



Nederlandse Werkgroep
Veterinair AntibioticaBeleid

NWVAB

NWVAB-STANDAARD MELKVEE EN ZOOGKOEIEN

Juli 2026 - CONSULTATIERONDE



Werkgroep Melkvee en Zoogkoeien:

Drs. Rianne Klerx

Dr. Iris Kolkman

Drs. Lize-Marie Mol-van Beijnum

Dr. Christian Scherpenzeel

Dr. David Speksnijder

Dr. Dax Vendrig (NWVAB-secretaris)

Dr. Isaura Wayop (NWVAB-secretaris)

Contact: NWVAB@uu.nl

NWVAB-standaard melkvee	Vastgesteld door de werkgroep melkvee	Vastgesteld door de NWVAB
Versie 6, laatste wijziging 3-7-2026	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 veeleenvoudigd 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 melkvee en zoogkoeien	14
3	Bacteriële infecties van de orgaansystemen	17
3.1	Respiratietractus	17
3.2	Digestietractus	22
3.3	Urogenitaaltractus	25
3.4	Uier	28
3.5	Locomotieapparaat	32
3.6	Zenuwstelsel	36
3.7	Oog	37
3.8	Overige orgaansystemen	38
	Bijlage: adviesdoseringen en wachttijden	43
	Referentielijst	55

1 DIERSOORTOVERSCHRIJDENDE INLEIDING

Deze NWWAB-standaard is een beargumenteerde standaard voor het antibioticumgebruik bij Melkvee en Zoogkoeien 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, ceftolozan-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 (afronden 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 (afronden 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 (afronden 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 doeldier soort 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 NWVAB-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 wachttermijnen 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 wachttermijn 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 MELKVEE EN ZOOGKOEIEN

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

Een adequate diagnostiek dient ten grondslag te liggen aan een therapie en het oplossen van een bedrijfsprobleem. Op grond van de uitkomsten van diagnostiek is het veelal mogelijk een gefundeerd advies te formuleren voor het nemen van een aantal structurele maatregelen c.q. lange termijn oplossingen. Medicatie met behulp van antimicrobiële middelen kan voor de korte termijn soelaas bieden, maar is nooit een lange termijn oplossing. Koppelbehandelingen hebben in het bijzonder veel invloed op selectie op resistentie 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 aanpak 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, als uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat andere diergeneesmiddelen inzetbaar zijn (*Besluit Diergeneeskundigen, artikel 5.7, Regeling Diergeneeskundigen, artikel 5.8*). Dit betekent dat wanneer er een effectief 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 Melkvee en Zoogkoeien 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 (bij artritis t.g.v. *Mycoplasma* spp.). Dit draagt bij aan een verdere vermindering van het voorschrijven van categorie B middelen.

DOSERINGSREGIMES, BEHANDELDUUR EN WACHTTIJDEN

De werkgroep Melkvee en Zoogkoeien 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 daardoor ook andere wachttijden). In de bijlage worden deze uitzonderingsgevallen weergegeven met een uitgebreidere argumentatie en wordt ook 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 of korter behandeld wordt dan de SPC voorschrijft (zie ook diersoortoverschrijdende inleiding).

Als het doseringsregime en/of de behandelduur afwijken van de SPC, dan is de dierenarts verantwoordelijk voor het adviseren van veilige wachttijden voor vlees (zie ook 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 moet alleen worden toegepast als valide wetenschappelijke onderbouwing beschikbaar is. 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 Melkvee en Zoogkoeien over het combineren van penicillines en aminoglycosiden en de beschikbare trimethoprim/sulfonamide-combinaties.

Combinatie penicillinen en aminoglycosiden

Deze combinatie heeft een meerwaarde, onder andere omdat penicillines 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 eliminatiewaardetijd 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 de 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.

Als er in de NWWAB-standaard uitspraken worden gedaan over de mate van resistentie, gelden daarvoor de volgende resistentiepercentages:

- Laag: minder dan 10% van de isolaten is ongevoelig
- Gemiddeld/intermediair: tussen 10% en 20% van de isolaten is ongevoelig
- Hoog: tussen 20% en 40% van de isolaten is ongevoelig
- Zeer hoog: meer dan 40% van de isolaten is ongevoelig

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 Difterie

Bacteriespecies	<i>Fusobacterium necrophorum</i>		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
		1	Oxytetracycline
		1	Procaïnebenzylpenicilline
	Categorie C	1	Tylosine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline en procaïnebenzylpenicilline: zie bijlage.
- Verschillende TMP/S-preparaten zijn ook toegelaten voor deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (daarom zijn TMP/S-combinaties *in vivo* onvoldoende werkzaam tegen anaeroben).
- Combinatiepreparaten van procaïnebenzylpenicilline en aminoglycosiden (neomycine of dihydrostreptomycine) zijn ook toegelaten voor deze indicatie (categorie C), maar niet opgenomen in bovenstaande lijst, aangezien aminoglycosiden niet werkzaam zijn tegen *Fusobacterium necrophorum* en procaïnebenzylpenicilline ook toegelaten is als monotherapie (categorie D).
- 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 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.

3.1.2 Pneumonie

In het acute stadium zijn de betrokken pathogenen vrijwel altijd onbekend. Bij het *Bovine Respiratory Disease* (BRD) complex kunnen naast stress- en omgevingsfactoren ook virale infecties aanleiding zijn voor (secundaire) bacteriële infecties. Hieronder wordt een therapiekeuze weergegeven voor de meest voorkomende bacteriële verwekkers bij pneumonie. Indien betrokkenheid van *Mycoplasma* spp. wordt verwacht, zijn niet alle genoemde middelen een goede keuze (zie ook paragraaf 3.1.3); alleen van amfenicolen, macroliden, tetracyclines en (fluoro)chinolonen is klinische effectiviteit te verwachten bij infecties met *Mycoplasma* spp.

Naast acute pneumonie kunnen chronische infecties voorkomen, die in sommige gevallen een langere behandelduur nodig kunnen hebben (zie *cave* hieronder).

Bacteriespecies Opportunistische infecties, waaronder *Pasteurella multocida*,
Mannheimia haemolytica en *Histophilus somni*.

Antibioticumkeuze	Parenteraal	
	Categorie D	1 Florfenicol (niet melkgevend rund) 1 Procaïnebenzylpenicilline 2 Oxytetracycline 3 Trimethoprim / sulfadiazine 3 Trimethoprim / sulfamethoxazol 4 Trimethoprim / sulfadoxine
	Categorie C	1 Amoxicilline 1 Ampicilline 1 Gentamicine (toelating voor kalveren) 1 Gamitromycine (niet melkgevend rund) 1 Procaïnebenzylpenicilline / neomycine 1 Tildipirosine 1 Tilmicosine 1 Tulatromycine (niet melkgevend rund) 2 Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine 2 Tylosine
	Categorie B	1 Danofloxacin 1 Enrofloxacin 1 Marbofloxacin 2 Cefquinome 2 Ceftiofur

Antibioticumkeuze	Oraal (kalveren)	
	Categorie D	1 Doxycycline 1 Trimethoprim / sulfachloorpyridazine 1 Trimethoprim / sulfadiazine 2 Chloortetracycline 2 Oxytetracycline 3 Sulfadimidine
	Categorie C	1 Ampicilline 1 Tilmicosine
	Categorie B	1 Enrofloxacin 1 Flumequine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline, oxytetracycline, TMP/S-combinaties, ampicilline, amoxicilline en gentamicine: zie bijlage.
- Bij chronische infecties 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

- Sulfadimidine is toegelaten voor deze indicatie als monotherapie, maar de synergistische combinatie van trimethoprim met een sulfonamide heeft de voorkeur.
- Intramusculaire en subcutane toediening van TMP/S-combinaties geeft veel weefselreactie, met vertraagde systemische absorptie van trimethoprim, waarbij beperkte plasmaconcentraties bereikt worden; zie ook de bijlage (1, 2). Alleen bij goed gevoelige BRD-pathogenen is goede werkzaamheid te verwachten. Intraveneuze toediening heeft de voorkeur als dat mogelijk is.
- 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, de aanbeveling om de eerste 3-4 levensweken(!) terughoudend te zijn met florfenicol.
- Voor orale toediening heeft doxycycline de voorkeur boven oxytetracycline en chloortetracycline vanwege een hogere orale biologische beschikbaarheid.
- Toepassing van langwerkende macroliden (gamitromycine, tulatromycine, tilmicosine) dient terughoudend en bewust te gebeuren in verband met de langdurige selectie op resistente bacteriën.
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en geeft weefselirritatie op de injectieplaats. Ook zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.
- Op basis van de gevoeligheidsdata vanuit de GD-monitoring van de afgelopen decennia is tylosine geen voor de hand liggende keuze bij *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

- *Trueperella pyogenes* kan ook een rol spelen bij (broncho)pneumonie. Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de routine en is alleen voorbehouden aan specialistische laboratoria. Voor het behandelen van een infectie met *Trueperella pyogenes* zijn verschillende categorie D middelen toegelaten: doxycycline, procaïnebenzylpenicilline, oxytetracycline en TMP/S-combinaties. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline in principe de voorkeur. TMP/S-combinaties zijn niet geïndiceerd bij een pneumonie waarbij een meer exsudatief en necrotisch milieu wordt verwacht.

3.1.3 *Mycoplasma* spp.

Mycoplasmata zijn veroorzakers van respiratoire infecties, artriden en oogaandoeningen; meestal in combinatie met andere bacteriële verwekkers (o.a. *Mannheimia haemolytica* of *Pasteurella multocida*) en virale verwekkers. In verband met mogelijke betrokkenheid van andere (opportunistische) kiemen dienen ook de overwegingen onder paragraaf 3.1.2 meegenomen te worden.

Bacteriespecies	<i>Mycoplasma</i> spp.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
		1	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Tulatromycine (niet melkgevend rund)
		2	Tylosine
	Categorie B	1	Enrofloxacin
		1	Marbofloxacin
Antibioticumkeuze	Oraal (kalveren)		
	Categorie D	1	Doxycycline
		2	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Tilmicosine
		2	Tylosine
	Categorie B	1	Enrofloxacin

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline parenteraal: zie bijlage.

OVERWEGINGEN

- Voor orale toediening heeft doxycycline de voorkeur boven oxytetracycline vanwege een hogere orale biologische beschikbaarheid.
- 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.
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en geeft weefselirritatie op de injectieplaats. Ook zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.

- Op basis van gegevens uit de GD-monitoring is tylosine geen voor de hand liggende keuze bij *Mycoplasma* spp. (50% resistentie in 2024 en 100% resistentie in 2025, maar wel weinig isolaten: 10 in 2024 en 3 in 2025).

3.1.4 Verslikpneumonie

Bacteriespecies	Menginfectie, waarbij zowel Gram-positieven als Gram-negatieven betrokken kunnen zijn, inclusief anaeroben.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
	Categorie C	1	Gentamicine* gecombineerd met ampicilline of procaïnebenzylpenicilline
		1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

*Gentamicine: toepassing via EU-verordening 2019/6, artikel 113.

CAVE

- Ampicilline en amoxicilline zijn ook toegelaten voor deze indicatie als monotherapie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege het te beperkte werkingsspectrum (gecombineerd met de ernst van de situatie).
- Verschillende TMP/S-preparaten zijn ook toegelaten voor deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom ook *in vivo* onvoldoende werkzaamheid tegen anaeroben).
- 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.
- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met een penicilline preparaat (bij voorkeur opstarten met natrium ampicilline intraveneus, eventueel gevolgd door een langer werkende suspensie intramusculair). In vergelijking met de vastgestelde procaïnebenzylpenicilline / neomycine combinatie kunnen op die manier zowel het aminoglycoside als het penicilline effectiever gedoseerd worden, rekening houdend met de mogelijke verwekkers. NB: Voor adviesdoseringen en –wachtijden en argumentatie: zie bijlage. Bij afwijken van SPC dient voor aminoglycosiden extra voorzichtig omgegaan te worden met wachtijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren.

OVERWEGINGEN

- 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 Actinobacillose

Bacteriespecies	<i>Actinobacillus lignerisii</i>		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Procaïnebenzylpenicilline
		2	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline en oxytetracycline: zie bijlage.
- 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.

3.2.2 Neonatale kalverdiarree

Bacteriespecies	<i>Escherichia coli</i> . Bij dieren jonger dan 3 dagen, meestal veroorzaakt door <i>E. coli</i> K99 (F5). Andere mogelijke verwekkers zijn o.a. rota- en coronavirussen en cryptosporidiën. Hierbij zijn algemeen ziek zijn en de samenhang met het ontstaan van sepsis belangrijke redenen om tot (systemische) toediening van antibiotica over te gaan.		
-----------------	--	--	--

Antibioticumkeuze

	Parenteraal		
	Categorie D	-	zie 'cave' over TMP/S hieronder
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	Categorie B	1	Danofloxacin
		1	Enrofloxacin
Antibioticumkeuze	Oraal		
	Categorie D	1	Trimethoprim / sulfachloorpyridazine
		1	Trimethoprim / sulfadiazine
	Categorie C	1	Paromomycine
		2	Apramycine
		2	Neomycine
		3	Ampicilline
	Categorie B	1	Flumequine
		1	Colistine
		1	Enrofloxacin

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van TMP/S-combinaties: zie bijlage.

- TMP/S-combinaties zijn ook toegelaten voor parenterale toediening bij deze indicatie, maar niet opgenomen in bovenstaande lijst, omdat:
 - Intramusculaire en subcutane toediening van TMP/S-combinaties veel weefselreactie geeft, met vertraagde systemische absorptie van trimethoprim, waarbij de plasmaconcentraties die bereikt worden ontoereikend zijn (1, 2). Zie ook de bijlage. Na intraveneuze toediening kunnen wel (kortdurend) werkzame concentraties worden bereikt.
 - Er een zeer hoge mate van resistentie is van *E.coli* tegen TMP/S-combinaties, zelfs bij een optimale TMP/S- ratio *in vitro* (zie GD-monitoring, voor 2025 42-91% en voor 2024 44-93%).
- Oxytetracycline is ook toegelaten voor parenterale toediening bij deze indicatie, maar niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de zeer hoge resistentiepercentages (zie GD-monitoring: voor 2025 45-73% en voor 2024 47-75%) en onvoldoende werkzaamheid in de praktijk.
- Ampicilline is voor parenterale toediening voor deze indicatie alleen toegelaten in een product dat uitsluitend door de dierenarts mag worden toegediend; daarom is ampicilline niet in bovenstaande lijst opgenomen voor parenterale behandeling.
- Amoxicilline heeft voor parenterale behandeling een toelating voor het behandelen van infecties met 'gevoelige micro-organismen', in een dosering waarbij onvoldoende werkzaamheid te verwachten is tegen *E.coli*. Daarom is amoxicilline niet opgenomen in bovenstaande lijst (zie ook bijlage: de amoxicilline preparaten met hogere doseringen zijn niet toegelaten voor deze indicatie).

OVERWEGINGEN

- Het beleid dient te zijn gericht op preventieve maatregelen ter voorkoming van neonatale kalverdiarree. Antimicrobiële therapie is slechts geïndiceerd bij ernstige symptomen die wijzen op een bacteriële infectie of sepsis.
- Bij pathogene *E. coli* isolaten gevonden bij rundvee komt resistentie tegen TMP/S-combinaties, tetracyclines en aminopenicillines frequent voor (zie GD-monitoring). Het wordt aangeraden om indien mogelijk direct een kweek in te zetten voor het bepalen van de gevoeligheid.
- De parenterale antibioticumtherapie is alleen gericht op het behandelen van een bacteriëmie bij ernstig verzwakte dieren (zie ook *coli*-sepsis).
- Als er ook Cryptosporidiose is gediagnosticeerd, is er argumentatie voor behandeling met paromomycine, dat een biocide werking heeft tegen *Cryptosporidium* spp. (en ook tegen *E.coli*). In deze dieren zullen de genoemde categorie D middelen onvoldoende effectief zijn. Het betreft hier uitsluitend de benadering van individuele dieren met deze problematiek. NB: let op het verschil in dosering voor de twee genoemde indicaties; bij toepassing in het kader van Cryptosporidiose wordt hoger gedoseerd (zie de SPC).
- Als voor orale toediening van antibiotica wordt gekozen, is de orale biologische beschikbaarheid (OBB) in het bijzonder bepalend voor de werking (in de darm versus in het systeem). TMP/S-combinaties, flumequine en enrofloxacin hebben vanwege een hoge OBB een goede systemische werking na orale toediening. Colistine en de genoemde aminoglycosiden hebben een zeer lage OBB en werken vrijwel uitsluitend in het maagdarmkanaal. Ampicilline kent een redelijke OBB.

3.2.3 *Salmonella Typhimurium/ Dublin* infectie

Bacteriespecies	<i>Salmonella Typhimurium / Salmonella Dublin</i> . Net als bij <i>Coli</i> -diarree zijn algemeen ziek zijn en de samenhang met het ontstaan van sepsis belangrijke redenen om tot (systemische) toediening van antibiotica over te gaan.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	-	zie 'cave' over TMP/S hieronder
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Amoxicilline
	Categorie B	1	Enrofloxacin
Antibioticumkeuze	Oraal		
	Categorie D	1	Trimethoprim / sulfadiazine
	Categorie C	1	Apramycine
		1	Neomycine
		2	Ampicilline
	Categorie B	1	Enrofloxacin
		1	Flumequine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van TMP/S-combinaties en amoxicilline: zie bijlage.
- TMP/S-combinaties zijn ook toegelaten voor parenterale toediening bij deze indicatie, maar niet opgenomen in bovenstaande lijst, omdat intramusculaire en subcutane toediening van TMP/S-combinaties veel weefselreactie geeft, met vertraagde systemische absorptie van trimethoprim, waarbij de plasmaconcentraties die bereikt worden ontoereikend zijn (1, 2). Zie ook de bijlage. Na intraveneuze toediening kunnen wel (kortdurend) werkzame concentraties worden bereikt.
- Oxytetracycline is ook toegelaten voor parenterale toediening bij deze indicatie, maar niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de zeer hoge resistentiepercentages (zie GD-monitoring: in 2025 voor *Salmonella Typhimurium* 51% en voor *Salmonella* groep B 61%) en onvoldoende werkzaamheid in de praktijk.
- Ampicilline voor parenteraal is alleen toegelaten voor deze indicatie in een product dat uitsluitend door de dierenarts mag worden toegediend; daarom is ampicilline niet in bovenstaande lijst voor parenterale behandeling opgenomen.
- 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

- Bij *Salmonella* spp. wordt frequent resistentie waargenomen tegen TMP/S-combinaties, aminopenicillines en tetracyclines (zie GD-monitoring).
- Bij algemeen ziek zijn door een infectie met *Salmonella* spp. is parenterale toediening van antibiotica te prefereren boven orale toediening.

- Als voor orale toediening van antibiotica wordt gekozen, is de orale biologische beschikbaarheid (OBB) in het bijzonder bepalend voor de werking (in de darm versus in het systeem). TMP/S-combinaties, flumequine en enrofloxacin hebben vanwege een hoge OBB een goede systemische werking na orale toediening. Neomycine en apramycine hebben een zeer lage OBB en werken vrijwel uitsluitend in het maagdarmkanaal. Ampicilline kent een redelijke OBB.
- In veel gevallen zal een dekkende behandeling (rondom de 'infectiehaard') volstaan.

3.3 UROGENITAALTRACTUS

3.3.1 Cystitis - pyelonefritis

Bacteriespecies	Verschillende verwekkers: <i>E. coli</i> en <i>Corynebacterium renale</i> , maar ook hemolytische Streptokokken, <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en <i>Klebsiella</i> spp. Geadviseerd wordt een steriel monster te nemen voor bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Trimethoprim / sulfadiazine
		1	Trimethoprim / sulfamethoxazol
		2	Trimethoprim / sulfadoxine
		3	Procaïnebenzylpenicilline
	Categorie C	1	Ampicilline
		1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van TMP/S-combinaties, procaïnebenzylpenicilline en ampicilline: zie bijlage.
- 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 registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.
- Amoxicilline heeft voor parenterale behandeling een toelating voor het behandelen van infecties met 'gevoelige micro-organismen', in een dosering waarbij onvoldoende werkzaamheid te verwachten is tegen o.a. *E. coli* en andere relevante enterobacteriën. Daarom is amoxicilline niet opgenomen in bovenstaande lijst (zie ook bijlage: de amoxicilline preparaten met hogere doseringen zijn niet toegelaten voor deze indicatie).

OVERWEGINGEN

- Procaïnebenzylpenicilline heeft een smal werkingsspectrum en is vrijwel uitsluitend werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën.
- De te verwachten TMP/S-concentraties in de urinewegen zijn relatief hoog ten opzichte van die in het bloed; daarmee zou er ook na intramusculaire of subcutane toediening voldoende werkzaamheid kunnen zijn tegen de te verwachten bacteriën.
- TMP/S heeft verminderde werkzaamheid in geval van anaerobe omstandigheden en/of necrose en pusvorming.

3.3.2 Acute metritis ± retentio secundinarum

Acute puerperale (endo)metritis tot 21 dagen postpartum bij een systemisch ziek dier. Met betrekking tot het niet systemisch zieke dier met (endo)metritis ± retentio secundinarum is er geen wetenschappelijke onderbouwing voor de toediening van antibiotica.

Bacteriespecies	De belangrijkste te verwachten bacteriespecies zijn <i>E.coli</i> (met name eerste week postpartum) en <i>T. pyogenes</i> (na de eerste week postpartum) en/of een mengcultuur van verschillende bacteriesoorten, waaronder anaeroben.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
		3	Cefalexine
		3	Tylosine
	Categorie B	1	Ceftiofur

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline: zie bijlage.
- Voor intra-uterien gebruik is een product met tetracycline (categorie D) toegelaten en beschikbaar. Omdat er onvoldoende bewijs is voor effectiviteit c.q. de meerwaarde van deze toepassing, heeft de werkgroep besloten deze te verwijderen uit het overzicht. Bovendien wordt de leukocytenactiviteit geremd door intra-uterien gebruik van (oxy)tetracycline en de duur van de retentio secundinarum neemt toe (3, 4).
- 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.
- Verschillende TMP/S-preparaten zijn tevens toegelaten voor deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom ook *in vivo* onvoldoende werkzaamheid tegen anaeroben).
- Ampicilline is voor parenterale toediening voor deze indicatie alleen toegelaten in een product dat uitsluitend door de dierenarts mag worden toegediend; daarom is ampicilline niet in bovenstaande lijst opgenomen voor parenterale behandeling.
- Amoxicilline heeft voor parenterale behandeling een toelating voor het behandelen van infecties met 'gevoelige micro-organismen', in een dosering waarbij onvoldoende werkzaamheid te verwachten is tegen o.a. *E.coli* en andere relevante enterobacteriën. Daarom is amoxicilline niet opgenomen in bovenstaande lijst (zie ook bijlage: de amoxicilline preparaten met hogere doseringen zijn niet toegelaten voor deze indicatie).

OVERWEGINGEN

- In bovenstaande lijst is binnen de categorie C middelen de voorkeur gegeven aan procaïnebenzylpenicilline / neomycine op basis van de uitgebreidere en betere werkzaamheid tegen Gram-negatieve bacteriën (gecombineerd met de ernst van de situatie).
- In de wetenschappelijke literatuur wordt voor metritis tot 3 weken postpartum aangehouden. Bovendien wordt het woord metritis gebruikt i.p.v. endometritis, omdat meerdere lagen van de uterus betrokken zijn in het proces.

- Uit onderzoek is gebleken dat de uterus tot 7 dagen postpartum oxytocine receptoren bevat (5). Toediening van oxytocine kan bijdragen aan decontaminatie en involutie van de uterus en daarmee systemische ziekte en het gebruik van antibiotica reduceren.
- Cefalexine is vanuit de toegelaten dosering voornamelijk goed werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën.
- Tylosine is vrijwel niet werkzaam tegen Gram-negatieve bacteriën; tylosine is ook alleen toegelaten voor de behandeling van metritis veroorzaakt door Gram-positieve bacteriën (maar een breder werkingsspectrum is hier geïndiceerd).
- Aangezien bij bacteriologisch onderzoek altijd een mengcultuur van bacteriën wordt gevonden, is het niet zinvol om bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling uit te voeren.

3.3.3 Chronische endometritis- pyometra

Chronische endometritis treedt op vanaf 14-21 dagen postpartum. Niet systemisch zieke koe.

CAVE

- Voor intra-uterien gebruik is een product met cefapirine (categorie C) toegelaten en beschikbaar. Omdat er onvoldoende bewijs is voor effectiviteit c.q. de meerwaarde van deze toepassing, heeft de werkgroep besloten deze te verwijderen uit het overzicht.

OVERWEGINGEN

- Als een corpus luteum aanwezig is de behandeling met PGF2α geïndiceerd.

3.3.4 Perivaginale reactie

Bacteriespecies Menginfectie met anaeroben.

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D	1	Oxytetracycline
Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Ampicilline
	2	Amoxicilline

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline, ampicilline en amoxicilline: zie bijlage.
- Verschillende TMP/S-preparaten zijn tevens toegelaten voor deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom ook *in vivo* onvoldoende werkzaamheid tegen anaeroben).

OVERWEGINGEN

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

3.4 UIER

In deze standaard zijn de aandoeningen van de uier onderverdeeld in een (sub)klinische mastitis (graad 1 of 2; niet systemisch zieke koe), klinisch ernstige mastitis (graad 3; systemisch zieke koe), wrang en subklinische mastitis in de droogstand.

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

3.4.1 MASTITIS (SUB)KLINISCH (Graad I of II)

(Sub)klinische mastitis (graad 1 of 2); niet systemisch zieke koe

Bacteriespecies	Onder andere Stafylokokken en Streptokokken.		
Antibioticumkeuze	Intramammair		
	Categorie D	1	Cloxacilline
		1	Procaïnebenzylpenicilline
	Categorie C	1	Amoxicilline / clavulaanzuur
		1	Cefalexine
		1	Cefapirine
		2	Cefalexine / kanamycine
		2	Lincomycine / neomycine
	Categorie B	1	Cefquinome
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Penethamaat
	Categorie C	1	Tylosine

OVERWEGINGEN

- Subklinisch betekent dat er een infectie wordt vermoed vanwege een verhoogd celgetal, maar dat er (nog) geen klinische symptomen zichtbaar zijn. Bij subklinische mastitis wordt aangeraden pas een behandeling in te stellen na bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling.
- De behandeling van een Stafylokokken infectie met antibiotica is niet altijd effectief. Effectiviteit van de behandeling is afhankelijk van een aantal factoren; o.a. de ernst van de infectie, de duur van de infectie, de leeftijd van de koe en het aantal geïnfecteerde kwartieren.
- De behandeling met procaïnebenzylpenicilline zal bij Stafylokokken (met name de niet-*aureus* Stafylokokken) niet altijd effectief zijn gezien de hoge resistentiepercentages (zie GD monitoring). Cloxacilline is tegen die bacteriën vaker wel werkzaam.
- Voor langere behandeling dan de SPC voorschrijft is geen eenduidige wetenschappelijke onderbouwing. Bacteriologische genezing verloopt in veel gevallen sneller dan klinische genezing, maar is in een praktijksituatie niet te beoordelen. Op basis van therapie-evaluatie

en/of bedrijfshistorie kan het noodzakelijk zijn om in individuele gevallen langer te behandelen dan de SPC.

- Zo mogelijk worden bij milde mastitis zonder systemische ziekte antibiotica intramammair toegediend en niet parenteraal.
- In het bovenstaande overzicht zijn alleen parenterale antibiotica opgenomen die bij deze toedieningsroute een goede werkzaamheid in het uierweefsel hebben; er is immers geen sprake van een systemische infectie. Als er bij milde mastitis zonder systemische ziekte argumentatie is voor parenterale toediening van antibiotica, is het daarom niet nodig om ook intramammair te behandelen.

3.4.2 MASTITIS KLINISCH ERNSTIG (Graad III)

(Ernstig) zieke koe.

Bacteriespecies	Ten gevolge van onder andere Gram-negatieve bacteriën, waaronder <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.		
Antibioticumkeuze	Intramammair		
	Categorie D	-	
	Categorie C	1	Cefalexine / kanamycine
		1	Lincomycine / neomycine
		2	Amoxicilline / clavulaanzuur
		2	Cefalexine
		2	Cefapirine
	Categorie B	1	Cefquinome
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	-	Zie 'cave' over TMP/S hieronder
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Ampicilline
		3	Cefalexine
		3	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
	Categorie B	1	Danofloxacin
		1	Enrofloxacin
		1	Marbofloxacin
		2	Cefquinome

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van TMP/S-combinaties en ampicilline: zie bijlage.
- TMP/S-combinaties zijn ook toegelaten voor parenterale toediening bij deze indicatie, maar niet opgenomen in bovenstaande lijst, omdat intramusculaire en subcutane toediening van TMP/S-combinaties veel weefselreactie geeft, met vertraagde systemische absorptie van trimethoprim, waarbij de plasmaconcentraties die bereikt worden ontoereikend zijn (1, 2). Zie ook de bijlage. Na intraveneuze toediening kunnen wel (kortdurend) werkzame concentraties worden bereikt.
- *Klebsiella* spp. zijn intrinsiek ongevoelig voor ampicilline/amoxicilline, cefalexine en cefapirine. Deze resistentie is gebaseerd op de aanwezigheid van een beta-lactamase, die

weggevangen kan worden door clavulaanzuur, waardoor amoxicilline met clavulaanzuur wel werkzaam is (zie GD-monitoring).

OVERWEGINGEN

- Ernstige klinische mastitis kan ook veroorzaakt worden door Gram-positieve bacteriën. Een melkmonster voor bacteriologisch onderzoek blijft belangrijk. Ondersteunende therapie (waaronder opheffen van dehydratie) is van groot belang voor het slagen van de behandeling.
- Bovenstaande voorkeursvolgorde is met name gebaseerd op de te verwachten effectiviteit tegen betrokken Gram-negatieve bacteriën.
- Cefalexine is vanuit de toegelaten dosering voornamelijk goed werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën.

3.4.3 WRANG

Bacteriespecies *Trueperella pyogenes*

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

	1	Procaïnebenzylpenicilline
	2	Oxytetracycline
Categorie C	1	Tylosine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline en oxytetracycline: zie bijlage.

OVERWEGINGEN

- Intramammaire behandeling heeft bij het heftig beschadigde uierweefsel onvoldoende effect. Het openleggen van het kwartier kan een goede aanvullende behandeling zijn.
- Bij een zieke koe veroorzaakt door wrang is een parenterale behandeling geïndiceerd.
- Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de normale routine. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft een smalspectrum penicilline de voorkeur.

3.4.4 SUBKLINISCHE MASTITIS BIJ DROOGSTAND

Bacteriespecies Gram-positieve bacteriën

Antibioticumkeuze **Intramammair**

Categorie D	1	Benzathinecloxacilline
Categorie C	1	Benethaminepenicilline / framycetine / penethamaathydroiodide
	1	Cefalexine
	1	Cefalonium
	1	Cefapirine
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine / kaliumbenzylpenicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine / penethamaathydrojodide
	2	Procaïnebenzylpenicilline / nafcilline / dihydrostreptomycine
Categorie B	1	Cefquinome

Bacteriespecies Gram-negatieve bacteriën

Antibioticumkeuze **Intramammair**

Categorie D	-	
Categorie C	1	Benethaminepenicilline / framycetine / penethamaathydroiodide
	1	Cefalonium
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine / kaliumbenzylpenicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine / penethamaathydrojodide
	2	Procaïnebenzylpenicilline / nafcilline / dihydrostreptomycine

OVERWEGINGEN

- Toepassing van antibiotica bij het droogzetten van een koe is enkel geïndiceerd voor curatieve behandeling in geval van tenminste 1 geïnfecteerd kwartier. De infectiestatus van het uier of de afzonderlijke kwartieren op het moment van droogzetten zal door middel van aanvullende diagnostiek (bacteriologisch melkonderzoek, koecelgetal of andere diagnostische hulpmiddelen) moeten worden vastgesteld (6). Een bruikbaar criterium voor het vaststellen van een intramammaire infectie ten tijde van het droogzetten, is het hanteren van een ondergrens voor het koecelgetal van 150.000 cellen/ml voor primipare en 50.000 cellen/ml voor multipare koeien, niet langer dan 6 weken voor de droogzetdatum bepaald (7-9).
- Het diagnosticeren en behandelen van subklinische mastitis bij het droogzetten op kwartierniveau is te overwegen. De behandeling met antibiotica kan per kwartier uitgevoerd worden, als de SPC dit toelaat.

- Naast toepassing van antimicrobiële middelen bij het droogzetten van melkkoeien zijn ook diverse managementmaatregelen essentieel voor het welslagen van de droogstandsperiode. Het gebruik van *teatsealers* wordt aangeraden om nieuwe infecties tijdens de droogstand te voorkomen.
- Het regelmatig uitvoeren van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling vormt een belangrijk onderdeel van de therapie-evaluatie, en is bepalend voor de keuze voor passend droogzetmanagement op bedrijfsniveau. Daarnaast is het een belangrijk gereedschap voor het actualiseren van het bedrijfsbehandelplan.

3.5 LOCOMOTIEAPPARAAT

3.5.1 Artritis

Bacteriespecies Diverse verwekkers: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Trueperella pyogenes*, *Salmonella* spp., *Fusobacterium necrophorum*

Antibioticumkeuze	Parenteraal	
	Categorie D	1 1 2 1 2 2 2
	Categorie C	1 2 2 2 2
Antibioticumkeuze	Oraal (kalveren)	
	Categorie D	1

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline, TMP/S-combinaties, oxytetracycline en amoxicilline: zie bijlage.
- TMP/S-combinaties zijn ook toegelaten voor parenterale behandeling bij deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaand overzicht vanwege:
 - beperkte werkzaamheid na intramusculaire of subcutane toediening (zie ook de opmerkingen onder 3.1.2, 3.2.2, 3.2.3 en 3.4.2)
 - onvoldoende werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom *in vivo* ook onvoldoende werkzaam tegen anaeroben).
- 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 registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.

OVERWEGINGEN

- Het gebruik van smalspectrum procainebenzylpenicilline heeft de voorkeur indien de artritis wordt veroorzaakt door een Gram-positieve kiem en deze gevoelig is. Bij het starten van de behandeling is echter in de meeste gevallen onduidelijk welke verwekker(s) aanwezig is/zijn. Een breedspectrum bacteriocide antibioticum kan derhalve geïndiceerd zijn.
- Het gebruik van TMP/S is uitsluitend geïndiceerd in de acute fase, zonder aanwezigheid van purulent materiaal. Hierbij kan deze aandoening individueel behandeld worden, ook middels orale toediening.
- Ampicilline is toegelaten voor deze indicatie in twee vormen:
 - Oplossing voor injectie, die alleen door de dierenarts mag worden toegediend
 - Een suspensie voor injectie, toegelaten met een doseringsregime waarbij er voornamelijk goede werkzaamheid te verwachten is tegen Gram-positieven (zie ook bijlage)
- De toelating van oxytetracycline omvat feitelijk 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.
- 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.

3.5.2 Artritis *Mycoplasma* spp.

Artritis als gevolg van *Mycoplasma* spp. heeft een bijzonder slechte prognose bij runderen van alle leeftijden.

Bacteriespecies	<i>Mycoplasma</i> spp.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
		1	Oxytetracycline*
	Categorie C	1	Tulatromycine*
		2	Tilmicosine*
		2	Tylosine*
	Categorie B	1	Enrofloxacin

*Oxytetracycline, tulatromycine, tilmicosine en tylosine: toepassing via EU-verordening 2019/6, artikel 113.

CAVE

- Toepassing van genoemde middelen uit categorie D en C vanuit EU-verordening 2019/6, artikel 113 heeft de voorkeur boven het categorie B middel enrofloxacin (ondanks de toelating voor de indicatie).
- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline: zie bijlage.

OPMERKINGEN

- 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.
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en geeft weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.

3.5.3 Peri-arthritis

Bacteriespecies	Meestal veroorzaakt door <i>Trueperella pyogenes</i> .		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
		1	Oxytetracycline
		1	Procaïnebenzylpenicilline
	Categorie C	1	Procaïnebenzylpenicilline/ neomycine
		2	Amoxicilline
		2	Procaïnebenzylpenicilline/ dihydrostreptomycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline, oxytetracycline, amoxicilline en ampicilline: zie bijlage.
- 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 registratiebeschikking of het Bureau Diergeneesmiddelen zijn nodig om inzicht te verkrijgen in de problematiek en uiteindelijk tot een wijziging van de registratiebeschikking over te kunnen gaan.
- Ampicilline is alleen toegelaten voor deze indicatie (waarbij rekening wordt gehouden met de verschillende potentiële verwekkers) in een product dat alleen door de dierenarts mag worden toegediend; daarom is ampicilline niet in bovenstaande lijst opgenomen.

OVERWEGINGEN

- Bij chronische verdikking zonder kreupelheid is behandeling met een antibioticum niet geïndiceerd. In chronische gevallen met kreupelheid verdient het de voorkeur om oxytetracycline te gebruiken in verband met de te verwachten betere weefselpenetratie.
- Het uitvoeren van een gevoeligheidsbepaling van *Trueperella pyogenes* valt buiten de normale routine en is alleen voorbehouden aan specialistische laboratoria. Op basis van veronderstelde gevoeligheid heeft het smalspectrum procaïnebenzylpenicilline de voorkeur.
- 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.

3.5.4 Tussenklauwontsteking

Bacteriespecies *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
	1	Oxytetracycline
	1	Procaïnebenzylpenicilline
Categorie C	1	Amoxicilline
	1	Cefalexine
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	1	Tilmicosine
	1	Tylosine
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
Categorie B	1	Cefquinome
	1	Ceftiofur

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline, oxytetracycline en amoxicilline: zie bijlage.
- Verschillende TMP/S-preparaten zijn tevens toegelaten voor deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom ook in vivo onvoldoende werkzaamheid tegen anaeroben).

OVERWEGINGEN

- In chronische gevallen met kreupelheid verdienen middelen met hogere verdelingsvolumes de voorkeur in verband met de te verwachten betere weefselpenetratie; dit zijn uit de bovenstaande lijst florfenicol en oxytetracycline (categorie D), tilmicosine en tylosine (categorie C).
- Tilmicosine dient nauwkeurig gedoseerd te worden i.v.m. cardiotoxiciteit en geeft weefselirritatie op de injectieplaats. Tevens zijn er gezondheidsrisico's voor de toediener bij zelfinjectie of orale opname.
- 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.

3.5.5 Mortellaro

Bacteriespecies Menginfectie van *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Spirochaeten*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*

Antibioticumkeuze **Lokaal (topicaal)**

Categorie D	1	Chloortetracycline
	2	Oxytetracycline
	3	Thiamfenicol

OVERWEGINGEN

- Spoedig ingestelde topicale behandelingen met niet- antimicrobiële middelen (zoals koper- en zinkchelaten), gecombineerd met wond-debridement en klauwverbanden, met goede follow-up, zijn te prefereren boven topicale antibiotica. Daarnaast zijn management, klauwverzorging en andere preventieve maatregelen (inclusief voetbaden) zeer bepalend.

3.6 ZENUWSTELSEL

3.6.1 Meningo-encefalitis

Bacteriespecies o.a. *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus spp.* en *Histophilus somni*.

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
	1	Oxytetracycline
	1	Procaïnebenzylpenicilline
	1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
	2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline en oxytetracycline: zie bijlage.
- 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.
- Gezien de beperkte capaciteit van benzylpenicilline om membranen en structuren te passeren, samen met de relatief hoge MIC-waarden van benzylpenicilline voor *Listeria monocytogenes* in vergelijking met de andere target bacteriën, wordt geadviseerd om voor de indicatie meningo-encefalitis in het kalf een hogere dosering aan te houden voor procaïnebenzylpenicilline (zie tevens bijlage).
- Ampicilline is alleen toegelaten voor deze indicatie (waarbij rekening wordt gehouden met de verschillende genoemde verwekkers) in een product dat uitsluitend door de dierenarts mag worden toegediend; daarom is ampicilline niet in bovenstaande lijst opgenomen.

OVERWEGINGEN

- Er is nauwelijks literatuur beschikbaar omtrent de behandeling van meningitis/meningo-encefalitis bij het rund (c.q. kalf). Oxytetracycline en florfenicol kunnen vanuit de toelating toegepast worden voor deze indicatie en zouden op basis van werkingsspectrum en farmacokinetiek effectief kunnen zijn, indien de betrokken bacterie gevoelig is. Wel kan er bij het ernstig zieke dier, met tevens in de meeste gevallen onvoldoende afweer (gezien de leeftijd), de noodzaak bestaan tot het toedienen van een antibioticum met een meer gegarandeerde bacteriocide werking (in dit geval procaïnebenzylpenicilline).
- 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.

3.7 OOG

3.7.1 Keratoconjunctivitis

Bacteriespecies	Met name <i>Moraxella bovis</i> en Gram-positieve bacteriën		
Antibioticumkeuze	Lokaal		
	Categorie D	1	Cloxacilline
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Tulatromycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline: zie bijlage.

OVERWEGINGEN

- Lokale therapie verdient de voorkeur boven een parenterale benadering.

3.8 OVERIGE ORGAANSYSTEMEN

3.8.1 Wondinfectie – Navelinfectie

Bacteriespecies	Meninginfectie van diverse Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën; meestal <i>Trueperella pyogenes</i> , eventueel in combinatie met anaërobe en/of Gram-negatieve bacteriën, inclusief enterobacteriën.		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Florfenicol (niet melkgevend rund)
		1	Procaïnebenzylpenicilline
		2	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Amoxicilline
		1	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		2	Ampicilline
		2	Cefalexine
		2	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van procaïnebenzylpenicilline, oxytetracycline, en amoxicilline: zie bijlage.
- Procaïnebenzylpenicilline is hoofdzakelijk werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën. In geval van ernstige infecties waarbij de betrokkenheid van Gram-negatieven wordt vermoed, kan om deze reden gekozen worden voor antibiotica met een breder spectrum van activiteit.
- TMP/S-combinaties zijn ook toegelaten voor parenterale behandeling bij deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaand overzicht vanwege:
 - beperkte werkzaamheid na intramusculaire of subcutane toediening (zie ook de opmerkingen onder 3.1.2, 3.2.2, 3.2.3 en 3.4.2)
 - onvoldoende werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom *in vivo* ook onvoldoende werkzaam tegen anaeroben).
- 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

- Bij wonden zijn antibiotica uitsluitend geïndiceerd wanneer er sprake is van een infiltrerende ontsteking zonder demarcatie.
- Ampicilline is toegelaten voor deze indicatie in twee vormen:
 - Oplossing voor injectie, die alleen door de dierenarts mag worden toegediend
 - Een suspensie voor injectie, toegelaten met een doseringsregime waarbij er voornamelijk goede werkzaamheid te verwachten is tegen Gram-positieven (zie ook bijlage)
- Cefalexine is vanuit de toegelaten dosering voornamelijk goed werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën.

- 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.

3.8.2 Sepsis

Bacteriespecies	Verscheidene Gram-negatieve en Gram-positieve bacteriën; o.a. <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus</i> spp. en <i>Histophilus somnus</i> .		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Trimethoprim / sulfadiazine
		2	Trimethoprim / sulfadoxine
	Categorie C	1	Gentamicine* gecombineerd met ampicilline of procaïnebenzylpenicilline
		2	Procaïnebenzylpenicilline / neomycine
		3	Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine
	Categorie B	1	Cefquinome (<i>E.coli</i>)
		2	Enrofloxacin

*Gentamicine: toepassing via EU-verordening 2019/6, artikel 113.

CAVE

- Gezien de ernst van de situatie en de diversiteit van de mogelijk betrokken bacteriën, is intraveneus opstarten van de therapie wenselijk en is een breedspectrum antibioticum geïndiceerd met goede werking tegen zowel Gram-positieve als Gram-negatieve bacteriën (NB: om deze reden is procaïnebenzylpenicilline als monotherapie niet opgenomen in bovenstaande lijst).
- TMP/S-combinaties zijn toegelaten als categorie D middel voor sepsis en zijn in principe geschikt voor de behandeling van sepsis, onder een aantal voorwaarden. Als de betrokkenheid van anaeroben wordt vermoed en/of er ook sprake is van een exsudatieve ontsteking, dan is TMP/S onvoldoende werkzaam. Intramusculaire of subcutane toediening van TMP/S geeft naar verwachting onvoldoende werkzaamheid tegen enterobacteriën (zie ook de eerder gemaakte opmerkingen onder 3.1.2, 3.2.2, 3.2.3 en 3.4.2). Daarnaast is bij sepsis intraveneus opstarten van de therapie wenselijk en is het doseringsregime bepalend voor het therapiesucces (zie ook bijlage).
- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met een penicilline preparaat (bij voorkeur opstarten met natrium ampicilline intraveneus, eventueel gevolgd door een langer werkende suspensie intramusculair). In vergelijking met de vastgestelde procaïnebenzylpenicilline / neomycine combinatie kunnen op die manier zowel het aminoglycoside als het penicilline effectiever gedoseerd worden, rekening houdend met de mogelijke verwekkers.
NB: Voor adviesdoseringen en –wachtijden en argumentatie: zie bijlage. Bij afwijken van SPC dient voor aminoglycosiden extra voorzichtig omgegaan te worden met wachtijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren.

- Ampicilline is alleen toegelaten voor deze indicatie in een product dat alleen door de dierenarts mag worden toegediend; daarom is ampicilline als monotherapie niet in bovenstaande lijst opgenomen.

OVERWEGINGEN

- Bij de indicatie sepsis is direct ingrijpen noodzakelijk en kan niet gewacht worden op uitslagen van bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling alvorens de therapie te starten.
- In bovenstaande lijst is binnen de categorie C middelen de voorkeur gegeven aan een combinatie van gentamicine met een penicilline of procainebenzylpenicilline / neomycine boven ampicilline als monotherapie of procainebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine, op basis van de uitgebreidere en betere werkzaamheid tegen Gram-negatieve bacteriën (gecombineerd met de ernst van de situatie).

3.8.3 Leptospirosis

Bacteriespecies	<i>Leptospira hardjo</i>		
Antibioticumkeuze	Parenteraal		
	Categorie D	1	Oxytetracycline
	Categorie C	1	Dihydrostreptomycine

CAVE

- Met betrekking tot het toepassen en doseren van oxytetracycline: zie bijlage.

OVERWEGINGEN

- Oxytetracycline is toegelaten als categorie D middel voor de behandeling van leptospirose in het rund. Als het echter de doelstelling is om de uitscheiding van leptospiren te couperen op een bedrijf, zijn (eenmalig) aminoglycosiden geïndiceerd in een hoge dosering. Voor dit doeleinde is dihydrostreptomycine toegelaten (in Nederland en in andere EU-lidstaten; bij leveringsproblemen van het Nederlandse diergeneesmiddel kan er gebruik gemaakt worden van toegelaten producten in andere EU-lidstaten).

3.8.4 Peritonitis

Bacteriespecies Menginfectie met o.a. anaeroben.

Antibioticumkeuze **Parenteraal**

Categorie D

-

Categorie C

1

Gentamicine* gecombineerd met ampicilline of procaïnebenzylpenicilline

1

Procaïnebenzylpenicilline / neomycine

2

Procaïnebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

**Gentamicine: toepassing via EU-verordening 2019/6, artikel 113.*

CAVE

- Verschillende TMP/S-preparaten zijn tevens toegelaten voor deze indicatie, maar zijn niet opgenomen in bovenstaande lijst vanwege de verminderde werkzaamheid in exsudatief en necrotisch milieu (en daarom ook *in vivo* onvoldoende werkzaamheid tegen anaeroben).
- 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.
- Voor een optimaal effect in het ernstig zieke dier kan gekozen worden voor een intraveneuze therapie met gentamicine, gecombineerd met een penicilline preparaat (bij voorkeur opstarten met natrium ampicilline intraveneus, eventueel gevolgd door een langer werkende suspensie intramusculair). In vergelijking met de vastgestelde procaïnebenzylpenicilline / neomycine combinatie kunnen op die manier zowel het aminoglycoside als het penicilline effectiever gedoseerd worden, rekening houdend met de mogelijke verwekkers. NB: Voor adviesdoseringen en –wachtijden en argumentatie: zie bijlage. Bij afwijken van SPC dient voor aminoglycosiden extra voorzichtig omgegaan te worden met wachtijden voor vlees in verband met de accumulatie van deze stoffen in de nieren.

3.8.5 Pre-operatieve antibacteriële profylaxe

Pre-operatieve toediening van antibiotica (bij voorkeur intraveneus) kan geïndiceerd zijn bij operaties aan het individuele dier, waarbij een verhoogd infectierisico onderkend wordt, zoals bij buikoperaties (bijv. operaties aan maagdarmkanaal, sectio caesarea) en operaties aan klauwen. 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	-
	Categorie C	1 Ampicilline natrium
		2 Procainebenzylpenicilline / dihydrostreptomycine

OVERWEGINGEN

- Ampicilline natrium (oplossing voor injectie) is toegelaten voor deze indicatie 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 10 mg/kg te doseren. Bij lagere doseringen zal er onvoldoende werkzaamheid zijn tegen Gram-negatieven. Deze dosering van 10 mg/kg dient herhaald te worden twee uur na de eerste toediening, als de operatie niet binnen deze tijd afgerond is. (NB: dit doseringsregime valt nog binnen de toelating van het preparaat; de SPC vermeldt als dosering per dag 30 mg/kg, verdeeld over 2-3 doseringen)
- Procainebenzylpenicilline, gecombineerd met dihydrostreptomycine is ook 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 procainebenzylpenicilline en dihydrostreptomycine een veel tragere inwerking heeft, waardoor er tijdens de operatie nog geen werkzame concentraties verkregen worden, als 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 (zie ook de bijlage) of procainebenzylpenicilline / aminoglycoside combinaties. De argumentatie hiervoor ligt bij de praktiserend dierenarts.

BIJLAGE: ADVIESDOSERINGEN EN WACHTTIJDEN

Zoals beschreven in de inleiding, hanteert de werkgroep Melkvee en Zoogkoeien 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 daardoor 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 ook 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 (10-14).

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 (14, 15).

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 rund/kalf, 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.

N.B.: in de rest van deze bijlage wordt met 'kalveren' bedoeld: runderen met een leeftijd tot en met 8 maanden.

Trimethoprim / sulfonamide-combinaties

Het effect van TMP/S-combinaties is afhankelijk van de aanwezige concentratie van beide componenten over de tijd (zie ook de inleiding). Er is een verscheidenheid aan toegelaten TMP/S-preparaten op de Nederlandse markt met duidelijke verschillen in het doseringsregime op de SPC's. Hieronder volgt een kort overzicht plus de overwegingen van de werkgroep Melkvee en Zoogkoeien ten aanzien hiervan (NB: de gegeven doseringen zijn de opgetelde dosering van trimethoprim en sulfonamide, waarbij deze componenten altijd in het preparaat aanwezig zijn in een verhouding van respectievelijk 1:5).

- Trimethoprim / sulfadiazine
 - *Injectievloeistoffen*
Diverse toelatingen; dosering uiteenlopend van 15 tot 24 mg/kg per dag (over 1 of 2 doses verdeeld)
 - *Orale formuleringen voor kalveren*
Diverse toelatingen; dosering van respectievelijk 12,5, 15 en 24 mg/kg 2 keer daags
- Trimethoprim / sulfachloorpyridazine
 - *Orale formulering voor kalveren*
Toelating met een dosering van 12 mg/kg 2 keer daags
- Trimethoprim / sulfamethoxazol
 - *Injectievloeistoffen*
Diverse toelatingen: dosering van:
 - 2 keer daags 12 mg/kg
 - 15-30 mg/kg per dag
- Trimethoprim / sulfadoxine
 - *Injectievloeistoffen*
Diverse toelatingen: dosering van 1 keer daags 15 of 16 mg/kg

Gezien de eliminatiehalfwaardetijden van beide componenten bij het rund, heeft het de voorkeur om TMP/S-preparaten 2 keer daags toe te dienen. Sulfamethoxazol, sulfachloorpyridazine en sulfadiazine kennen een eliminatiehalfwaardetijd in kalveren en runderen van ca. 2-5 uur en de eliminatiehalfwaardetijd van trimethoprim is zelfs nog korter (ca. 1-3 uur). De relatief lange eliminatiehalfwaardetijd van sulfadoxine (ca. 7-11 uur in het rund en ca. 13 uur in kalveren) ten opzichte van trimethoprim, zorgt ervoor dat het optimaal doseren van trimethoprim / sulfadoxine preparaten feitelijk niet mogelijk is. Indien gekozen wordt voor trimethoprim / sulfadoxine, wordt toch geadviseerd om 2 keer daags te doseren vanwege de snelle eliminatie van trimethoprim. Bij een therapieduur van 3-5 dagen zal de accumulatie van sulfadoxine naar verwachting niet voor problemen zorgen.

De voorgestelde adviesdoseringen en -doseringsintervallen hieronder zijn gebaseerd op het bovenstaande, gecombineerd met de beschikbare literatuur omtrent optimale doseringsregimes in het rund (1, 2, 16-27).

Preparaat	Adviesdosering	Wachttijd (vlees)
ORAAL (kalveren)	2 keer daags 30 mg/kg	Tenminste 1,5x de wachttijd van het product
Trimethoprim / sulfadiazine of sulfachloorpyridazine	(d.w.z. 5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfadiazine)	
PER INJECTIE	2 keer daags 15 mg/kg	Tenminste 1,5x de wachttijd van het product
Trimethoprim / sulfadiazine of sulfamethoxazol of sulfadoxine	(d.w.z. 2,5 mg/kg trimethoprim en 12,5 mg/kg sulfadiazine of sulfamethoxazol)	

*Zoals in deze NWWAB-standaard onder 'cave' wordt besproken bij de relevante indicaties, veroorzaakt intramusculaire en subcutane toediening van TMP/S-combinaties veel weefselreactie, met vertraagde systemische absorptie van trimethoprim, waarbij de plasmaconcentraties die bereikt worden beperkt zijn (1, 2). Voor luchtweginfecties (door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*) kan de effectiviteit voldoende zijn na 2x daags toepassen van TMP/S injectievlloeistof, aangezien het (epidemiologische) breekpunt van deze bacteriën relatief laag is.

Voor o.a. *E.coli* en andere relevante enterobacteriën is de plasmaconcentratie van trimethoprim na intramusculaire of subcutane toediening ontoereikend, zelfs bij het toepassen van veel hogere doseringen dan hierboven genoemd in de tabel (1, 2). Bovendien is er relatief veel resistentie van o.a. *E.coli* en andere relevante enterobacteriën tegen TMP/S- combinaties, zelfs bij een optimale TMP/S-ratio *in vitro* (zie GD-monitoring en de eerder genoemde resistentiepercentages bij de betreffende indicaties). Daarom heeft de werkgroep besloten om parenterale TMP/S-toediening niet op te nemen in de lijst bij de indicaties waarbij een goede werking tegen enterobacteriën cruciaal is. Voor sommige van deze indicaties is voor kalveren orale toediening van TMP/S wel een optie, aangezien daar hogere plasmaconcentraties mee worden gerealiseerd door de hogere dosering en hoge OBB. Uit de beschikbare literatuur blijkt dat bij kalveren van 6 weken of ouder de opname van trimethoprim vanuit het maagdarmkanaal beperkt is, waardoor de systemische werking afneemt (19, 22).

Procaïnebenzylpenicilline

Procaïnebenzylpenicilline is een veilig en effectief categorie D antibioticum dat zowel in het volwassen rund als het kalf verschillende indicaties heeft voor systemische toepassing. Er zijn verscheidene injectievloeistoffen toegelaten, waarbij de dosering op de SPC varieert van 10.000 IE/kg tot 20.000 IE/kg 1 keer daags intramusculair (voor zowel volwassen rund als kalf, waarbij voor procaïnebenzylpenicilline 1.000 IE gelijk is aan 1 mg, dus 20.000 IE/kg is hetzelfde als 20 mg/kg).

Hieronder worden voor zowel het volwassen rund als het kalf adviesdoseringen en –wachtijden beargumenteerd, gebaseerd op eerdergenoemde overwegingen, gecombineerd met de beschikbare literatuur omtrent optimale doseringsregimes in het rund en het kalf (17, 20, 26-33).

Volwassen rund

Voor het volwassen rund acht de werkgroep vanuit de huidige inzichten een dosering van tenminste 20.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) noodzakelijk voor een optimaal therapeutisch effect. Bij het toepassen van een dosering van 10.000 IE/kg is er alleen een werking te verwachten tegen zeer gevoelige Gram-positieve kokken (zie ook de betreffende SPC's) en niet tegen andere relevante bacteriën. Voor sommige preparaten (en indicaties) kan de adviesdosering van 20.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) toegepast worden in lijn met de SPC en kunnen ook de wachtijden gebruikt worden die de SPC vermeldt. Voor sommige indicaties zal er sprake zijn van toepassing 'buiten de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen' (EU-verordening 2019/6, artikel 113), omdat deze indicatie niet op de SPC vermeld is en/of omdat de toegelaten dosering lager is dan de bovengenoemde 20.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair). Zoals ook genoemd in de introductie, is het aangewezen om bij toepassen van een hogere dosering de wachtijden 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 wachtijden is dat:

- de dosering niet hoger is dan een verdubbeling van de toegelaten dosering op de SPC
- het volume van de injectievloeistof per injectieplaats niet groter is dan de SPC voorschrijft (anders volume verdelen over meerdere injectieplaatsen)

Kalveren

In kalveren is het basale stofwisselingsniveau relatief hoog en daarmee de doorbloeding van onder andere lever en nieren. Penicillines worden uitgescheiden door de nieren en worden in kalveren sneller uitgescheiden dan in oudere runderen. Om effectieve concentraties van dit antibioticum te behalen en te behouden over de tijd, is het nodig om procaïnebenzylpenicilline in kalveren hoger te doseren, bij uitstek als er mogelijk andere bacteriële verwekkers een rol spelen dan goed gevoelige Gram- positieve kokken (zie ook hierboven). In de literatuur worden hoge doseringen beschreven voor procaïnebenzylpenicilline voor de meeste indicaties bij het kalf, tot wel 65.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) (33, 34). De werkgroep acht een dosering van 30.000-40.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) gelegitimeerd (29, 30, 35, 36). 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 is dat:

- de dosering niet hoger is dan een verdubbeling van de toegelaten dosering op de SPC
- het volume van de injectievloeistof per injectieplaats niet groter is dan de SPC voorschrijft (anders volume verdelen over meerdere injectieplaatsen)

Behalve de literatuur is in deze keuze ook de uitgebreide ervaring in de praktijk leidend geweest voor de keuze van deze adviesdosering.

Meningo-encefalitis

Bij het toepassen van procaïnebenzylpenicilline voor de indicatie meningitis/meningo-encefalitis (zie ook paragraaf 2.3.3) is het bovenstaande vaak ook van toepassing, aangezien deze aandoening vaker bij kalveren voorkomt dan bij volwassen runderen. *Listeria monocytogenes* is voor deze indicatie zeer relevant en heeft een relatief hoge concentratie benzylpenicilline nodig om effectief bestreden te worden. Daarnaast zijn er bij meningitis/meningo-encefalitis nog extra argumenten om hoger te doseren dan de SPC's voorschrijven. Benzylpenicilline is relatief hydrofiel en heeft beperkte capaciteit om membranen en structuren te passeren. Om deze redenen is een hogere dosering van procaïnebenzylpenicilline nodig om voldoende hoge concentraties van benzylpenicilline te behalen en te behouden op de plaats van infectie. Daarom acht de werkgroep voor deze indicatie ook de hierboven genoemde dosering van 30.000 - 40.000 IE/kg (1 keer daags intramusculair) gelegitimeerd, met dezelfde aandachtspunten als hierboven vermeld met betrekking tot de wachttijden.

Aminopenicillines

Er is een verscheidenheid aan toegelaten preparaten met aminopenicillines op de Nederlandse markt voor het rund en het kalf met tevens verschillen in het doseringsregime op de verschillende SPC's. Hieronder volgt een kort overzicht plus de overwegingen van de werkgroep Melkvee en Zoogkoeien ten aanzien hiervan.

- **Amoxicilline**
 - Injectievloeistoffen

Diverse toelatingen van amoxicilline-trihydraat met een toegelaten dosering van:

- **2 keer daags 10 mg/kg;** toegelaten voor behandeling van:
 - luchtweginfecties door *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp.
 - huidinfecties door *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Haemophilus* spp., *Staphylococcus* spp. en *Streptococcus* spp.
 - infecties door *Salmonella* spp.
- **2 toedieningen van 15 mg/kg met 48 uur ertussen;** dit zijn een aantal 'long acting' preparaten die zijn toegelaten voor behandeling van luchtweginfecties met *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*, en één preparaat met een bredere toelating voor 'de behandeling van infecties van het spijsverteringskanaal, de luchtwegen, het urogenitaalapparaat, de huid en weke delen, veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor amoxicilline'.

*NB: Laatstgenoemde farmaceutische formulering van amoxicilline is relatief traag- en langwerkend; toediening in genoemde dosering geeft substantieel lagere plasmaconcentraties dan verkregen wordt na toepassing van de daarboven genoemde sneller en korter werkende farmaceutische formulering met de hogere dagelijkse dosering. De klinische werkzaamheid tegen verschillende relevante bacteriën zal daarmee sterk verschillend zijn; indien een werkzaamheid tegen enterobacteriën wenselijk is (bijvoorbeeld *Salmonella* spp.), dan is het aangewezen om de eerstgenoemde preparaten toe te passen met een dosering van 2x daags 10 mg/kg.*

- **Ampicilline**

- o Injectievlloeistoffen

- Ampicilline-natrium (oplossing voor injectie): **30 mg/kg/dag, verdeeld over 2 à 3 doses**- brede toelating voor een verscheidenheid aan infecties, bacteriën niet gespecificeerd (zie SPC).
 - Ampicilline-trihydraat: **2 keer daags 10 mg/kg**- toegelaten voor behandeling van:
 - luchtweginfecties door *Pasteurella* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli* en *Streptococcus* spp.
 - urineweginfecties door Gram-negatieve bacteriën
 - mastitis veroorzaakt door enterobacteriën.
 - Ampicilline-anhydraat: **2 toedieningen van 15 mg/kg met 48 uur ertussen**- toegelaten voor behandeling van (poly)arthritis, gegeneraliseerde infecties, luchtweginfecties, navelontsteking en urineweginfecties infecties door **Gram-positieve kokken** (in het bijzonder Streptokokken).

NB: Voor ampicilline geldt ook dat de farmaceutische formulering en de dosering bepalend zijn voor de plasmaconcentraties die verkregen worden over de tijd (in lijn met de verschillende amoxicilline formuleringen). Voldoende klinische werkzaamheid tegen enterobacteriën is alleen te verwachten bij relatief hoge plasmaconcentraties; dit past ook bij de verschillen in de bovengenoemde toelatingen van ampicilline.

- o Orale formuleringen voor kalveren
 - Diverse toelatingen van ampicilline-trihydraat met een toegelaten dosering variërend van **2 keer daags 10-15 mg/kg tot 2 keer daags 10-20 mg/kg**-toegelaten voor behandeling van infecties met *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *E. coli* en *Salmonella* spp. Het advies vanuit de werkgroep is om binnen deze toelatingen een zo hoog mogelijke dosering te hanteren, zeker als *E. coli* en/of *Salmonella* spp. het doel zijn van de therapie.

Voor het volwassen rund is er onvoldoende ondersteuning vanuit de literatuur om tot een gefundeerde uitspraak te komen over het eventueel aanpassen van de toegelaten doseringsregimes en adviseert de werkgroep daarom om de SPC's na te volgen voor de toegelaten indicaties. Gezien de beschikbaarheid van de verschillende preparaten met uiteenlopende doseringsregimes (zie boven), adviseert de werkgroep te kiezen voor een preparaat met de hoogste dosering op de SPC voor de gegeven indicatie.

Voor het kalf kan er voor ampicilline en amoxicilline een vergelijkbare redenering worden gevolgd zoals besproken bij procaine-benzylpenicilline. Deze verschillen tussen het kalf en het oudere rund worden in de literatuur bevestigd (37-39). Voor het kalf kan vanuit de beschikbare literatuur, extrapolierend vanuit andere diersoorten en vanuit de farmacokinetiek van andere farmaca bij runderen en kalveren, worden gesteld dat in vergelijking met het oudere rund hogere doseringen van aminopenicillines nodig zullen zijn voor het bereiken van optimaal werkzame concentraties in het dier. Onderstaande adviesdoseringen, -doseringsintervallen en -wachtijden voor kalveren worden voorgesteld vanuit de werkgroep Melkvee en Zoogkoeien, gebaseerd op bovenstaande overwegingen en de consensus en ervaring vanuit de veterinaire praktijk daarin meegenomen. Voor het oudere rund is het advies om de SPC's te volgen.

NB: voor deze adviesdoseringen van aminopenicillines geldt, in lijn met deze toepassingen in het oudere rund (zie hierboven) dat de meest traag- en langwerkende injectievloeistoffen met ampicilline of amoxicilline onvoldoende werkzaamheid zullen geven tegen onder andere enterobacteriën.

Preparaat	Adviesdosering	Wachttijden
Amoxicilline-trihydraat PER INJECTIE <i>(toelating voor 2 keer daags 10 mg/kg)</i>	Kalveren: 2 keer daags 15 mg/kg	Tenminste 1,5x de wachttijd van het product
Amoxicilline-trihydraat PER INJECTIE (langwerkend) <i>(toelating voor 2 toedieningen van 15 mg/kg met 48 uur ertussen)</i>	Kalveren: 2 toedieningen van 30 mg/kg met 48 uur ertussen	Tenminste 1,5x de wachttijd van het product
Ampicilline-trihydraat ORAAL (kalveren)	Volgens SPC de hoogst mogelijke dosering toepassen	Volgens SPC
Ampicilline-trihydraat PER INJECTIE <i>(toelating voor 2 keer daags 10 mg/kg)</i>	Kalveren: 2 keer daags 15 mg/kg	Tenminste 1,5x de wachttijd van het product
Ampicilline-anhydraat PER INJECTIE (langwerkend) <i>(toelating voor 2 toedieningen van 15 mg/kg met 48 uur ertussen)</i>	Kalveren: 2 toedieningen van 20 mg/kg met 48 uur ertussen	Tenminste 1,5x de wachttijd van het product

NB: Ampicilline-natrium (oplossing voor injectie) is vanwege de korte werkingsduur met name geschikt voor pre-operatieve profylaxe of het intraveneus opstarten van een therapie met ampicilline in het ernstig zieke dier (zie ook sepsis). Het mag alleen door de dierenarts toegediend worden en kan daarom niet toegepast worden als therapie die de veehouder uitvoert; samen met de korte werkingsduur heeft dit tot gevolg dat het geen reële therapie is voor herhaalde toediening in de eerste lijn.

Gentamicine

Gentamicine is genoemd in deze NWWAB-standaard als monotherapie voor het kalf met pneumonie en in combinatie met penicillines voor het ernstig zieke dier met verslikpneumonie, peritonitis of (verdenking van) sepsis.

De SPC van het preparaat met gentamicine dat in Nederland is toegelaten voor het kalf (voor de behandeling van respiratoire infecties door *Mannheimia haemolytica*) gaat uit van een tijdsafhankelijke werking van dit antibioticum met een dosering van 2 keer daags 2 mg/kg. Vanuit de huidige inzichten omtrent de concentratieafhankelijke werking van gentamicine en de beschikbare literatuur in het rund (inclusief het kalf) en andere diersoorten (40-48), kan gesteld worden dat:

- Voor een bacteriocide werking van gentamicine volgens het tijdsafhankelijke principe een dosering van tenminste 5 mg/kg 2 keer daags noodzakelijk is in zowel het volwassen rund als het kalf (en wellicht nog hoger in het kalf vanwege de eerdergenoemde verschillen in farmacokinetiek). Gezien de huidige kennis over de concentratieafhankelijke werking van gentamicine en de accumulatie in de nieren (die naar verwachting sterker is bij 2 keer daagse toediening) adviseert de werkgroep dit doseringsregime niet.
- Voor een concentratieafhankelijk bacteriocide effect van gentamicine nog hogere doseringen nodig zijn. Daarnaast kan het doseringsinterval dan worden verlengd naar 24 uur; dit heeft als bijkomend voordeel dat er minder stapeling zal zijn van gentamicine in de nieren (proximale tubuluscellen), waardoor de toxiciteit minder zal zijn. Er is helaas alleen gedateerde literatuur beschikbaar over gentamicine in het rund die uitgaat van een tijdsafhankelijke werking (zie ook hierboven). Voor het volwassen rund met eerdergenoemde problematiek adviseert de werkgroep een dosering van 6,6 mg/kg 1 keer daags parenteraal (in lijn met de uitgebreide ervaring en literatuur met betrekking tot het paard (49-52). Voor het kalf kan hetzelfde doseringsregime gelden. In het geval van erg jonge kalveren kunnen zelfs nog hogere doseringen beredeneerd worden. In veulens van verschillende leeftijden is uitgebreid onderzoek gedaan naar de invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van gentamicine en de benodigde dosering voor het bereiken van een concentratieafhankelijk bacteriocide effect (53). Hieruit is voor veulens gedurende de eerste twee weken van het leven een adviesdosering van 12 mg/kg gentamicine intraveneus elke 36 uur voortgekomen.

Een belangrijke kanttekening bij de hierboven voorgestelde toepassing van gentamicine is dat aminoglycosiden accumuleren in de nieren (proximale tubuluscellen). Dit is ook de reden van de relatief lange wachttijden voor vlees. Indien men afwijkt van de dosering en/of de behandelduur van aminoglycosiden (waaronder gentamicine), dient men uiterst voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van een voldoende lange wachttijd voor vlees. Voor gentamicine is de toegelaten wachttijd voor het product dat in Nederland is toegelaten voor het kalf 139 dagen voor vlees, bij een dosering van 2 mg/kg 2 keer daags. Bij het toedienen van een hogere dosering 1 keer daags, zoals hierboven voorgesteld (6,6 mg/kg), zal er naar verwachting niet méér accumulatie optreden in de nieren dan bij het toepassen van de dosering volgens SPC (omdat de accumulatie in de nieren met name afhangt van de duur van de blootstelling; bij 2 keer daagse toediening is de accumulatie naar verwachting zelfs groter). Echter is hier geen gedegen onderzoek naar gedaan en ligt de verantwoordelijkheid voor het voorschrijven van een veilige wachttijd bij de voorschrijvend dierenarts; zoals in de introductie ook is beschreven, is het aangewezen om bij afwijken van de SPC tenminste 1,5x de wachttijd aan te houden die de SPC vermeldt.

Er zijn verschillende producten met gentamicine voor het rund en het kalf toegelaten binnen andere EU-lidstaten. Hierbij valt op dat veel van deze producten ook uitgaan van een relatief lage dosering en/of een relatief kort doseringsinterval. Echter is er ook [een product toegelaten](#) voor het rund en het kalf binnen de EU (in Litouwen) met een dosering van 1 keer daags 5-10 mg/kg intramusculair of intraveneus gedurende 3-5 dagen, met een wachttermijn voor vlees van 214 dagen.

Oxytetracycline (injectievloeistoffen)

Er is een verscheidenheid aan toegelaten injectiepreparaten met oxytetracycline op de Nederlandse markt voor runderen met ook grote verschillen in het doseringsregime op de verschillende SPC's. Hieronder volgt een kort overzicht plus de overwegingen van de werkgroep Melkvee en Zoogkoeien ten aanzien hiervan.

- **Oxytetracycline injectiepreparaten (10% oplossingen)** met relatief korte werking en relatief kort doseringsinterval (bevatten oxytetracycline hydrochloride)

Verschiede producten, waarvoor de toegelaten indicaties en doseringsregimes hieronder worden samengevat. Daarbij zijn de doseringen die de voorkeur hebben vanuit de werkgroep **donker gedrukt**; dit wordt in de onderstaande tekst verder onderbouwd.

- Dosering: **Rund: 4-5 mg/kg 1x daags, Kalf 8 mg/kg 1x daags**
Behandeling van:
 - luchtweginfecties door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*
 - metritis
 - encefalitis door *Listeria monocytogenes*
 - tussenklauwpanaritium veroorzaakt door *Fusobacterium necrophorum* of *Bacteroides* spp.
 - bacteriële enteritis veroorzaakt door voor oxytetracycline gevoelige bacteriën
 - actinomycose/actinobacillose
 - keratoconjunctivitis veroorzaakt door *Moraxella bovis*
 - anaplasmosis veroorzaakt door *Anaplasma marginale*
 - tick borne fever veroorzaakt door *Babesia divergens* en *Cytoecetes phagocytophilia*
 - infecties veroorzaakt door *Salmonella Dublin* (kalf)
- Dosering: **Rund: 5 mg/kg 1x daags, Kalf: 10-20 mg/kg 1x daags**
Behandeling van:
 - luchtweginfecties door *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* en *Mycoplasma* spp.
 - difterie en panaritium veroorzaakt door *Fusobacterium necrophorum*
 - actinomycose
 - leptospirose
 - Infectieuze Bovine Keratoconjunctivitis veroorzaakt door *Moraxella bovis*

- Q-fever veroorzaakt door *Coxiella burnetii*
- tickborne fever veroorzaakt door *Anaplasma phagocytophilum*
- anaplasmosis veroorzaakt door *Anaplasma marginale*
- Dosering: **Rund (en kalf): 10 mg/kg 1x daags**
Behandeling van:
 - anaplasmosis veroorzaakt door *Anaplasma marginale* (rund en kalf)
 - luchtweginfecties door *Mannheimia haemolytica* (op SPC als *Pasteurella haemolytica*)
- Dosering: **Rund (en kalf): 4 mg/kg 1x daags**
Behandeling van:
 - luchtweginfecties door voor oxytetracycline gevoelige micro-organismen, waaronder *Mannheimia haemolytica*
 - tussenklauwpanaritium veroorzaakt door *Fusobacterium necrophorum*
- Dosering: **Rund: 3 mg/kg 1x daags, Kalf: 8 mg/kg 1x daags of Rund 10 mg/kg (evt. herhalen na 48-60 uur), Kalf: of 20 mg/kg (evt. herhalen na 48-60 uur)**
Behandeling van:
 - infecties door voor oxytetracycline gevoelige micro-organismen
- **Oxytetracycline injectiepreparaten (20% of 30% oplossingen)** met relatief lange werking en relatief lang doseringsinterval (bevatten oxytetracycline dihydraat)

Verschillende producten, waarvoor de toegelaten indicaties en doseringsregimes hieronder worden samengevat:

- Dosering: **Rund (en kalf): 20 mg/kg eenmalig**
(dit zijn verschillende producten; op sommige SPC's staat indien nodig herhalen na 72 uur)
Behandeling van:
 - infecties door voor oxytetracycline gevoelige micro-organismen (sommige van deze producten hebben een toelating voor minder indicaties, in het bijzonder luchtweginfecties en tussenklauwpanaritium)
- Dosering: **Rund (en kalf): 30 mg/kg eenmalig**
Behandeling van:
 - Eén product (gecombineerd met flunixin) toegelaten voor luchtweginfecties door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*
 - Eén product met brede toelating voor systemische, respiratoire, urinaire en lokale infecties. Specifieke indicaties zijn pasteurellose, pneumonie, atrofische rhinitis, erysipelas, artritis, omfalitis en ondersteunende therapie van intramammaire infecties

Recent onderzoek, gefocust op de toepassing van oxytetracycline bij luchtweginfecties in runderen en kalveren door *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*, laat zien dat de farmacokinetiek van oxytetracycline sterk verschilt tussen kalveren en oudere runderen, in het bijzonder de eliminatie (54, 55). Het verschil in renale doorbloeding en daarmee de glomerulaire filtratie van oxytetracycline tussen kalveren en oudere runderen, maakt dat oxytetracycline in kalveren aanzienlijk sneller geklaard wordt. Dit heeft als gevolg dat in kalveren andere doseringsregimes nodig zijn om voldoende effectiviteit te waarborgen. Daarnaast hebben deze studies ook richtlijnen gegeven voor effectieve doseringsregimes in oudere runderen, rekening houdend met de huidige MIC- distributies voor *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica* en de PK/PD-breekpunten in het rund.

De conclusie die getrokken kan worden vanuit deze studies, is dat in kalveren tenminste een dosering van 10 mg/kg 1x daags intramusculair geïndiceerd is gedurende 4 dagen. Voor oudere runderen wordt een dosering van 20 mg/kg intramusculair, die herhaald wordt na 48 uur, ook als voldoende effectief bevonden (dat valt voor sommige producten in andere EU lidstaten ook binnen de toelating op de SPC).

NB: Uit de analyses in deze studies blijkt dat het verschil in formulering (hierboven kortwerkend versus langwerkend) geen verschil maakt, maar dat de dosering bepalend is voor de werkingsduur (vanuit de gegeven weefselirritatie op de injectieplaats is er trage absorptie van oxytetracycline naar het bloed). De adviesdoseringen gelden dus voor beide formuleringen van oxytetracycline die beschikbaar zijn.

Als dit gecombineerd wordt met het bovenstaande overzicht, is het vanuit de werkgroep Melkvee en Zoogkoeien het advies om binnen de beschikbare toelatingen de meest geschikte doseringsregimes toe te passen (zie hierboven de **donker gedrukte** doseringen);

- voor zowel rund als kalf is er de mogelijkheid voor luchtweginfecties en anaplasmose om volgens SPC **1x daags 10 mg/kg** intramusculair te doseren
- voor het kalf is er de mogelijkheid voor een breed gebied aan indicaties (inclusief luchtwegen en anaplasmose) om volgens SPC **1x daags 10-20 mg/kg** intramusculair te doseren
- voor zowel rund als kalf is er de mogelijkheid voor een breed gebied aan indicaties (inclusief luchtwegen) om volgens SPC eenmalig **30 mg/kg te doseren**; wel ontbreken voor dit doseringsregime vooralsnog duidelijke data m.b.t. de hoogte van de spiegels over de tijd en de te verwachten werkingsduur, rekening houdend met de aangepaste breekpunten voor gevoeligheid.

REFERENTIELIJST

1. Kaartinen L, Lohonen K, Wiese B, Franklin A, Pyörälä S. Pharmacokinetics of sulphadiazine-trimethoprim in lactating dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1999;40(3):271-8.
2. Kaartinen L, Gips M, Laurila T, Hartel H, Soback S, Pyörälä S. Pharmacokinetics of sulphadoxine and trimethoprim and tissue irritation caused by two sulphadoxine-trimethoprim containing products after subcutaneous administration in pre-ruminant calves. *Veterinary Research*. 2000;31(5):517-26.
3. Pyörälä S, Taponen J, Katila T. Use of antimicrobials in the treatment of reproductive diseases in cattle and horses. *Reprod Domest Anim*. 2014;49 Suppl 3:16-26.
4. LeBlanc S. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: a review. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 2008;176(1).
5. Perumamthadathil CS, Johnson WH, Leblanc SJ, Foster RA, Chenier. Persistence of oxytocin receptors in the bovine uterus during the first 7 d after calving: an immunohistochemical study. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*. 2014;78(1).
6. McCubbin KD, de Jong E, Lam T, Kelton DF, Middleton JR, McDougall S, et al. Invited review: Selective use of antimicrobials in dairy cattle at drying-off. *Journal of dairy science*. 2022;105(9).
7. Santman-Berends IMGA, van den Heuvel KWH, Lam TJGM, Scherpenzeel CGM, van S, G. Monitoring udder health on routinely collected census data: Evaluating the short- to mid-term consequences of implementing selective dry cow treatment. *Journal of dairy science*. 2021;104(2).
8. Tijs SHW, Holstege MMC, Scherpenzeel CGM, Santman-Berends I, Velthuis AGJ, Lam TJGM. Effect of selective dry cow treatment on udder health and antimicrobial usage on Dutch dairy farms. *Journal of dairy science*. 2022;105(6).
9. Vanhoudt A, van Hees-Huijps K, van Knegsel ATM, Sampimon OC, Vernooij JCM, Nielen M, et al. Effects of reduced intramammary antimicrobial use during the dry period on udder health in Dutch dairy herds. *Journal of dairy science*. 2018;101(4).
10. 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.
11. Guardabassi L, Apley M, Olsen JE, Toutain PL, Weese S. Optimization of Antimicrobial Treatment to Minimize Resistance Selection. *Microbiol Spectr*. 2018;6(3).
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Baggot JD. Systemic antimicrobial therapy in large animals. In: Bogan JA, Lees P, Yoxall AT, editors. *Pharmacological basis of large animal medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1983. p. 45-69.
17. Conlon PD, Butler DG, Burger JP, Gervais MD. Evaluation of route and frequency of administration of three antimicrobial drugs in cattle. *Canadian Veterinary Journal*. 1993;34(10):606-10.
18. Dunkley MJ. The use of trimethoprim and sulphadoxine in cattle. *Canadian Veterinary Journal*. 1994;35(2):71-.
19. Guard CL, Schwark WS, Friedman DS, Blackshear P, Haluska M. Age-related alterations in trimethoprim-sulfadiazine disposition following oral or parenteral administration in calves. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1986;50(3):342-6.
20. Mechor GD, Jim GK, Janzen ED, TEST T. Comparison of penicillin, oxytetracycline, and trimethoprim-sulfadoxine in the treatment of acute undifferentiated bovine respiratory disease. *Can Vet J*. 1988;29(5):438-43.
21. Nouws JF, Vree TB, Degen M, Mevius D. Pharmacokinetics of sulphamethoxazole in calves and cows. *Veterinary Quarterly*. 1991;13(1):10-5.
22. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL. The effect of age and diet on sulfadiazine/trimethoprim disposition following oral and subcutaneous administration to calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1987;10(4):331-45.
23. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL, Schwartzman RV. Pharmacokinetics of trimethoprim/sulfadiazine in neonatal calves: Influence of synovitis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1986;9(4):446-54.
24. Shoaf SE, Schwark WS, Guard CL. Pharmacokinetics of sulfadiazine/trimethoprim in neonatal male calves: Effect of age and penetration into cerebrospinal fluid. *American Journal of Veterinary Research*. 1989;50(3):396-403.
25. Upson DW. *Handbook of clinical veterinary pharmacology*. Manhattan: Dan Upson Enterprises; 1988.
26. Constable PD, Pyörälä S, Smith GW. Guidelines for Antimicrobial Use in Cattle. In: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H, editors. *Guide to antimicrobial use in animals*: Blackwell Publishing Ltd; 2008.

27. House JK, Izzo MM, Page SW, Browning GF, Norris JM. Antimicrobial prescribing guidelines for dairy cattle. *Aust Vet J.* 2024;102(4):143-86.
28. Bateman KG, Martin SW, Shewen PE, Menzies PI. An evaluation of antimicrobial therapy for undifferentiated bovine respiratory disease. *Canadian Veterinary Journal.* 1990;31(10):689-96.
29. Bengtsson B, Franklin A, Luthman J, Jacobsson SO. Concentrations of sulphadimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 1989;12(1):37-45.
30. Gunn A, editor Rational use of antimicrobial therapy in cattle. Proceedings of the Australian Veterinary Association (AVA) Annual Conferences. AVA Annual Conference, Cattle Stream; 2008.
31. Hjerpe CA. The bovine respiratory disease complex. In: Howard JL, editor. *Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice 2.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1986. p. 670-81.
32. Howard JL. *Current Veterinary Therapy 2: Food Animal Practice.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1986.
33. Welling V, Lundeheim N, Bengtsson B. A Pilot Study in Sweden on Efficacy of Benzylpenicillin, Oxytetracycline, and Florfenicol in Treatment of Acute Undifferentiated Respiratory Disease in Calves. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(11).
34. Mechor GD, Jim GK, Janzen ED. Comparison of penicillin, oxytetracycline, and trimethoprim-sulfadoxine in the treatment of acute undifferentiated bovine respiratory disease. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne.* 1988;29(5).
35. Luthman J, Jacobsson SO. Distribution of penicillin G in serum and tissue cage fluid in cattle. *Acta veterinaria Scandinavica.* 1986;27(3).
36. Dubreuil P, Daigneault J, Couture Y, Guay P, Landry D. Penicillin concentrations in serum, milk, and urine following intramuscular and subcutaneous administration of increasing doses of procaine penicillin G in lactating dairy cows. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire.* 2001;65(3).
37. Lees P, Pelligand L, Illambas J, Potter T, Lacroix M, Rycroft A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modelling of amoxicillin for the calf pathogens *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* 2015;38(5).
38. Moustaghfir M, Espana B, Hauray K, Charretier R, Hammed A, Louzier V, et al. Pharmacokinetics Study and Modelling of Amoxicillin After Intramuscular Administration in Veal Calves Suffering From Omphalitis. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics.* 2026;49(1).
39. Nouws JF, Guelen P, Mevius D, Driessens F. Age difference in pharmacokinetics of an amoxycillin trihydrate-15% formulation administered intramuscularly to ruminants. *The veterinary quarterly.* 1986;8(4).

40. Abo El Sooud K. Comparative disposition kinetics and plasma protein binding of gentamicin sulphate in three juvenile animal species. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003;50(4):196-200.
41. Burrows GE, Barto PB, Martin B. Comparative pharmacokinetics of gentamicin, neomycin and oxytetracycline in newborn calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 1987;10(1):54-63.
42. Clarke CR, Short CR, Hsu RC, Baggot JD. Pharmacokinetics of gentamicin in the calf: Developmental changes. *American Journal of Veterinary Research.* 1985;46(12):2461-6.
43. Garg SK, Garg BD. Disposition kinetics of gentamicin following repeated parenteral administration in buffalo calves (*bubalus bubalis*). *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux.* 1992;45(3-4):315-7.
44. Garg SK, Verma SP, Garg BD. Disposition kinetics of gentamicin in buffalo calves (*bubalus bubalis*) following single intravenous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 1991;14(3):335-40.
45. Garg SK, Verma SP, Garg BD. Pharmacokinetics and urinary excretion of gentamicin in *bubalus bubalis* calves following intramuscular administration. *Research in Veterinary Science.* 1991;50(1):102-5.
46. Haddad NS, Ravis WR, Pedersoli WM, Carson RL. Pharmacokinetics and tissue residues of gentamicin in lactating cows after multiple intramuscular doses are administered. *American Journal of Veterinary Research.* 1987;48(1):21-7.
47. Haddad NS, Ravis WR, Pedersoli WM, Carson RL. Pharmacokinetics of single doses of gentamicin given by intravenous and intramuscular routes to lactating cows. *American Journal of Veterinary Research.* 1986;47(4):808-13.
48. Nouri M, Hajikolaee MR, Constable PD, Omid A. Effect of erythromycin and gentamicin on abomasal emptying rate in suckling calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2008;22(1):196-201.
49. 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. *American Journal of Veterinary Research.* 1995;56(5):613-8.
50. Magdesian KG, Hogan PM, Cohen ND, Brumbaugh GW, Bernard WV. Pharmacokinetics of a high dose of gentamicin administered intravenously or intramuscularly to horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 1998;213(7):1007-11.
51. Swan GE, Guthrie AJ, Mulders MS, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of gentamicin administered intravenously and intramuscularly in adult conditioned thoroughbred mares. *Journal of the South African Veterinary Association.* 1995;66(3):151-6.
52. Durham AE. An evaluation of serum gentamicin concentrations and bacterial susceptibility to gentamicin in equine practice. *Journal of veterinary internal medicine.* 2018;32(3).

53. Burton AJ, Giguere S, Warner L, Alhamhoom Y, Arnold RD. Effect of age on the pharmacokinetics of a single daily dose of gentamicin sulfate in healthy foals. *Equine Veterinary Journal*. 2013;45(4):507-11.
54. Winter EA, Pelligand L, Toutain PL, Lees P, Milanova A, Gehring. Determination of pharmacokinetic-pharmacodynamic cutoff values of oxytetracycline in calves and adult cattle using population pharmacokinetic modeling. *Frontiers in microbiology*. 2024;15.
55. Hekman P, Schefferlie J, Gehring. Modelling Shows the Negative Impact of Age Dependent Pharmacokinetics on the Efficacy of Oxytetracycline in Young Steers. *Frontiers in veterinary science*. 2022;8.

CONSULTATIERONDE