorbeeld in het kader van pre-operatieve profylaxe). Dit wordt ondersteund vanuit beschikbare literatuur (1-3).

Voor paromomycine en penethamaat is er onvoldoende literatuur beschikbaar om alternatieve doseringen van deze middelen te onderbouwen voor het schaaap. De werkgroep adviseert om bij deze middelen de adviesdoseringen voor het rund te hanteren (zie ook betreffende NWWAB-standaarden).

In onderstaande tabel zijn de betreffende middelen en de adviesdoseringen uiteengezet. Het is aangewezen om de wachttijden aan te houden, zoals genoemd in artikel 115 van EU-verordening 2019/6 (dus tenminste 1,5x de wachttijd op de SPC, zie ook inleiding). De wachttijd voor de melk in schapen die melk produceren voor humane consumptie wordt onder paragraaf 3 van deze bijlage besproken.

Antibioticum	Doseringsregime
Ampicilline natrium	15 mg/kg IV of IM (Zie paragraaf 2.8.3)
Paromomycine	25-50 mg/kg PO per dag (zie SPC)
Penethamaat	25 mg/kg IM 1 keer daags (hogere dosering dan rund, gecorrigeerd op basis van metabool gewicht)

3 Niet toegelaten producten voor het melkgevende schaap

In deze NWWAB-standaard zijn middelen opgenomen die niet zijn toegelaten voor het schaap, dat melk produceert voor humane consumptie. Dit kan in een aantal gevallen een knelpunt opleveren bij de behandeling van deze dieren, zeker bij ziektebeelden tijdens de lactatie.

Onderstaande antibiotica zijn niet toegelaten voor het melkgevende schaap.

- Florfenicol
- Tulatromycine
- Gamitromycine
- Sommige oxytetracycline LA-preparaten
- Sommige procaïnebenzylpenicilline preparaten
- Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycinesulfaat
- Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

Van deze antibiotica zijn florfenicol, gamitromycine en tulatromycine binnen de EU helemaal niet toegelaten voor dieren die melk produceren voor humane consumptie vanwege het ontbreken van een MRL voor melk. Daarom dienen deze antibiotica dan ook **niet** te worden toegepast in schapen die melk produceren voor humane consumptie. Voor de overige genoemde antibiotica hierboven is wel een MRL voor melk beschikbaar en tevens een toegelaten wachttijd voor melk voor het rund. Deze antibiotica zouden toegepast kunnen worden in het melkproducerende schaap indien daar een goede reden voor is. Er dient dan een wachttijd voor melk aangehouden te worden van tenminste 1,5x de wachttijd voor melk op de SPC voor het rund. Indien doseringen worden toegepast die afwijken van de SPC (zie ook paragraaf 1 van deze bijlage), dient de wachttijd voor melk eveneens minimaal 1,5x de wachttijd te zijn voor melk op de SPC voor het rund.

REFERENTIELIJST

1. Carceles CM, Espuny A Fau - Vicente MS, Vicente Ms Fau - Diaz MS, Diaz Ms Fau - Escudero E, Escudero E. Single-dose pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam (2:1) combination after intravenous administration to sheep and goats. 1996(0034-5288 (Print)).
2. Escudero E, Espuny A Fau - Vicente S, Vicente S Fau - Cárceles CM, Cárceles CM. Pharmacokinetics of an ampicillin-sulbactam combination after intravenous and intramuscular administration to sheep. 1999(0830-9000 (Print)).
3. Escudero E, Espuny A Fau - Vicente MS, Vicente Ms Fau - Cárceles CM, Cárceles CM. Comparative pharmacokinetics of an ampicillin/sulbactam combination administered intramuscularly in lactating sheep and goats. 1996(0928-4249 (Print)).
4. Abdelraouf K, Linder KE, Nailor MD, Nicolau DP. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: part II Gram-negative bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(7):705–14.
5. Guardabassi L, Apley M, Olsen JE, Toutain PL, Weese S. Optimization of Antimicrobial Treatment to Minimize Resistance Selection. *Microbiol Spectr.* 2018;6(3).
6. Linder KE, Nicolau DP, Nailor MD. Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: Part I gram positive bacteria. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(3):267–80.
7. Monogue ML, Kuti JL, Nicolau DP. Optimizing Antibiotic Dosing Strategies for the Treatment of Gram-negative Infections in the Era of Resistance. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):459–76.
8. Zhang L, Xie H, Wang Y, Wang H, Hu J, Zhang G. Pharmacodynamic Parameters of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Integration Models. *Front Vet Sci.* 2022;9:860472.
9. Toutain PL, Pelligand L, Lees P, Bousquet-Mélou A, Ferran AA, Turnidge JD. The pharmacokinetic/pharmacodynamic paradigm for antimicrobial drugs in veterinary medicine: Recent advances and critical appraisal. *J Vet Pharmacol Ther.* 2021;44(2):172–200.