



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

ADVIES

**Monitoring en gebruik van antibiotica,
waaronder de kritisch belangrijke
antibiotica bij paarden**

**Stand van zaken en aanbevelingen
voor de toekomst**

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

AMCRA is het federaal kenniscentrum voor alles wat te maken heeft met antibioticagebruik en -resistentie bij dieren. De missie van AMCRA luidt om alle gegevens in verband met het gebruik van en resistentie tegen antimicrobiële middelen bij dieren in België te verzamelen en te analyseren. Op basis hiervan willen we op een neutrale en objectieve manier communiceren, sensibiliseren en adviseren, met als doel het vrijwaren van de volksgezondheid, diergezondheid en dierenwelzijn alsook het bereiken van een duurzaam antibioticabeleid in België. AMCRA is operationeel sinds 2 januari 2012 en formuleert o.a. adviezen met als doelstelling te komen tot een rationele reductie van het gebruik van antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde in België.

Dit document werd goedgekeurd tijdens de Raad Van Bestuur op 27/02/2020.

SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN

Een dierenarts moet kunnen beschikken over geneesmiddelen, inclusief antibiotica, om een ziek dier te kunnen behandelen en om zo te kunnen streven naar een optimale diergezondheid en dierenwelzijn. In België zijn er momenteel slechts vier antibacteriële actieve substanties vergund en commercieel beschikbaar voor gebruik bij niet-voedselproducerende paarden (voor systemische toepassing: ampicilline, gentamicine, trimethoprim in combinatie met sulfadoxine of sulfadiazine en voor lokale toepassing: tiamfenicol) en drie voor gebruik bij voedselproducerende paarden (voor systemische toepassing: ampicilline, trimethoprim in combinatie met sulfadoxine of sulfadiazine en voor lokale toepassing: tiamfenicol). De toepassing van het cascadesysteem geeft de dierenarts weliswaar toegang tot antibiotica vergund voor andere diersoorten in België of vergund voor paarden in andere Europese landen. Zo kan de dierenarts alsnog beschikken over een ruimer assortiment, waaronder ook de kritisch belangrijke fluoroquinolones en 3^{de} en 4^{de} generatie cefalosporines. Het KB van 21 juli 2016 voorziet momenteel de voorwaarden voor het gebruik van deze kritisch belangrijke 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones – en uitzonderingen hierop – bij voedselproducerende dieren, uitgezonderd het paard (Artikelen 66, 67, 68 en 69). Wettelijke bepalingen over het gebruik van bepaalde antibiotica mogen noch de gezondheid, noch het welzijn van dieren schaden. In dit advies worden aanbevelingen geformuleerd, die bij een uitbreiding van het KB van 21 juli 2016 naar paarden, de gezondheid en het welzijn van deze dieren moeten garanderen. Hierbij wordt de aandacht gevestigd op de bijzondere situatie van antibioticumgebruik bij het paard. Er kunnen slechts een zestal niet-kritisch belangrijke antibiotica, behorend tot 4 verschillende klassen, systemisch worden toegediend aan volwassen paarden. Dit heeft te maken met het feit dat paarden zeer gevoelig zijn voor de ontwikkeling van een levensbedreigende dysbacteriose. Daarenboven zijn paarden gevoelig aan reacties bij het inspuiten en toedienen van antibiotica. Dit gaat van uitgebreide lokale weefselzwellingen en katheterreacties tot hyperacute sterfte door accidentele intravasale injectie bij het herhaaldelijk intramusculair toedienen van suspensies. **Het advies beveelt aan om de regelgeving met betrekking tot het gebruik van kritisch belangrijke antibiotica, zoals beschreven in het KB van 21 juli 2016 uit te breiden naar paarden (voedselproducerend en niet voedselproducerend), op voorwaarde dat onderstaande uitzonderingen op de gebruiksvoorwaarden bij paarden mogelijk zijn:**

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

- a. Er is sprake van een **levensbedreigende toestand** of **risico op blijvende ongeschiktheid** en er is nog geen antibiogram voorhanden (‘hoogdringendheid’);
- b. Er is geen antibiogram voorhanden door **onmogelijke staalname, isolatie of gevoeligheidstest**;
- c. Er zijn cultuurresultaten en antibiogram, doch het antibiogram reveleert **niet-kritische alternatieven** die ***in vivo* niet effectief** zijn of bleken **en/of niet veilig** zijn omwille van de aard van de substantie, de posologie, de toedieningswijze of –vorm.

De paardendierenarts kan dus enkel conform de bepalingen van het artikel 66 van het KB van 21 juli 2016 handelen, wanneer er *sluitende* resultaten van de onderzoeken van het laboratorium en de antibioticagevoeligheidstesten voorhanden zijn.

Verder beveelt het advies aan om:

- **niet-kritisch belangrijke antibiotica, die veilig zijn voor het systemisch gebruik bij paard met betrekking tot dysbacteriose en die veilig zijn ondanks het herhaaldelijk inspuiten, te vergunnen en commercialiseren voor gebruik bij paarden in België.** Het gaat meer in het bijzonder over **amoxicilline, procaïne benzylpenicilline (suspensie) en tetracycline** voor veilig gebruik in termen van dysbacteriose en over **procaïne benzylpenicilline (kristallijn)** voor veilig gebruik in termen van herhaaldelijk inspuiten.
- Ook zou het mogelijk moeten zijn om een **niet-kritisch belangrijk antibioticum**, dat niet vergund is voor gebruik bij paarden in België, **via de cascaderegelgeving prioritair te kunnen toepassen** aan een vergund kritisch belangrijk antibioticum. In deze context stelt dit advies ook voor om:
 - een **Europese databank** beschikbaar te stellen waarin alle vergunde en gecommmercialiseerde producten met vermelding van actieve substantie, doeldiersoort(en), indicatie, toedieningsweg, wachttijden, ... opgenomen zijn. Dierenartsen kunnen dan nagaan voor welke antibacteriële actieve substanties een vergund en gecommmercialiseerd product op de markt is in andere EU-lidstaten. Zo kunnen dierenartsen makkelijker **nagaan welke niet-kritisch belangrijke antibiotica beschikbaar zijn** in de buurlanden en deze aanwenden via de cascaderegelgeving.

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

- een **monitoring van gebruik** van kritisch belangrijke en andere antibiotica bij paarden in België, al dan niet via de cascaderegelgeving, te voorzien. Dit laat toe om beter in te schatten welke antibiotica, hoeveel en hoe vaak voorgeschreven/verschraft worden. Bovendien kan dit een indicatie geven voor welke substanties geregeld beroep wordt gedaan via de cascaderegelgeving.

INHOUDSTAFEL

Samenvatting en aanbevelingen	3
Inhoudstafel.....	6
Inleiding	7
Beschikbaarheid en gebruik van antibiotica bij paarden	8
Paarden bestemd voor de voedselketen of niet	8
Risico’s van systemisch antibioticagebruik bij paarden	9
Beschikbaarheid op de Belgische markt.....	10
Beschikbaarheid in twee andere EU-landen, Nederland en Frankrijk	14
Lijst van stoffen essentieel voor de behandeling van paardachtigen	21
Gebruik van antibiotica in het licht van de cascaderegelgeving	22
Registratie geneesmiddelengebruik en in het bijzonder van gebruik via de cascaderegelgeving.....	23
AMCRA richtlijnen over het verantwoord gebruik van antibiotica bij paarden in België	23
Voorwaarden voor gebruik van 3 ^{de} /4 ^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones volgens het KB van 21 juli 2016.....	24
Aanbevelingen bij de uitbreiding van een ‘aan voorwaarden verbonden gebruik van 3 ^{de} /4 ^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones’ naar paarden	26
Beschikbaarheid verhogen van alternatieven voor kritisch belangrijke antibiotica	28
Toepassing van de cascaderegelgeving.....	29
Europese databank.....	29
Datacollectie antibioticumgebruik bij paarden	29
Conclusies.....	30
Referenties	32
Werkgroep.....	33

INLEIDING

Antibiotica zijn natuurlijke of semi-synthetische stoffen met bacterieremmende of -dodende eigenschappen. Daarom worden ze, sinds hun ontdekking door Alexander Fleming in 1928, bij mens en dier gebruikt om bacteriële infecties te bestrijden. Het gebruik van antibiotica leidt echter tot een toename in het voorkomen van antibioticaresistente bacteriën, met therapiefalen bij dier en mens als gevolg (Chantziaras, 2014; JIACRA, 2017). Concreet betekent dit een verhoogd gevaar voor de gezondheid en het welzijn van dier en mens (WHO, 2015). Op wereldwijd niveau worden inspanningen geleverd om het gebruik van antibiotica te verminderen, en zo hun gebruik in de toekomst te vrijwaren (Stärk, 2013; Speksnijder en Wagenaar, 2018). De Europese Commissie dringt er sterk op aan dat EU-lidstaten een nationaal actieplan tegen AMR ontwikkelen (Europese Commissie, 2018). Ook in België werd een antibioticabeleid uitgestippeld voor de diergeneeskunde door AMCRA in 2014 (Visie 2020), dat werd bestendigd in 2016 door de ondertekening van een antibioticaconvenant door de betrokken overheden en stakeholders¹.

Door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) werden in 2005 criteria opgesteld om antibiotica te rangschikken volgens hun belang voor gebruik bij mensen (‘critically important’, ‘highly important’ of ‘important’) en dit om te verzekeren dat de kritisch belangrijke antibiotica met de grootste voorzichtigheid gebruikt worden bij mens en dier. Sinds 2005 werden verschillende versies van deze lijst gepubliceerd gebaseerd op recente ontwikkelingen. Analoog als voor de humane geneeskunde werd ook voor de diergeneeskunde een lijst ontwikkeld door de Wereldgezondheidsorganisatie voor dieren (OIE), met als doelstelling de doeltreffendheid en beschikbaarheid van antibiotica voor gebruik bij dieren, te verzekeren, voor ziekten waar weinig of geen alternatieven beschikbaar zijn (OIE, 2007).

AMCRA baseerde zich in 2012 op de rangschikkingen van de WHO en de OIE om kleurcodes (geel-oranje-rood) toe te kennen aan antibacteriële substanties vergund voor gebruik bij dieren in België. Eenzelfde kleurcode wordt toegepast voor een actieve substantie, ongeacht de diersoort. De toekenning van deze kleurcodes is

¹ Convenant tussen de Federale Overheid en alle betrokken sectorpartners betreffende de vermindering van het gebruik van antibiotica in de dierlijke sector.

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

dus gebaseerd op het belang van deze moleculen voor de dier- en volksgezondheid. De kleurcodes beschrijven de voorwaarden voor het gebruik van de antibacteriële substantie (bacteriële diagnostiek en gevoeligheidstest). Derde en 4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones hebben de kleurcode rood. Dit impliceert dat deze substanties pas gebruikt kunnen worden als uit de antibioticagevoeligheidstest blijkt dat geen enkel ander getest antibioticum *in vitro* nog werkzaamheid vertoont tegen het oorzakelijk pathogeen agens. In 2014 werden door AMCRA richtlijnen geformuleerd voor de dierenarts om verantwoord met antibiotica om te springen bij paarden. Naar analogie met andere diersoorten werden de ‘rode antibiotica’ systematisch als 3^{de} en dus laatste keuzemiddelen gerangschikt. Deze richtlijnen zijn beschikbaar via www.e-formularium.be.

In 2016 werden de voorwaarden voor het gebruik van 3^{de} en 4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones in een Koninklijk Besluit gegoten (Artikelen 66, 67, 68 en 69 van het KB van 21/07/2016). Dit KB is momenteel enkel van toepassing bij voedselproducerende dieren en paarden bestemd voor de voedselketen vormen hier een uitzondering op. In het kader van een mogelijke uitbreiding van het KB van 21/07/2016 naar alle dieren, en dus ook bij paarden, worden in dit advies aanbevelingen gemaakt die rekening houden met de specifieke context van het paard in termen van beschikbaarheden van antibiotica in België, diergezondheid en dierenwelzijn.

BESCHIKBAARHEID EN GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ PAARDEN

PAARDEN BESTEMD VOOR DE VOEDSELKETEN OF NIET

Bij een paardachtige moet voor elke behandeling nagekeken worden of het al dan niet om een voedselproducerend dier gaat². Paarden die worden aangeboden in het slachthuis voor consumptie moeten

² De controle van het statuut ‘voedselproducerend of niet’ kan gebeuren via de identificatiechip, ofwel het corresponderend paspoort ofwel moet het statuut worden nagegaan in de databank van de Belgische Confederatie van het Paard (BCP). Indien het paspoort niet beschikbaar is, zijn de regels vastgelegd in artikel 47 van het koninklijk besluit van 16.02.2016 betreffende de identificatie en de encoding van de paardachtigen in een centrale gegevensbank. Elk paard wordt bij zijn geboorte beschouwd als een voedselproducerend dier. Een veulen dat nog niet beschikt over een identificatiedocument wordt dus beschouwd als voedselproducerend dier.

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

het statuut van ‘voedselproducerend’ dragen. Dit impliceert dat aan deze paarden enkel geneesmiddelen mogen worden toegediend die vergund zijn voor voedselproducerende paarden.

RISICO'S VAN SYSTEMISCH ANTIBIOTICAGEBRUIK BIJ PAARDEN

Een van de belangrijkste beperkingen waar de paardendierenarts tegenaan loopt bij de behandeling van infecties, betreft het beperkt aantal antibiotica dewelke systemisch aan volwassen paarden veilig kunnen worden toegediend. Dit heeft te maken met het feit dat paarden zeer gevoelig zijn aan antibiotica met betrekking tot het ontwikkelen van levensbedreigende dysbacteriose. In de diergeneeskunde gebruikte actieve substanties veilig voor systemisch gebruik bij paarden zijn:

1. Penicilline (enkel parenteraal)
2. Ampicilline / amoxicilline (enkel parenteraal)
3. Ceftiofur (enkel parenteraal)
4. Cefquinome (enkel parenteraal)
5. Gentamicine (enkel parenteraal)
6. Tetracycline (enkel parenteraal)
7. (Doxycycline oraal; blijft gevaarlijk i.v.m. colitis vanwaar tussen haakjes)
8. Gepotentieerde sulfonamiden (parenteraal en oraal)
9. Enrofloxacin (parenteraal en oraal)
10. Marbofloxacin (parenteraal en oraal)

Aldus zijn er voor de behandeling van infecties bij volwassen paarden slechts een zestal niet-kritisch belangrijke antibiotica, behorend tot 4 verschillende klassen veilig te gebruiken voor systemische toepassing.

Daarenboven zijn paarden gevoelig aan reacties bij het inspuiten en toedienen van antibiotica. Dit gaat van uitgebreide lokale weefselzwellingen en katheterreacties tot hyperacute sterfte door accidentele intravasale injectie bij het herhaaldelijk intramusculair toedienen van suspensies.

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

BESCHIKBAARHEID OP DE BELGISCHE MARKT

In onderstaande tabel worden de in België vergunde producten met antibacteriële actieve substanties weergegeven voor gebruik bij paarden (Tabel 1). Er wordt een onderscheid gemaakt tussen vergunde gecommmercialiseerde en vergunde niet-gecommercialiseerde producten. Deze laatste hebben wel een vergunning voor gebruik bij paarden in België, maar zijn niet gecommmercialiseerd en dus niet beschikbaar voor gebruik door de dierenarts. Deze informatie werd bekomen door de raadpleging van de geneesmiddelenbank van het FAGG over vergunde en gecommmercialiseerde producten en de databank over de tijdelijke onbeschikbaarheid van geneesmiddelen voor gebruik bij dieren (<https://geneesmiddelenbank.fagg-afmps.be/#/query/veterinary/>; raadpleging december 2019). Bij elke actieve substantie wordt de AMCRA kleurcode vermeld.

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Tabel 1. In België vergunde en gecommmercialiseerde producten voor gebruik bij (niet)-voedselproducerende paarden, die één of meerdere antibacteriële substanties bevatten. Voor elke actieve substantie (alfabetisch gerangschikt) wordt de AMCRA kleurcode vermeld.

Actieve substantie en AMCRA kleurcode	Vergunde producten	Status gecommmercialiseerd	Toedienings-weg	Indicatie	(Niet-) voedselproducerend
Ampicilline Oranje	Ampi-Dry	Ja	Intraveneus	Behandeling van infectieziektes te wijten aan kiemen die gevoelig zijn aan ampicilline, en in de mate dat het antibioticum doordringt op de plaats van de infectie, in doeltreffende concentraties en binnen de perken van de farmacokinetische eigenschappen	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Cefquinome Rood	Cobactan® 4.5%	Nee	Intraveneus of intramusculair	Paard: ademhalingsstoornissen veroorzaakt door <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> . Veulen: ernstige bacteriële infecties met een hoog risico op septicemie, waarbij <i>Escherichia coli</i> betrokken is.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Gentamicine Oranje	Emdogent 100 mg/ml	Ja	Intraveneus	Voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe Gram-negatieve bacteriën	Niet-voedselproducerend

				die gevoelig zijn voor gentamicine
	Genta-Equine	Ja	Intraveneus	Voor de behandeling van infecties van de onderste luchtwegen bij paarden veroorzaakt door aerobe Gram-negatieve bacteriën die gevoelig zijn voor gentamicine
Thiamfenicol Geel	Taf Spray 28,5 mg/g, Huidspray, Oplossing	Ja	Voor cutaan gebruik	Behandeling van oppervlakkige wondinfecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor thiamfenicol.
Trimethoprim/sulfadoxine Geel	Borgal® 24%	Ja	Intraveneus	Behandeling van - primaire bacteriële infecties - secundaire infecties gedurende virusaandoeningen veroorzaakt door Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, gevoelig voor de combinatie trimethoprim/sulfadoxine en rekening houdend met het vermogen van beide actieve bestanddelen, op basis van hun farmacokinetische eigenschappen, de plaats
				Niet-voedselproducerend
				Voedsel- en niet-voedselproducerend
				Voedsel- en niet-voedselproducerend

				van de infectie in werkzame concentraties te bereiken.	
Trimethoprim/sulfadiazine Geel	Equibactin vet.	Ja	Orale pasta	Behandeling van - infecties veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor de combinatie van trimethoprim/sulfadiazine, meer bepaald: Luchtweginfecties geassocieerd met <i>Streptococcus spp.</i> en <i>Staphylococcus aureus</i> ; Gastro-intestinale infecties geassocieerd met <i>E. coli</i> ; Urogenitale infecties geassocieerd met beta-hemolytische streptococci; Wondinfecties en open of gedraineerde abscessen geassocieerd met <i>Streptococcus spp.</i> en <i>Staphylococcus aureus</i>	Voedsel- en niet-voedselproducerend

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van (kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Er zijn voor het gebruik bij (niet-)voedselproducerende paarden respectievelijk vier en drie actieve substanties waarvoor een vergund en tevens gecommmercialiseerd product bestaat in België (7 producten in totaal). Voor cefquinome is er één product vergund (Cobactan® 4.5%), maar momenteel niet gecommmercialiseerd. Het product met als actieve substantie thiamfenicol kan uitsluitend voor topicaal gebruik aangewend worden. Systemisch gebruik ervan is contra-geïndiceerd bij paardachtigen.

BESCHIKBAARHEID IN TWEE ANDERE EU-LANDEN, NEDERLAND EN FRANKRIJK

Onderstaand wordt een overzicht gegeven van de actieve substanties en producten vergund voor gebruik bij paarden in Nederland (Tabel 2) en Frankrijk (Tabel 3).

Tabel 2. In Nederland vergunde producten voor gebruik bij (niet-)voedselproducerende paarden, die één of meerdere antibacteriële substanties bevatten

Actieve substantie en AMCRA kleurcode	Vergunde producten	Toedieningsweg	Indicatie	(Niet-)voedselproducerend
Ampicilline	Ampi-Dry	Intraveneus intramusculair	of Bij luchtweginfecties, infecties van het maag-darmkanaal, urogenitale infecties, huidinfecties, secundaire bacteriële infecties bij virale aandoeningen, mastitis, (poly-)arthritis, septicaemie, omphalitis en meningitis veroorzaakt door een onbekende verwekker. Het middel kan tevens gebruikt worden als prophylaxe bij operaties.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Benzylpenicilline, procaïne	Procapen	Intramusculair	Bacteriële infecties in het algemeen (septikemie); Infecties van de/het - ademhalingsstelsel - urinewegen en genitaliën - huid en poten/klauwen – gewrichten	Voedsel- en niet-voedselproducerend

Chloortetracyclinehydrochloride	Aureomycin 10 mg/g oogzalf	Voor toediening in het oog	Behandeling van infectieuze keratitis, conjunctivitis en blepharitis veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Alcaligenes</i> spp. en <i>Moraxella</i> bovis.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
	Ophthocycline 10 mg/g oogzalf	Voor toediening in het oog	Behandeling van keratitis, conjunctivitis en blefaritis veroorzaakt door <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp. en/of <i>Pseudomonas</i> spp. gevoelig voor chloortetracycline.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Cloxacilline-benzathine	Opticlox eye ointment	Voor toediening in het oog	(kerato)conjunctivitis veroorzaakt door Gram-positieve bacteriën	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Thiamfenicol	Taf Spray 28,5 mg/g, Huidspray, Oplossing	Voor cutaan gebruik	Behandeling van oppervlakkige wondinfecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor thiamfenicol.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Trimethoprim/Sulfadoxine	Borgal	Intraveneus of intramusculair	Respiratoire infecties veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. of <i>Staphylococcus</i> spp.; maag- en darminfecties veroorzaakt door <i>Escherichia coli</i> of <i>Salmonella</i> spp.; peritonitis veroorzaakt door <i>E. coli</i> ; urogenitale infecties veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. of <i>E. coli</i> ; huidinfecties veroorzaakt door <i>Staphylococcus</i> spp.; wondinfecties veroorzaakt door <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., Grampositieve of Gram-negatieve bacteriën; arthritis veroorzaakt door <i>E. coli</i> of <i>Salmonella</i> spp.	Voedsel- en niet-voedselproducerend

				gegeneraliseerde infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i> sepsis, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella</i> spp. of <i>Salmonella</i> spp.			
	Equibactin Vet.	Oraal		Behandeling van infecties bij paarden veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor de combinatie van trimethoprim en sulfadiazine, met name: Luchtweginfecties veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en <i>Staphylococcus aureus</i> ; Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i> ; Urogenitale infecties veroorzaakt door beta-hemolytische streptococci; Wondinfecties en open of gedraineerde abscessen veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en <i>Staphylococcus aureus</i> .	Voedsel- en niet-voedselproducerend		
Trimethoprim/Sulfadiazine	Sulfatrim Doser mg/g Paste horses	Oral 400 Oral for	Oraal	Respiratoire infecties veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en/of <i>Staphylococcus aureus</i> ; Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i> ; Urogenitale infecties veroorzaakt door beta-hemolytische streptokokken; Wondinfecties en abscessen veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en/of <i>Staphylococcus aureus</i> .	Voedsel- en niet-voedselproducerend		
	Sultrisan pasta	Orale	Oraal	Respiratoire infecties veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en/of <i>Staphylococcus aureus</i> ; Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i> ; Urogenitale infecties veroorzaakt door beta-hemolytische streptokokken; Wondinfecties en abscessen veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en/of <i>Staphylococcus aureus</i> .	Voedsel- en niet-voedselproducerend		

AMCRA-advies "Monitoring en gebruik van (kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst".

Tribrissen Oral Paste	Respiratoire infecties veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> ; gastro-intestinale infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i> ; urogenitale infecties veroorzaakt door bèta-hemolytische streptokokken; wondinfecties en abscessen door <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i> .	Voedsel- en niet-voedselproducerend
--------------------------	--	-------------------------------------

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van (kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Tabel 3. In Frankrijk vergunde producten voor gebruik bij (niet)-voedselproducerende paarden, die één of meerdere antibacteriële substanties bevatten

Actieve substantie en AMCRA kleurcode	Vergunde producten	Toedieningsweg	Indicatie	(Niet-)voedselproducerend
Ampicilline + Colistine	Ampicoline Ampidexalone Multibio Sodibio	Via injectie	Behandeling van septicemie, infecties van het spijsverteringsstelsel, het ademhalingsstelsel en het urogenitaalstelsel veroorzaakt door kiemen gevoelig voor ampicilline en colistine.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Benzylpenicilline, procaïne	Depocilline Duplocilline	Via injectie	Behandeling van veralgemeende infecties bij het jonge en volwassen dier, behandeling van pneumonieën en pleuropneumonieën, van post-partum infecties, geïnfecteerde wonden (zoals interdigitale panaritium infecties), abcessen (zoals navelinfectie met uitbreiding naar omphalitis) en post-operatieve infecties veroorzaakt door kiemen gevoelig aan penicilline.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Ceftiofur	Excenel 1G Excenel 2G	Via injectie	Curatieve behandeling van respiratoire infecties veroorzaakt door <i>Streptococcus equi</i> spp. <i>zooepidemicus</i> .	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Chloortetracyclinehydrochloride	Ophtocycline	Voor toediening in het oog	Behandeling van keratitis, conjunctivitis en blefaritis veroorzaakt door <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp.et/ou <i>Pseudomonas</i> spp. gevoelig aan chloortetracycline.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Colistimethaat + benzylpenicilline	Belcopeni 5	Via injectie	Behandeling van veralgemeende infecties bij het jonge en volwassen dier, behandeling van pneumonieën en pleuropneumonieën, van post-partum infecties, geïnfecteerde wonden (zoals interdigitale panaritium infecties), abcessen (zoals navelinfectie met uitbreiding naar omphalitis) en post-	Voedsel- en niet-voedselproducerend

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van (kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

			operatieve infecties veroorzaakt door kiemen gevoelig aan penicilline en colistine.	
Colistine	Virgocilline	Via injectie	Behandeling van septicemie (zoals infecties aan het spijsverteringsstelsel met risico op septicemie, urineweg- en uierinfecties) te wijten aan Gram-negatieve bacteriën gevoelig aan colistine.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Neomycine	Predniderm	Topicaal	Behandeling van huidaandoeningen te wijten aan kiemen gevoelig aan neomycine.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Oxytetracycline	Acti Tetra I Oxytetra 5 coophavet Oxytetracycline 10% Oxytetracycline 5% Terramycine Veto-Oxy 5%	Via injectie	Behandeling van septicemieën, respiratoire, spijsverterings- en urogenitale infecties en panaritium te wijten aan kiemen gevoelig aan oxytetracycline.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
	Oxytetrin P Duphacycline spray	Huidspray	Lokale behandeling van huidaandoeningen te wijten aan kiemen gevoelig aan oxytetracycline.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Spectinomycine	Spectam	Via injectie	Behandeling van infecties van de luchtwegen en het spijsverteringsstelsel te wijten aan <i>Mycoplasma</i> , <i>Pasteurella</i> en colibacillen gevoelig aan spectinomycine.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Sulfadimethoxine	Sulfalon	Via injectie	Behandeling van infecties van de luchtwegen en het spijsverteringsstelsel te wijten aan kiemen gevoelig aan sulfadimethoxine.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Sulfaguanidine Sulfadimidine	Sulfalutyl	Oraal	Behandeling van infecties van de luchtwegen en het spijsverteringsstelsel te	Voedsel- en niet-voedselproducerend

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van (kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

			wijten aan kiemen gevoelig aan sulfaguanidine en sulfadimidine.	
Sulfanilamide Chlortétracycline	Orospray	Huidspray	Behandeling van huidaandoeningen te wijten aan kiemen gevoelig aan chloortetracycline en sulfanilamide.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Tetracycline	Tetracycline 50	Oraal	Behandeling van septicemieën, infecties van de luchtwegen en het spijsverteringsstelsel te wijten aan kiemen gevoelig aan tetracycline.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Thiamphenicol	Taf spray	Huidspray	Behandeling van oppervlakkige huidaandoeningen te wijten aan kiemen gevoelig aan thiamphenicol.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Trimethoprim/ Sulfadimethoxine	Sulfacycline	Via injectie	Aandoeningen te wijten aan kiemen gevoelig aan sulfadimethoxine en aan trimethoprim. Behandeling van infecties van de luchtwegen, spijsverteringsstelsel en urinewegen.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
Trimethoprim Sulfadoxine	Borgal 24%	Via injectie	Behandeling van infecties van de luchtwegen, spijsverteringsstelsel en urinewegen te wijten aan kiemen gevoelig aan sulfadoxine en aan trimethoprim.	Voedsel- en niet-voedselproducerend
	Duoprim			
	Equibactin vet	Oraal	Behandeling van infecties veroorzaakt door kiemen gevoelig aan de combinatie trimethoprim en sulfadiazine, in het bijzonder: infecties van de luchtwegen veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. En <i>Staphylococcus aureus</i> ; gastrointestinale infecties veroorzaakt door <i>E. coli</i> ; urogenitale infecties veroorzaakt door beta-hemolytische streptococci ; infecties van wonden en open of gedraineerde abscessen, veroorzaakt door <i>Streptococcus</i> spp. en <i>Staphylococcus aureus</i> .	

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Uit bovenstaande tabellen blijkt dat dierenartsen in twee buurlanden, t.t.z. Nederland en Frankrijk, over een grotere keuze beschikken in antibacteriële actieve substanties, inclusief het kritisch belangrijke 3^{de} generatie ceftiofur, en dat er een grotere keuze is in vergunde producten voor gebruik bij paarden.

LIJST VAN STOFFEN ESSENTIEEL VOOR DE BEHANDELING VAN PAARDACHTIGEN

Door de Europese Commissie werd een lijst van stoffen opgesteld, die essentieel zijn voor de behandeling van paardachtigen (Verordening Nr. 1950/2006). Deze lijst bevat antibacteriële substanties met specifieke vermelding van de indicatie, rechtvaardiging en toelichting van gebruik (Tabel 4).

De antimicrobiële stoffen mogen uitsluitend voor de vermelde indicaties worden gebruikt bij paardachtigen.

Tabel 4. Lijst van antimicrobiële stoffen essentieel voor de behandeling van paardachtigen op basis van de Verordening Nr. 1950/2006.

<i>Klebsiella</i> ssp.-infecties	Ticarcilline	Doel: Behandeling van <i>Klebsiella</i> ssp.-infecties. Alternatieven: Niet bekend. Specifieke voordelen: Specifiek antibioticum voor <i>Klebsiella</i> spp.-infecties.
<i>Rhodococcus equi</i>-infecties	Azithromycine	Doel: Behandeling van <i>Rhodococcus equi</i> -infecties. Alternatieven: Erythromycine / clarithromycine. Specifieke voordelen: Standaardbehandeling in combinatie met rifampicine, beter verdragen door veulens dan erythromycine.
	Rifampicine	Doel: Behandeling van <i>Rhodococcus equi</i> -infecties. Alternatieven: Niet bekend. Specifieke voordelen: Behandeling van <i>Rhodococcus equi</i> in combinatie met clarithromycine, erythromycine of azithromycine. Middel bij uitstek.
Septische artritis	Amikacine	Doel: Behandeling van septische artritis en septicaemie. Alternatieven: Gentamicine. Specifieke voordelen: Beter verdragen door veulens dan gentamicine en hogere <i>in vitro</i> sensitiviteit dan andere aminoglycosiden volgens de meest recente publicaties (Theelen et. al. 2013; Russel et al., 2008).

GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA IN HET LICHT VAN DE CASCADEREGELGEVING

Indien er in België geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en/of de indicatie dan maakt het K.B. van 14 december 2006 het mogelijk dat een voorschrijvende dierenarts in uitzonderlijke omstandigheden, met name teneinde deze dieren onaanvaardbaar lijden te besparen, onder zijn/haar persoonlijke verantwoordelijkheid gebruik kan maken van de cascade (artikelen 230 en 231). De voorschrijvende dierenarts gaat na of er in België een geschikt vergund diergeneesmiddel is voor een andere diersoort of voor een andere indicatie in dezelfde diersoort. Is een dergelijk middel niet beschikbaar dan kan worden uitgeweken naar een geregistreerd product in een andere EU-lidstaat of naar een geregistreerd humaan product. Rekening houdend met het beperkt aantal vergunde en gecommmercialiseerde producten met antibacteriële actieve substanties voor paarden in België, moet een dierenarts mogelijks vaak werken binnen het cascadesysteem wanneer hij antibiotica wil gebruiken bij het paard. Wat betreft het gebruik van 3^{de} en 4^{de} generatie cefalosporines is er in België momenteel één product vergund voor gebruik bij (niet-)voedselproducerende paarden, dat een 4^{de} generatie cefalosporine bevat (Cobactan® 4.5%). Dit middel is echter niet gecommmercialiseerd en dus niet beschikbaar voor gebruik. Er zijn in België geen fluoroquinolones vergund voor paarden. Het voorschrijven, verschaffen of gebruiken van 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones bij (niet-)voedselproducerende paarden in België kan echter wel volgens de principes van het cascadesysteem. Voor 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones zijn effectief producten vergund en gecommmercialiseerd in België voor andere diersoorten (rund, varken, pluimvee, hond, kat, ...). Er kan voor gebruik van deze middelen ook gekeken worden naar vergunde en gecommmercialiseerde producten in andere EU-landen (bijv. Frankrijk: Excenel (ceftiofur, 3^{de} generatie cefalosporine) voor gebruik bij paarden met als indicatie ‘Traitement curatif des infections respiratoires à *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus*’ – ‘Behandeling van respiratoire infecties door *Streptococcus equi* spp. *zooepidemicus*’).

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

REGISTRATIE GENEESMIDDELENGEBRUIK EN IN HET BIJZONDER VAN GEBRUIK VIA DE CASCADEREGELGEVING

Een dierenarts moet in België een register bijhouden van alle geneesmiddelen die hij heeft toegediend of verschaft, ongeacht het doeldier (voedselproducerend of niet-voedselproducerend) of het feit of het geneesmiddel in toepassing van het cascadesysteem is of niet. Voor toediening en/of verscaffing van geneesmiddelen, in toepassing van het cascadesysteem (niveau 1 en 2) (Art. 231 §4 van K.B. 14.12.2006), aan een voedselproducerend dier moet de dierenarts bovendien een “cascaderegister” bijhouden. De dierenarts houdt het register minstens 5 jaar ter beschikking van het geneesmiddelenagentschap (FAGG) voor inspectiedoeleinden. Ook de groothandelaar-verdeler dient het FAGG op de hoogte te brengen van de geneesmiddelen die via het cascadesysteem besteld en ingevoerd werden (art. 228 van KB 14.12.2006), ongeacht deze geneesmiddelen bestemd zijn voor gebruik bij voedsel- of niet-voedselproducerende diersoorten. De groothandelaar-verdeler moet hiervoor driemaandelijks een overzicht geven aan het FAGG van de geleverde hoeveelheden per geneesmiddel, vergund in een andere lidstaat en afgeleverd aan personen gemachtigd om geneesmiddelen aan het publiek af te leveren (de officina-apotheker) of toe te dienen aan dieren / verschaffen aan de verantwoordelijke van dieren (depothoudende dierenarts).

AMCRA RICHTLIJNEN OVER HET VERANTWOORD GEBRUIK VAN ANTIBIOTICA BIJ PAARDEN IN BELGIË

In België werden door AMCRA richtlijnen gepubliceerd voor een verantwoord gebruik van antibiotica bij dieren om enerzijds voorwaarden te scheppen voor een optimale effectiviteit wanneer antibiotica worden ingezet en anderzijds om het ontstaan en verspreiden van resistente bacteriën door diergeneeskundig antibioticumgebruik te voorkomen (www.e-formularium.be). Derde en 4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones worden bij paarden, net als bij andere diersoorten, systematisch als derde en dus laatste keuzemiddelen geklasseerd (zie ‘Inleiding’). Volgens de rode kleurcode die aan deze middelen werd

AMCRA-advies "Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst".

toegekend, moet hun gebruik steeds voorafgegaan worden door 1) een diagnostische test, die het vermoedelijke oorzakelijk agens wil identificeren en 2) een gevoeligheidstest, waaruit blijkt dat geen enkel ander antibioticum nog werkzaam is tegenover het geïsoleerde bacteriële agens. **Het AMCRA formularium voorziet één uitzondering voor paard** en dit in het geval van een 'Neonatale bacteriëmie/septicemie'. Het volgende wordt vermeld: *Wegens het levensbedreigende karakter van neonatale bacteriëmie/septicemie, kan voor deze specifieke indicatie de behandeling eventueel gestart worden met een 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporine, optioneel in combinatie met een aminoside antibioticum. Op basis van de resultaten van cultuur en antibacteriële gevoeligheidstest kan de therapie naderhand aangepast worden naar minder kritisch belangrijke moleculen.*

VOORWAARDEN VOOR GEBRUIK VAN 3^{DE}/4^{DE} GENERATIE CEFALOSPORINES EN FLUOROQUINOLONES VOLGENS HET KB VAN 21 JULI 2016

Volgens Artikel 66 van het KB van 21 juli 2016 is het gebruik van de 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones bij de voedselproducerende dieren niet toegestaan, tenzij voldaan wordt aan de voorwaarden beschreven in de artikelen 67 t.e.m. 69. Artikel 67 somt volgende voorwaarden op:

- a) de ziekte betreft een bacteriële aandoening
- b) de dierenarts heeft voorafgaandelijk op het bedrijf een klinisch onderzoek bij het (de) te behandelen dier(en) uitgevoerd;
- c) de dierenarts heeft zelf passende monsters genomen bij het dier of een autopsie aangevraagd;
- d) op de genomen monsters of op basis van de autopsie wordt een onderzoek uitgevoerd ter identificatie van de bacteriestam die vermoedelijk de infectie heeft veroorzaakt;
- e) op de geïdentificeerde bacteriestam die de vermoedelijke oorzaak is van de infectie wordt een antibioticum gevoeligheidstest uitgevoerd. Deze antibioticum gevoeligheidstest dient de gevoeligheid van de geïdentificeerde bacteriestam voor kritisch belangrijke antibiotica te vergelijken met minstens

AMCRA-advies "Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst".

zeven andere niet kritisch belangrijke antibiotica, welke behoren tot minstens vijf verschillende klassen van antibiotica. Hieruit dient te blijken dat de geïsoleerde stam *in vitro* enkel gevoeligheid vertoont tegenover de kritisch belangrijke antibiotica.

Artikel 67 voorziet **volgende uitzonderingen voor het uitvoeren van de labo-analyses**:

- er kan geen reïncultuur worden bekomen van de bacteriestam die vermoedelijk de infectie heeft veroorzaakt,
- of indien geen antibioticum gevoeligheidstest beschikbaar is voor de geïdentificeerde bacteriestam,
- of indien het onmogelijk is om stalen te nemen voor de vastgestelde pathologie.

"In deze gevallen dient de dierenarts de keuze voor een kritisch belangrijk antibioticum te motiveren op basis van vergelijkbare actuele wetenschappelijke gegevens inzake antibioticaresistentie van de bacteriestam die vermoedelijk de infectie veroorzaakt, die aangeven dat enkel kritisch belangrijke antibiotica werkzaam zijn. Dit motief wordt geval per geval in een schriftelijk verslag toegevoegd aan de negatieve uitslag van het laboratorium."

In artikel 69 wordt een tweede **uitzondering** beschreven en dit **in het geval van hoogdringendheid**.

"Een dierenarts kan onder zijn eigen verantwoordelijkheid, na een klinisch onderzoek een kritisch belangrijk antibioticum aan een dier toedienen wanneer hij redenen heeft om aan te nemen dat dit kritisch belangrijk antibioticum de enige behandeling is die in staat is om het leven van dit dier te redden of om onherstelbare schade te voorkomen." De dierenarts moet nog steeds een staal nemen en deze aanbieden aan een diagnostisch laboratorium. Van zodra de resultaten van de onderzoeken van het laboratorium en de antibioticagevoeligheid gekend zijn, past de dierenarts zijn behandeling aan de bepalingen van artikel 67.

AANBEVELINGEN BIJ DE UITBREIDING VAN EEN ‘AAN VOORWAARDEN VERBONDEN GEBRUIK VAN 3^{DE}/4^{DE} GENERATIE CEFALOSPORINES EN FLUOROQUINOLONES’ NAAR PAARDEN

De paardenhouderij in België is de laatste decennia enorm geprofessionaliseerd. De fokkerij van sportpaarden behoort tot de top van de wereld en zeker in de jumping worden de ranglijsten aangevoerd door Belgische paarden en ruiters. Meer nog dan vroeger is het individuele paard aldus een economisch en emotioneel waardevol dier. De evolutie die de paardendiergeneeskunde hier, en bij uitbreiding in de ganse Westerse wereld, heeft doorgemaakt is dan ook navenant.

De regelgeving met betrekking tot het gebruik van kritisch belangrijke antibiotica, zoals beschreven in het KB van 21 juli 2016 kan uitgebreid worden naar paarden (voedselproducerend en niet voedselproducerend), op voorwaarde dat onderstaande uitzonderingen op de gebruiksvoorwaarden mogelijk zijn:

- **In geval van hoogdringendheid kan er niet met de behandeling gewacht worden.** Niet limitatief geldt dit voor de indicaties: neonatale bacteriëmie/septicemie, pleuropneumonie, endocarditis, pericarditis, centraal zenuwstoornissen, intra-articulaire/intra-osseuse infecties, lymfangitis, enz.. In deze situatie moet de dierenarts alsnog een kiemisolatie en gevoeligheidsbepaling laten uitvoeren en de therapie bijstellen, wanneer de resultaten van het antibiogram niet-kritisch belangrijke alternatieven reveleert. Dit laatste is op voorwaarde dat **sluitende resultaten van de onderzoeken van het laboratorium en de antibioticagevoeligheidstesten voorhanden zijn** (zie verder).
- **Staalname kan in bepaalde gevallen praktisch niet mogelijk zijn**, waardoor sowieso geen isolatie, noch een gevoeligheidstest kan plaatsvinden. In onderstaande tabel wordt een niet limitatieve lijst weergegeven met bacteriële genera en species die moeilijkheden kunnen opleveren voor het laboratorium met betrekking tot bacteriële isolatie (Tabel 5).

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Tabel 5. Bacteriegenus en -soort die moeilijk te isoleren zijn (onvolledige lijst en open voor aanvulling)

Bacterie	Indicatie(s) waar bacterie in betrokken is
<i>Rhodococcus equi</i>	Pneumonie, abcesvorming
<i>Taylorella equigenitalis</i>	Contagieuze equine metritis (CEM)
<i>Lawsonia intracellularis</i>	Equine proliferatieve enteropathie
<i>Leptospira</i> spp.	Leptospirose
<i>Chlamydia</i> spp.	Abortus
<i>Clostridium difficile</i>	Diarree

De werkgroep wenst er ook op te wijzen dat de keuze voor een antibioticum in een klinische casus niet alleen afhangt van de *in vitro* gevoeligheidsbepaling, maar ook van **de te verwachten efficaciteit en veiligheid *in vivo***. Bepalend voor de efficaciteit is de farmacodynamiek / kinetiek van de substantie met betrekking tot het doelweefsel waarin de infectie zich afspeelt (bv. bot versus long) en de aard van de infectie (bv. al dan niet purulent). In de afwezigheid van klinische breekpunten voor specifieke orgaanstelsels kan de vertaling van een *in vitro* gevoeligheid naar een goede werkzaamheid ter hoogte van de plaats van infectie en dus de kans op therapeutisch succes (= *in vivo* resultaat) niet altijd gemaakt worden. Ook zijn paarden, zoals hoger genoemd, gevoelig aan de ontwikkeling van dysbacteriose en aan reacties bij het inspuiten en toedienen van antibiotica. Dit gaat van uitgebreide lokale weefselzwellingen en katheterreacties tot hyperacute sterfte door accidentele intravasale injectie bij het herhaaldelijk intramusculair toedienen van suspensies.

Conform de bovenstaande argumentatie moet een uitzondering voorzien worden op de toepassing van het KB van 21 juli 2016 met betrekking tot het gebruik van de kritische belangrijk antibiotica bij paarden ook wanneer het antibiogram de gevoeligheid van de geteste bacteriestam aan niet-kritische alternatieven reveleert. Dit geldt wanneer:

- 1. er voldoende argumenten bestaan i.v.m. farmacodynamiek en -kinetiek dat het niet-kritisch alternatief onvoldoende doordringt tot op de plaats van infectie en dus onvoldoende hoge therapeutische concentraties bereikt om de oorzakelijke kiem in zijn groei te remmen of af te doden.**
- 2. het over substanties gaat die een verhoogd risico met zich meebrengen uitgaande van de aard van de substantie, de posologie, de toedieningswijze en –vorm.**

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

De paardendierenarts kan dus enkel conform de bepalingen van het artikel 66 van het KB van 21 juli 2016 handelen, wanneer er *sluitende* resultaten van de onderzoeken van het laboratorium en de antibioticagevoeligheidstesten voorhanden zijn.

De dierenarts kan dan beslissen om een kritisch belangrijk antibioticum te gebruiken om de gezondheid en het welzijn van het dier niet in gevaar te brengen. In dit geval, en zoals nu reeds voorzien in het artikel 67 van het KB, dient wetenschappelijke literatuur toegevoegd worden aan een geschreven verklaring van de dierenarts die zijn therapeutische keuze verantwoordt. Deze wetenschappelijke literatuur kan onvolledig zijn voor wat betreft de aanbevolen therapiekeuze voor antibiotica bij bepaalde ziekteaandoeningen bij het paard (bijv. osteomyelitis, endocarditis, ingekapselde abcessen in de thorax, ...).

BESCHIKBAARHEID VERHOGEN VAN ALTERNATIEVEN VOOR KRITISCH BELANGRIJKE ANTIBIOTICA

In België zijn er voor gebruik bij paarden maar een beperkt aantal producten met een antibacteriële actieve substantie vergund en commercieel beschikbaar (zie tabel 1 hierboven). Er zouden dus, rekening houdende met een restrictiever gebruik van de 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones, meer vergunde en gecommmercialiseerde producten met 1^{ste} en 2^{de} keuze antibacteriële actieve substantie beschikbaar moeten zijn. **Procaïne benzylpenicilline en tetracycline** kunnen hier als voorbeelden opgenoemd worden. Procaïne benzylpenicilline heeft een gele kleurcode³ en wordt bij meerdere indicaties als 1^{ste} keuzemiddel aanbevolen in het AMCRA formularium. Deze substantie heeft reeds een vergunning en is gecommmercialiseerd in Frankrijk en Nederland. De vraag wordt gesteld of een samenwerking tussen de farmaceutische industrie en de competente federale overheid (FAGG) een vergunning voor gebruik in België kan faciliteren, ofwel dat het gebruik ervan via de cascaderegelgeving gerechtvaardigd kan worden (zie verder).

³ Voor antibacteriële substanties met een gele kleurcode is geen extra diagnostiek en gevoeligheidstest noodzakelijk alvorens deze kunnen gebruikt worden (AMCRA richtlijnen).

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

TOEPASSING VAN DE CASCADEREGELGEVING

De toepassing van de cascaderegelgeving is een bijzondere maatregel, enkel gerechtvaardigd indien er geen actieve substantie vergund is voor een bepaalde indicatie bij een diersoort. Dit betekent dat een 3^{de} of 4^{de} generatie cefalosporine of een fluoroquinolone met vergund product voorrang heeft op een niet-kritisch belangrijk antibioticum zonder vergunning voor deze diersoort/indicatie. **Het belang van een antibioticum voor de volks- en diergezondheid zou ook een criterium moeten zijn om een ander, niet-kritisch belangrijk antibioticum via de cascaderegelgeving te kunnen toepassen.** Dit geldt in het bijzonder voor de behandeling van het paard, waar weinig vergunde middelen voorhanden zijn. Wanneer bijvoorbeeld uit een gevoeligheidstest blijkt dat andere antibiotica dan de kritisch belangrijke 3^{de}/4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones *in vitro* werkzaam zijn tegen het getest bacterieel agens, maar voor deze actieve substanties in België geen vergund product beschikbaar is voor een indicatie bij paard, dan zou een ander product met dezelfde actieve substantie, vergund bij een andere diersoort of in een andere EU-lidstaat, moeten kunnen ingezet worden.

EUROPESE DATABANK

Ook zou het nuttig zijn om over een Europese databank te beschikken waarin alle vergunde en gecommmercialiseerde producten met vermelding van actieve substantie, doeldiersoort(en), indicatie, toedieningsweg, wachttijden, ... opgenomen zijn. Deze zou dierenartsen moeten toelaten om na te gaan voor welke antibacteriële actieve substanties een vergund en gecommmercialiseerd product op de markt is in andere EU-lidstaten. Zo kunnen dierenartsen makkelijker nagaan welke niet-kritisch belangrijke antibiotica beschikbaar zijn in de buurlanden en deze aanwenden via de cascaderegelgeving.

DATA COLLECTIE ANTIBIOTICUMGEBRUIK BIJ PAARDEN

Vooreerst is er nood aan gegevens over het totale antibioticumgebruik, en meer in het bijzonder het gebruik van een bepaalde antibioticumklasse, bij het paard om het antibioticumgebruik bij deze diersoort te kunnen

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

evalueren. Dierenartsen zouden ook gebenchmarkt kunnen worden, waarop aanvullende maatregelen, zoals de organisatie van workshops, casussen, opleidingen, ... ingesteld kunnen worden.

AMCRA beveelt aan om het gebruik van alle antibiotica bij paarden, al dan niet via cascade, in kaart te brengen.

De informatie die door bovengenoemde vormen van registratie gebeurt of zou moeten gebeuren, volgens het KB van 14.12.2006, wordt nog onvoldoende benut. Informatie van de groothandel-verdeler over het gebruik van antibiotica bij paarden via het cascadesysteem is bestemd voor het FAGG. Door controle van het “cascaderegister” bij de dierenarts kan ook beter ingeschat worden welke niet vergunde antibiotica bij paarden gebruikt worden. Dit kan een indicatie geven voor welke substanties een vergunning gewenst wordt bij paarden.

Bovendien vraagt de nieuwe Europese verordening betreffende diergeneesmiddelen (Verordening (EU) 2019/6) een datacollectiesysteem van antibioticumgebruik bij alle dieren en dus ook bij paarden. Dit kan op continue basis of via een jaarlijkse survey naar het voorbeeld van Nederland. Het is hoe dan ook noodzakelijk dat dierenartsen de antibioticumgebruiksgegevens automatisch en via hun huidige softwaresysteem kunnen doorgeven aan een datacollectiesysteem. Dit bevordert de medewerking van dierenartsen aan datacollectiesystemen.

CONCLUSIES

Een ‘aan voorwaarden verbonden gebruik van 3^{de} en 4^{de} generatie cefalosporines en fluoroquinolones’ bij paarden in België, zoals geformuleerd in het huidige KB van 21 juli 2016 zou moeten gepaard gaan met:

- 1) De mogelijkheid van uitzonderingen toe te staan in volgende gevallen:
 - a. Er is sprake van een **levensbedreigende toestand of risico op blijvende ongeschiktheid** en er is nog geen antibiogram voorhanden (‘hoogdringendheid’);
 - b. Er is geen antibiogram voorhanden door **‘onmogelijke staalname, isolatie of gevoeligheidstest’**;
 - c. Er zijn cultuurresultaten en antibiogram, doch het antibiogram reveleert niet-kritische alternatieven die ***in vivo* niet effectief** zijn of reeds bleken **en/of niet veilig** zijn omwille van de aard van de substantie, de posologie, de toedieningswijze en –vorm.

AMCRA-advies "Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst".

Bepalend voor de efficaciteit van een antibioticum in een klinische casus is immers de farmacodynamiek / kinetiek van de substantie met betrekking tot het doelweefsel waarin de infectie zich afspeelt (bv. bot versus long) en de aard van de infectie (bv. al dan niet purulent). Met betrekking tot de veiligheid kunnen er slechts een zestal niet-kritisch belangrijke antibiotica, behorend tot 4 verschillende klassen, via systemische weg worden toegediend aan volwassen paarden. Dit heeft te maken met het feit dat paarden zeer gevoelig zijn aan antibiotica met betrekking tot het ontwikkelen van levensbedreigende dysbacteriose. Ook zijn paarden gevoelig aan reacties bij het inspuiten en toedienen van antibiotica. Dit gaat van uitgebreide lokale weefselzwellingen en katheterreacties tot hyperacute sterfte door accidentele intravasale injectie bij het herhaaldelijk intramusculair toedienen van suspensies. **De paardendierenarts kan dus enkel conform de bepalingen van het artikel 66 van het KB van 21 juli 2016 handelen, wanneer er *sluitende* resultaten van de onderzoeken van het laboratorium en de antibioticagevoeligheidstesten voorhanden zijn.**

- 2) Het verhogen van de beschikbaarheid van niet kritisch belangrijke antibiotica, met name amoxicilline, procaïne benzylpenicilline (suspensie en kristallijn) en tetracycline, voor gebruik bij paarden in België
- 3) De aanpassing van het cascadesysteem om het gebruik van 1^{ste} en 2^{de} keuzemiddelen, niet vergund bij paarden, te faciliteren.
- 4) De opzet van een Europese databank met toegang tot de informatie over de beschikbaarheid van producten met antibacteriële substanties voor dierenartsen in Europa. In deze databank worden alle producten, die antibiotica bevatten en vergund zijn voor paarden binnen de Europese Unie lidstaten, opgenomen. Niet-kritisch belangrijke antibiotica, beschikbaar in EU-lidstaten kunnen zo makkelijker door dierenartsen opgespoord en gebruikt worden binnen de regelgeving van de cascade.
- 5) Een betere informatieoverdracht tussen de groothandelaar-verdeler en het FAGG over de verkoop van antibiotica binnen de cascaderregelgeving.
- 6) Het opstarten van een datacollectiesysteem voor antibioticumgebruik bij paarden, op voorwaarde dat de dataoverdracht automatisch kan via bestaande softwaresystemen. Op basis van punt 5) en 6) kan het antibioticumgebruik geëvalueerd worden en kunnen gericht maatregelen genomen worden.

REFERENTIES

AMCRA, formularium paard. www.e-formularium.be

Chantziaras et al., 2014. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries.

Europese Commissie, 2018. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).

https://www.amcra.be/swfiles/files/Europees%20actieplan_36.pdf

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

<https://geneesmiddelendatabank.fagg-afmps.be/#/query/veterinary/>

<https://geneesmiddelendatabank.fagg-afmps.be/#/query/supply-problem/veterinary>

JACRA, 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal 2017;15(7):4872

Koninklijk Besluit betreffende het gebruik van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik; Art. 230 et 231. Publicatie in het Belgisch Staatsblad op 22 december 2006

Koninklijk Besluit betreffende de voorwaarden voor het gebruik van geneesmiddelen door de dierenartsen en door de verantwoordelijken van de dieren. Publicatie in het Belgisch Staatsblad op 29 juli 2016

Formularium Paard. 2016. Versie 1.1. Werkgroep veterinair antibioticumbeleid (WVAP) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD)

<https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2018/09/170321-wwab-formularium-paard-2016-versie-1.1-definitief.pdf>

Russel CM et al. 2008. Blood culture isolates and antimicrobial sensitivities from 427 critically ill neonatal foals. Austr Vet J 86:266-271.

Speksnijder en Wagenaar, 2018. Reducing antimicrobial use in farm animals: how to support behavioural change of veterinarians and farmers. Animal Frontiers, Volume 8, Issue 2, Pg. 4–9

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Stärk, 2013. Brief overview of strategies to reduce antimicrobial usage in pig production. European Commission.

Theelen et al., 2013. Temporal trends in in vitro antimicrobial susceptibility patterns of bacteria isolated from foals with sepsis: 1979–2010. Equine Veterinary Journal ISSN 0425-1644 DOI: 10.1111/evj.12130

VERORDENING (EU) 2019/6 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG. Publicatieblad van de Europese Unie, 7 januari 2019.

WHO – Wereldgezondheidsorganisatie , 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> (toegang op 5 februari 2019)

WERKGROEP

Prof. Dr. Jeroen Dewulf – Voorzitter van de werkgroep – Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde – Universiteit Gent

Dr. Filip Boyen – Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten – Universiteit Gent

Prof. Dr. Frederik Pille en Prof. Dr. Ann Martens – Vakgroep Heelkunde en anaesthesie van de huisdieren – Universiteit Gent

Prof. Dr. Gunther van Loon – Vakgroep Inwendige ziekten van de grote huisdieren – Universiteit Gent

Dr. Jan Govaere – Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde – Universiteit Gent

Dr. Laurence Lefère – Vakgroep Inwendige ziekten van de grote huisdieren – Universiteit Gent

Prof. Dr. Philippe Bossaert - Département clinique des animaux de production - Thériogenologie des animaux de production, Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège

Prof. Dr. Hélène Amory - Médecine Interne Equine - Pôle Equin – Faculté de Médecine vétérinaire - Université de Liège

Dr. Laureline Lecoq - Médecine Interne Equine - Pôle Equin – Faculté de Médecine vétérinaire - Université de Liège

AMCRA-advies “Monitoring en gebruik van antibiotica, waaronder de kritisch belangrijke antibiotica bij paarden. Stand van zaken en aanbevelingen voor de toekomst”.

Dr. Jérôme PONTIER - Reproduction des Equidés - Clinique Médecin vétérinaire Universitaire – Faculté de Médecine vétérinaire – Université de Liège

Dr. Véronique Saey- Veterinaire Pathologie Autopsies - Dierengezondheidszorg Vlaanderen

Dr. Sofie De keersmaecker - MVetMed, Equine Business Manager Benelux, Zoetis