



# **Procedure opstellen formularia voor verantwoord antibioticagebruik**

versie 1.1

Januari 2015

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 1
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

## INHOUDSOPGAVE

Inleiding	2
Uitgangspunten	4
Procedure en organisatie	6
Format	8
Bijlage 1: uniforme inleiding	12
Bijlage 2: classificatie wetenschappelijk bewijs	16

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB: 15 januari 2015	Vastgesteld KNMvD-bestuur: 20 januari 2015	Pagina 2
------------------------------------	--------------------------------------	---	----------

## 1. Inleiding

De Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB) is opgericht in 1990 en maakt onderdeel uit van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. De WVAB heeft als doel het bevorderen van een verantwoord gebruik van antibiotica bij dieren, rekening houdend met maatschappelijke belangen als volksgezondheid en dierenwelzijn en met Europese en nationale wet- en regelgeving.

De taken van de WVAB zijn:

1. Het adviseren over het opstellen van richtlijnen en beleidsadviezen die betrekking hebben op de inzet van antimicrobiële middelen.
2. Het aan de hand van volksgezondheidsrisico's adviseren over de kaders waarbinnen antibioticarichtlijnen voor de dierhouderij ontwikkeld worden.
3. Het goedkeuren van KNMvD-richtlijnen en formularia die betrekking hebben op de inzet van antimicrobiële middelen.

De WVAB stelt de beleidslijn op voor het veterinaire antibioticagebruik. Deze kaders zijn samen met het wettelijk kader en de richtlijn Toepassen antimicrobiële middelen (TAM) van de KNMvD leidend voor het opstellen van de formularia. Formularia zijn diersoortspecifieke richtlijnen voor een verantwoord antibioticumgebruik. Het doel van de WVAB is voorwaarden te scheppen voor optimale effectiviteit en het beperken van negatieve gevolgen van veterinaire antibioticagebruik voor mens en dier. In deze procedure staan de uitgangspunten en de afspraken voor het opstellen van formularia beschreven.

De formularia worden onder verantwoordelijkheid van de WVAB opgesteld door commissies. De formulariumcommissies bestaan uit praktiserende dierenartsen en veterinaire experts (dierenartsen of niet-dierenartsen met relevante deskundigheid of specialisatie). Zij stellen een lijst van relevante bacteriële infectieziekten op, die de problematiek bij de betreffende diersoort zo goed mogelijk beschrijft. Deze indicaties worden per orgaansysteem behandeld. Per indicatie worden de aanbevolen werkzame stoffen vermeld en indien mogelijk een beargumenteerde keuzevolgorde aangegeven. Daarbij worden de WVAB-richtlijnen, beschikbare registraties en gegevens over resistentieontwikkeling als uitgangspunt genomen. Daarnaast wordt de keuze bepaald door effectiviteit, resistentiebeperking en een terughoudend gebruik van antibiotica die voor de volksgezondheid van belang zijn.

Bij het opstellen van formularia wordt uitgegaan van het principe van *evidence based medicine*. Daar waar onvoldoende wetenschappelijk bewijs voorhanden is gelden de formularia als een *expert opinion*. De formularia ondersteunen de dierenarts bij het correct, selectief, restrictief en zorgvuldig gebruik van antibiotica.

De WVAB bevordert het gebruik van de formularia in de praktijk en adviseert beleidsmakers ten aanzien van veterinaire antibioticabeleid. Bij de beleidskeuzes rondom de inzet van antibiotica in de dierhouderij zal de WVAB steeds een zorgvuldige afweging maken tussen enerzijds het belang van volksgezondheid en anderzijds het dierenwelzijn inclusief diergezondheid.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 3
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

## 2. Uitgangspunten

### Het bepalen van de juiste antibioticakeuze

Voor het maken van een gefundeerde antibioticakeuze is het stellen van een juiste diagnose onontbeerlijk. De betrouwbaarheid van de diagnose is afhankelijk van het klinische onderzoek, bij koppeldiagnose de selectie van de dieren en de geformuleerde aanvullende vragen ten behoeve van laboratoriumonderzoek en de interpretatie van de gegevens. De antibioticakeuze dient gebaseerd te zijn op de volgende aspecten:

*Effectiviteit:* Gebaseerd op klinisch effectiviteitsstudies. Indien deze niet beschikbaar zijn is de keuze gebaseerd op pk/pd (farmacokinetische/farmacodynamische) studie of studies waarbij zoveel als mogelijk zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek bij de betreffende infectie bij de specifieke diersoort wordt geïntegreerd.

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

### Classificatie antibiotica

Voor het classificeren van antibiotica als smal-, of breedspectrum voor de formularia wordt vooral gekeken naar de antibacteriële werkzaamheid van een bepaald antibioticum tegen grampositieve of gramnegatieve bacteriën of beide. Gezien de zorg over een de bijdrage van antibioticagebruik in dieren aan resistentieontwikkeling, is het hierbij niet alleen van belang of een bepaald antibioticum bijvoorbeeld alleen tegen streptokokken en stafylokokken werkt en niet tegen Enterobacteriaceae of vice versa. Ook een effect op zoönotische (voedsel-) pathogenen (bijv. salmonella, campylobacter of MRSA, ESBL-vormende bacteriën) speelt een rol en wordt daarin meegewogen. In de formularia wordt daarom de volgende indeling naar 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> keuze gehanteerd:

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

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

*Derde keuze* Dit zijn antimicrobiële middelen die van kritische belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij: alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn. Indien de gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is, dient de dierenarts de keuze te onderbouwen (zie wetgeving en toelichting m.b.t. uitzonderingen op de verplichte

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 4
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

gevoeligheidsbepaling). Deze middelen worden niet in een bedrijfsbehandelplan opgenomen, maar slechts in individuele gevallen voorgeschreven.

Carbapenems, glycopeptiden, oxazolidonon en daptomycine, mupirocine, tigecycline worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen volgens de WVAB nooit bij dieren worden toegepast, ook niet via de cascade regeling.

#### Het afwijken van formularia

Het formularium is bedoeld als beargumenteerde richtlijn voor het voorschrijven van antibiotica bij "standaard" indicaties bij de betreffende diersoort. De indicaties zijn kort weergegeven. Eventuele complicerende factoren, zoals gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van ziekte etc., kunnen voor de voorschrijvende dierenarts reden zijn af te wijken van de geadviseerde keuzemogelijkheden. 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 welke antibiotica. Een goede verslaglegging van de afwegingen om van de adviezen in de formularia af te wijken is van groot belang voor verantwoording bij private of publieke toetsing.

#### Relatie tussen diersoortspecifieke richtlijnen en formularia

Formularia zijn diersoortspecifieke richtlijnen voor een verantwoorde antibioticum keuze. Formularia worden door de overheid en private kwaliteitssystemen gezien als gidsen voor goede praktijk waar in private en publieke regelgeving naar verwezen wordt. De generieke richtlijn Toepassen antimicrobiële middelen (TAM) bevat algemene uitgangspunten en oplossingsrichtingen voor knelpunten bij het gebruik van antibiotica die van belang zijn voor het opstellen van formularia. In andere diersoortspecifieke richtlijnen bij het diergeneesmiddelenbeleid wordt verwezen naar de formularia. Deze diersoortspecifieke richtlijnen kunnen een nadere uitwerking bevatten voor de behandeling met antimicrobiële middelen. Formularia en andere diersoortspecifieke richtlijnen die handelen over antibioticagebruik kunnen echter niet in tegenspraak zijn. Het is een belangrijke taak van de WVAB om dit te bewaken.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 5
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

### 3. Procedure en organisatie

#### 3.1 Verantwoordelijkheid

De formularia van de KNMvD worden opgesteld door formulariumcommissies onder verantwoordelijkheid van de WVAB. De WVAB is een werkgroep van de KNMvD. De eindverantwoordelijkheid rondom het opstellen van formularia berust daarom bij het bestuur van de KNMvD. Leden van formulariumcommissies zijn verantwoordelijk voor de inhoud van het formularium.

#### 3.2 Aansprakelijkheid

De KNMvD aanvaardt in principe geen aansprakelijkheid die voortvloeit uit het gebruik door onnauwkeurigheden of onvolledigheden in de inhoud of opmaak van formularia. Ten behoeve van de inperking van de aansprakelijkheid zal in ieder formularium een disclaimer worden opgenomen.

#### 3.3 Vaststellen onderwerpen

De WVAB bepaalt op advies van de (vak)groepen of het bestuur van de KNMvD voor welke diersoorten een formularium moet worden opgesteld.

#### 3.4 Samenstelling formulariumcommissies

De WVAB stelt de formulariumcommissie samen op voordracht van de (vak)groepen van de KNMvD. De formulariumcommissie bestaat uit 4-6 personen waarbij minimaal de helft als practicus werkzaam is in de specifieke sector. Naast practici wordt ook een aantal ter zake kundige veterinaire experts (dierenartsen of niet-dierenartsen met relevante deskundigheid of specialisatie)gevraagd om in de formulariumcommissie zitting te nemen.

#### 3.5 Voordracht en benoeming

De leden van de formulariumcommissies worden op voordracht van het bestuur van de (vak)groepen van de KNMvD door de WVAB benoemd voor een periode van 3 jaar met een mogelijkheid tot herbenoeming voor nog eens 3 jaar.

#### 3.7 Voorzitterschap en communicatie

Elke formulariumcommissie wijst uit haar midden een voorzitter aan. De voorzitter leidt de vergaderingen en fungeert ook als contactpersoon voor het secretariaat van de WVAB. Vragen over het formularium van dierenartsen, de farmaceutische industrie, de overheid of andere belanghebbenden komen centraal binnen via het secretariaat van de WVAB en worden in overleg met de voorzitter van de formulariumcommissie afgehandeld.

#### 3.8 Secretariële ondersteuning

Formulariumcommissies worden ondersteund door het WVAB-secretariaat. Het WVAB-secretariaat is onderdeel van het verenigingsbureau van de KNMvD.

Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid

De Molen 77, 3995 AW te Houten

Postbus 421, 3990 GE, te Houten

[wvab@knmvd.nl](mailto:wvab@knmvd.nl)

030-6348900

#### 3.6 Vaststelling en goedkeuring

De formulariumcommissie stelt op basis van consensus de diersoortspecifieke formularia vast.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 6
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

De WVAB toetst of de formularia voldoen aan de WVAB-richtlijnen en andere kaders, zoals (inter)nationale richtlijnen, wet- en regelgeving en keurt de formularia in opdracht van het KNMvD-bestuur goed.

### 3.7 Publicatie

Na goedkeuring door de WVAB worden de formularia door het secretariaat van de WVAB gepubliceerd op het WVAB-deel van de KNMvD-website. Er zal ook een aankondiging uitgaan via TvD en nieuws-e-mails van (vak)groepen.

### 3.8 Overlegstructuren

Er vindt jaarlijks afstemmingsoverleg plaats tussen WVAB en de voorzitters van de formulariumcommissies.

De WVAB vergadert minimaal 3 x per jaar.

De formulariumcommissies vergaderen minimaal 1 x per jaar.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 7
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

#### 4. Format

##### Evidence based

Formularia zijn evidence-based<sup>1</sup>. Het standaard opnemen van alle geregistreerde werkzame stoffen is niet in overeenstemming met dat principe. De formulariumcommissie zal moeten beargumenteren welke werkzame stoffen voor welke indicaties worden aanbevolen. Hierbij wordt rekening gehouden met de WVAB-richtlijn (<http://wvab.knmvd.nl/wvab>), (inter)nationale kaders en wetgeving.

In beginsel moeten diergeneesmiddelen overeenkomstig de registratiebeschikking worden voorgeschreven en toegepast. Slechts in uitzonderingsgevallen kan daarvan afgeweken worden. Deze uitzonderingen gelden voor een specifiek antibioticum voor een specifieke indicatie bij een bepaalde diersoort. Dierenartsen mogen deze uitzonderingen niet vrij interpreteren en toepassen bij andere diersoorten en/of indicaties.

Voor de noodzakelijke onderbouwing van de aanbevelingen zal de formulariumcommissie een notenapparaat (*caves*) en een literatuurlijst toevoegen zoals ook in richtlijnen gebruikelijk is. Het is slechts mogelijk een advies over het toepassen van een diergeneesmiddel in afwijking van de SPC op te nemen als dit wetenschappelijk onderbouwd kan worden. De formulariumcommissie maakt daarbij gebruik van de methode voor classificatie van wetenschappelijk bewijs zoals beschreven door het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl), bijlage 2) en geeft de mate van bewijskracht (= bewijsniveau uit CBO indeling) per aanbeveling aan.

##### Inleiding

De formularia maken gebruik van een standaard inleiding (zie bijlage 1). Deze inleiding kan indien nodig door de formulariumcommissie worden aangevuld met specifieke punten die voor dat formularium van belang zijn. De algemene uitgangspunten zoals zijn vastgelegd in de algemene inleiding kunnen niet gewijzigd worden.

##### Cascade

De antibiotica worden als stofnaam in het formularium opgenomen. In beginsel worden antibiotica die voor de betreffende indicatie en diersoort zijn geregistreerd in het formularium opgenomen. Wanneer er voor een bepaalde indicatie bij een bepaalde diersoort geen geschikt geregistreerd diergeneesmiddel beschikbaar is, mag volgens de voorwaarden het Besluit diergeneeskundigen (cascade – art. 5.1 en 5.2) een ander middel worden geadviseerd.

De formulariumcommissie geeft in een *cave* een cascade-advies met doseringsschema:

- ✓ Indien voor het doeldier dan wel de indicatie geen geregistreerd antibioticum beschikbaar is. In het geval van voedselproducerende dieren moet er voor de werkzame stof een MRL zijn vastgesteld (EU 37/2010). Het is daarbij niet strikt noodzakelijk dat er ook een MRL voor de betreffende diersoort van het formularium is vastgesteld (bijv. in het geval van “minor species”)
- ✓ Indien uitsluitend 3e keus antibiotica geregistreerd zijn en de formulariumcommissie kan onderbouwen dat een niet voor dat doeldier of indicatie geregistreerd 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> antibioticum de voorkeur heeft. Dit is in lijn met de verplichte gevoeligheidsbepaling waarbij alleen 3<sup>e</sup> keuze

---

<sup>1</sup> Evidence-based medicine is het expliciet, oordeelkundig en consciëntieus gebruik maken van het best beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt. Dit alles gegeven de stand van de (medische) wetenschap van dat moment. Evidence-based medicine is voornamelijk gebaseerd op resultaten die verkregen uit gecontroleerde klinische onderzoeken, zoals dubbelblinde tests, randomized controlled trials (RCT) en meta-analyses van zulke RCT's.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 8
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	



middelen ingezet mogen worden wanneer er geen werkzaam alternatief is. Het advies om af te wijken van een geregistreerd 3<sup>e</sup> keuze middel vervalt bij beschikbaarheid geschikte ( 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> keuze) registratie voor die indicatie.

#### Werkzaamheid

In sommige gevallen kan er sprake zijn van onvoldoende werkzaamheid van geregistreerde (1<sup>e</sup> keuze) middelen. Zo kunnen er aanwijzingen zijn voor een verschil in *in vivo* versus *in vitro* werkzaamheid, een toename van het therapeutisch falen in het veld, veranderingen in de epidemiologie van de verwekker of landelijke dan wel regionale resistentiegegevens. Wanneer er op grond hiervan voldoende onderbouwing voor handen is dat de werkzaamheid van geregistreerde 1<sup>e</sup> keuze middelen onvoldoende is, kan de formulariumcommissie een 2<sup>e</sup> keuze middel adviseren. De onderbouwing daarvoor moet in een *cave* zijn opgenomen.

#### Doseringsschema

Voor het doseringsschema (dosering, toedieningswijze, -frequentie en therapieduur) wordt in beginsel verwezen naar de registratiebeschikking. Een uitzondering vormen, naast het gebruik van de cascade, situaties waarin de commissie van mening is dat een specifiek doseringsschema essentieel is voor het beoogde therapeutische effect. In deze gevallen wordt een doseringsschema aangegeven in een *cave*. Onderbouwing op basis van wetenschappelijke literatuur dan wel een expert opinion is noodzakelijk. De formulariumcommissie geeft in deze gevallen ook een wachttijdadvies zoals beschreven in de richtlijn Toepassen antimicrobiële middelen.

#### Keuzevolgorde

Indien binnen de eerste, tweede of derde keuze een voorkeur voor een antimicrobieel middel bestaat dan geeft de commissie een keuzevolgorde 1, 2, of 3 aan. Waar de commissie dit kan beargumenteren wordt dit in een *cave* aangegeven. Indien er geen voorkeur voor een bepaald antibacterieel middel kan worden aangegeven zijn de middelen in alfabetische volgorde weergegeven. Dit wordt in de kolom voor het antibioticum aangegeven met een \*.

#### Behandeladviezen

Het formularium richt zich in beginsel alleen op de therapie van bacteriële infecties met behulp van antibiotica. Slechts als het naar de mening van de formulariumcommissie noodzakelijk is voor het beoogde therapeutische effect ,worden andere zaken, zoals symptomatische behandeling, aanvullende of preventieve maatregelen, in een *cave* vermeld. Uitgebreide beschrijvingen vallen buiten het bestek van het formularium. De dierenarts dient uiteraard zoveel mogelijk geschikte genezingsbevorderende maatregelen te adviseren (maatwerk).

#### Knelpunten met wettelijk kader

Knelpunten bij verantwoord antibioticumgebruik door dierenartsen kunnen door het huidige wettelijk kader in sommige gevallen voorkomen. De generieke richtlijn Toepassen antimicrobiële middelen (TAM) biedt de kaders waarbinnen in die gevallen gewerkt kan worden. Op sommige punten kunnen de aanbevelingen van de formulariumcommissie in tegenspraak zijn met het wettelijk kader. Afwijkingen van het wettelijk kader kunnen alleen in uitzonderingsgevallen worden toegelaten om redenen van volksgezondheid of dierenwelzijn. De formulariumcommissie dient deze afwijkingen zorgvuldig te onderbouwen. De principes uit de richtlijn Toepassen antimicrobiële middelen (TAM) zijn samen met de bestaande WVAB-richtlijn de leidraad voor het opstellen van formularia.

#### Consultatie

Het is van belang dat formularia breed gedragen worden binnen de beroepsgroep. De WVAB vindt

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 9
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

het daarom noodzakelijk dat het concept formularium wordt opengesteld voor feedback vanuit de beroepsgroep. Formularea worden daarom gedurende een periode van 4 weken in concept op het WVAB-deel van de KNMvD-website geplaatst voor commentaar. Het commentaar van dierenartsen wordt door de formulariumcommissie beoordeeld en afgewogen. De formulariumcommissies besluit op basis van consensus hoe het commentaar in de definitieve versie van het formularium wordt verwerkt.

De concept formularia staan ook open voor commentaar door derden. De WVAB hanteert deze werkwijze om het draagvlak voor het hanteren van de formularia in de praktijk te vergroten. De formulariumcommissie bepaalt zelf welke belanghebbende partijen en sectorvertegenwoordigers men actief consulteert. De werkwijze brengt met zich mee dat registratiehouders en producenten van diergeneesmiddelen verzoeken tot bijstelling van het oordeel van de formulariumcommissie bij de WVAB indienen.

De WVAB hanteert het standpunt dat de onderbouwing van het antibioticumbeleid dient te geschieden op basis van openbare informatie. Indien een registratiehouder, dan wel een producent van diergeneesmiddelen of anderen van mening zijn dat de formulariumcommissie haar oordeel zou moeten bijstellen, dan kan een onderbouwing daarvoor worden aangeleverd. Deze informatie vormt de basis voor de (her-)overweging van het oordeel door de formulariumcommissie.

Wanneer de formulariumcommissie de behoefte heeft om deze argumentatie nader te laten onderbouwen, dan kan zij de indiener daarom vragen. De formulariumcommissie beoordeelt vervolgens op basis van de aangeleverde informatie of het formularium moet worden aangepast. De formulariumcommissie sluit dit kort met de WVAB en de indiener.

#### Colofon – verantwoording

Aan het eind van ieder formularium wordt in een standaard colofon kort aangegeven:

- de samenstelling van de formulariumcommissie
- de rol en deskundigheid van de leden van de formulariumcommissie
- een standaard verklaring over belangenverstrengeling (zie format richtlijnen)
- de wijze van literatuuronderzoek
- een beschrijving van het proces van feedback verwerking
- de datum van publicatie
- de geldigheidsduur en revisieprocedure

#### Versiebeheer

Het versiebeheer van de formularia gebeurt volgend de daarvoor vastgestelde methode en is als volgt:

Datum: 1 oktober 2015	Vastgesteld door formulariumcommissie ....: 15 september 2015	Vastgesteld door WVAB 26 september 2015	Pagina
Versie: 1.0			

Kleine wijzigingen in het formularium als gevolg van omissies of aanvullingen kunnen door de formulariumcommissie in afstemming met het WVAB-secretariaat worden doorgevoerd. De datum van de editie blijft daarbij gelijk maar het versienummer verandert in 1.1 , 1.2 e.v.. Goedkeuring van WVAB en vaststellen door KNMvD-bestuur is in deze fase niet nodig. De wijzigingen worden via nieuwsbrieven van (vak)groepen en op de WVAB-site gecommuniceerd.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 10
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

Indien noodzakelijk kan de WVAB opdracht geven voor een volledige revisie. Bij een volledige revisie wordt het hele formularium geupdate naar laatste standaard (WVAB-richtlijn, wet-en regelgeving, nieuwe registraties, wetenschappelijke inzichten, rapporten van onderzoeksinstituten etc.). Het document krijgt dan versienummer 2.0 en moet opnieuw worden goedgekeurd door de WVAB en vastgesteld door het KNMvD-bestuur.

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 11
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

## Bijlage 1

### Uniforme inleiding formularia

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

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

De formulariumcommissie stelt voor de meest relevant bacteriële aandoeningen bij de betreffende diersoort een antibioticarichtlijn op. 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 andere resistentieontwikkeling, voor zover die op basis van beschikbare en openbare gegevens bekend is. In beginsel worden per indicatie geregistreerde werkzame stoffen opgenomen zoals die voorkomen in de CBG-MEB diergeneesmiddelen informatiebank.

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

In het formularium wordt alleen ingegaan op de therapie van bacteriële infecties met behulp van antibiotica. Alleen daar waar de commissie het essentieel acht voor het te verwachten resultaat, worden eventuele preventieve, ondersteunende en/of symptomatische maatregelen beschreven in een opmerking.

De WVAB hanteert een keuzevolgorde die uitgaat van:

*Effectiviteit:* Gebaseerd op klinisch effectiviteitsstudies. Indien deze niet beschikbaar zijn is de keuze gebaseerd op pk/pd (farmacokinetische/farmacodynamische) studie of studies waarbij zoveel als mogelijk zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek bij de betreffende infectie bij de specifieke diersoort wordt geïntegreerd.

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

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 12
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

En

- Eerste keuze:* Empirische therapie met antimicrobiële middelen die werkzaam zijn tegen de indicatie en geen specifiek negatief resistentie inducerend effect hebben volgens de huidige inzichten. Deze middelen kunnen in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.
- Tweede keuze* Nee tenzij, waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan o.a. op basis van gevoeligheid van de verwekker, opgebouwde patiënt- of bedrijfshistorie t.a.v. voorkomen van resistentie in dierpathogenen, of klinische noodzaak indien een bacteriologisch onderzoek niet mogelijk is. Deze middelen kunnen slechts bij uitzondering en meestal voor een gelimiteerde periode in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.
- Derde keuze* Dit zijn antimicrobiële middelen die van kritische belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij: alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn. Indien de gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is, dient de dierenarts de keuze te onderbouwen (zie wetgeving en toelichting m.b.t. uitzonderingen op de verplichte gevoeligheidsbepaling). Deze middelen worden niet in een bedrijfsbehandelplan opgenomen, maar slechts in individuele gevallen voorgeschreven.

Carbapenems, glycopeptiden, oxazolidonen en daptomycine, mupirocine, tigecycline worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen volgens de WVAB nooit in dieren worden toegepast, ook niet via de cascade regeling.

Indien binnen een groep eerste-, tweede- of derde-keuze antibacteriële middelen een voorkeur bestaat voor een bepaald antibioticum boven andere antibiotica, is dat door middel van een keuzevolgorde 1, 2, of 3 aangegeven. Waar de commissie dit kan beargumenteren zal dit worden aangegeven. De voorkeursvolgorde en de argumentatie daarvoor is het expertadvies van de formuliumcommissie. In de overwegingen wordt meegewogen: de te verwachten werkzaamheid, de veiligheidsmarge en 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 voorkomen van resistentie veel aandacht. Andere veiligheidsaspecten die in de afweging worden betrokken zijn: (doeldier)toxiciteit, de kans op het voorkomen van weefselirritatie en residuen én de eventuele schadelijkheid voor het milieu.

Na publicatie op de website van de WVAB kunnen op- en aanmerkingen en eventuele aanvullingen gerstuurd worden naar het secretariaat van de WVAB ([vvab@knmvd.nl](mailto:vvab@knmvd.nl)). De

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 13
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

formulariumcommissie zal dit commentaar bespreken, indien wenselijk verwerken in het formularium en de inzender hierover informeren.

## **BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS HET FORMULARIUM**

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

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

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

## **COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA**

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

## **CASCADE**

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en / of de indicatie dan maakt het Besluit diergeneesmiddelen het mogelijk dat een voorschrijvende dierenarts in uitzonderlijke omstandigheden, in het bijzonder als er diergeneeskundige noodzaak is, onder zijn / haar persoonlijke verantwoordelijkheid gebruik kan maken van de cascade (art 8A2 Besluit diergeneesmiddelen). De voorschrijvende dierenarts gaat na of er in Nederland een geschikt geregistreerd diergeneesmiddel is voor een andere diersoort of voor een andere indicatie in dezelfde diersoort. Is een dergelijk middel niet beschikbaar dan kan worden uitgeweken naar een geregistreerd product in een andere EU-lidstaat of een geregistreerd humaan product.

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

- ✓ manier van toedienen,

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 14
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	

- ✓ dosering,
- ✓ doseringsduur,
- ✓ behandelmomenten / -intervallen zoals het herhaald voorschrijven van hetzelfde antibioticum voordat de wachtermijn van de eerste behandeling is afgelopen.

Voor voedselproducerende dieren geldt nog de extra voorwaarde dat voor de werkzame stof(fen) in het te gebruiken product een Maximale Residu Limiet (MRL) is vastgesteld, die is (zijn) opgenomen in Verordening (EU) Nr. 37/2010 van de Commissie.

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

Bij het toepassen van de cascade of als voor het middel geen wachttijd is aangegeven of de doseringsadvies afwijkt van het geregistreerde, zijn deze termijnen ten minste:

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

De genoemde wachttijden van de cascade gelden alleen als een middel wordt toegepast dat voor de betrokken diersoort geen wachttijd kent. Indien er wel een wachttijd bepaald is voor de betrokken diersoort dan mag die wachttijd als uitgangspunt worden genomen.

Komt het voor het te behandelen doeldier en de indicatie geregistreerde middel uit een andere EU lidstaat en wordt dat middel binnen de registratiebeschikking / SPC van de betreffende lidstaat voorgeschreven dan kan de wachttijd worden aangehouden die in de betreffende lidstaat bij de registratie is vastgesteld.

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

#### **SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM .....**

*Nader in te vullen door formulariumcommissie*

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB: 15 januari 2015	Vastgesteld KNMvD-bestuur: 20 januari 2015	Pagina 15
Versie: 1.1			

## Bijlage 2 Classificatie wetenschappelijk bewijs

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies

Classificatie	Definitie
A1	Systematische review obv tenminste twee onafhankelijke A2 studies
A2	Randomised Controlled Trial (RCT) van voldoende methodologische kwaliteit en power <i>of</i> Prospectieve cohort studie met voldoende power en adequate correctie voor confounders
B	Vergelijkende studie zonder de methodologische kwaliteit zoals genoemd bij A2 (inclusief patient gecontroleerde studies en cohort studies) <i>of</i> Prospectieve cohort studie zonder de methodologische kwaliteit zoals genoemd bij A2, retrospectieve cohort studie of patient gecontroleerde studie
C	Niet vergelijkende studie
D	Bewijs obv de mening van leden van de richtlijn commissie

Bewijsniveaus	Definitie
Niveau 1	Één A1 studie of tenminste twee onafhankelijke A2 studies
Niveau 2	Één A2 studie of tenminste twee onafhankelijke B studie
Niveau 3	Één B of C studie
Niveau 4	Expert opinion

Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB:	Vastgesteld KNMvD-bestuur:	Pagina 16
Versie: 1.1	15 januari 2015	20 januari 2015	



Laatst gewijzigd op: 13-05-2015	Goedgekeurd WVAB: 15 januari 2015	Vastgesteld KNMvD-bestuur: 20 januari 2015	Pagina 17
------------------------------------	--------------------------------------	---	-----------