

Smal-, versus breedspectrum antibiotica en eerste, tweede en derde keuze op basis van Gezondheidsraad-advies

Smal-, versus breedspectrum antibiotica

De definitie van smal-, of breedspectrum antibiotica is enigszins arbitrair en wordt in de literatuur verschillend geïnterpreteerd.

De meest gangbare definities maken vooral onderscheid tussen werkzaamheid die alleen gericht is op specifieke bacterie soorten (smal-spectrum) of tegen een breed scala van organismen. Dit kan variëren in werkzaamheid tegen:

- Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën
- Aerobe en Anaerobe bacteriën
- Inclusief Mycoplasma, Chlamydothila, Rickettsiae etc.

Voor het classificeren van antibiotica als smal-, of breed-spectrum voor de formularia wordt vooral gekeken naar de antibacteriële werkzaamheid van een bepaald antibioticum tegen Gram-positieve of Gram-negatieve bacteriën of beide. Gezien de zorg over een eventuele bijdrage van antibioticumgebruik 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) speelt een rol en wordt daarin meegewogen.

Advies Gezondheidsraad 'Antibioticagebruik in de Veeteelt en Resistente Bacteriën bij Mensen'

De Gezondheidsraad adviseert om in verband met de volksgezondheidsbedreiging door de ESBL-producerende bacteriën, tot een reductie te komen van een aantal specifieke antibioticaklassen. Dit advies is door EL&I en VWS overgenomen en wordt door de WVAB in dit document verder gespecificeerd naar werkzame stoffen en vertaald naar eerste, tweede, derde keuze en verboden middelen.

Carbapenems, glycopeptiden, oxazolidonen en daptomycine, mupirocine, tigecycline worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen nooit in dieren worden toegepast. Dit geldt ook voor toepassing via de cascade regeling onder heel specifieke voorwaarden.

Colistine

De GR adviseert het op de langere termijn uitsluiten van het gebruik van colistine. Het wordt niet meer als eerste keuze middel gebruikt en bij voorkeur alleen voor behandeling van individuele dieren na adequate diagnostiek. Omdat colistine nu als eerste keuze middel is opgenomen voor een aantal specifieke indicaties heeft het volledig uitsluiten van koppelbehandelingen enige tijd nodig, omdat goede alternatieven momenteel ontbreken. Het gebruik van colistine bij koppelbehandelingen dient wel aan strikte voorwaarden t.a.v. het ziektebeeld, de verwekker en de behandelmogelijkheden worden gebonden.

Beta-lactams

De GR adviseert voor de langere termijn restricties in het gebruik van alle beta-lactam antibiotica in verband met co-selectie voor ESBL/AmpC. Ook voor deze beta-lactams geldt dat ze niet meer als eerste keuze middel worden gebruikt en bij voorkeur alleen voor behandeling van individuele dieren na adequate diagnostiek. De WVAB differentieert dit advies omdat sommige beta-lactams geen specifieke invloed hebben op ESBL/AmpCs.

Beta-lactams waarvoor de restricties gelden zijn:

- aminopenicillines waaronder (**piv**)**ampicilline, amoxicilline, amoxicilline-clavulaanzuur**
 - 1e en 2e generatie cefalosporinen zoals **cefalothin, cefapirine, cefalexin, cefuroxime**.
- Dit worden per definitie 2^e-keuze middelen, die alleen voor individuele dieren mogen worden gebruikt

Het gebruik van smal-spectrum penicillines zoals **penicilline-G** (benzylpenicilline), **penicilline-V** (fenoxymethylpenicilline), **penethamaat-hydrojodide** en alle semisynthetische penicillines zoals **naftacilline of cloxacilline**, hebben geen invloed op het voorkomen van ESBL/AmpC-producerende organismen en kunnen als 1^e-keuze middelen worden gebruikt.

Aminoglycosiden

De GR adviseert deze klasse van middelen voor de langere termijn alleen nog toe te laten voor individuele dieren op basis van adequate diagnostiek. De groep van de aminoglycosiden omvat een groot assortiment aan werkzame stoffen. De WHO heeft gedefinieerd welke aminoglycosiden als van kritisch belang gelden voor de volksgezondheid

De WHO heeft de volgende aminoglycosiden als 'critically important' geclassificeerd ¹:

- **amikacine, arbekacine, gentamicine, netilmicine, tobramycine en streptomycine.**

¹ Collignon P, Powers JH, Chiller TM, Aidara-Kane A, Aarestrup FM. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):132-41.

- **apramycine** wordt toegevoegd omdat multiresistente ESBL en/of carapenamase-producerende organismen nog gevoelig kunnen zijn²

Als 'highly important' worden aangemerkt:

- **kanamycine**, **neomycine** en **spectinomycine** in verband met kruisresistentie met streptomycine
- Daarnaast worden in dieren nog **framycetine** en **paromomycine** gebruikt.

Het stoppen van het preventief en systematisch gebruik geldt voor alle aminoglycosiden die van kritisch belang voor de volksgezondheid zijn geclassificeerd inclusief apramycine. Dit geldt ook voor varianten waarvoor is of wordt aangetoond dat er kruisresistentie bestaat in Enterobacteriaceae met de als van kritisch belang geclassificeerde middelen. Dit worden dus per definitie tweede keuze middelen.

Quinolonen

De GR adviseert deze klasse van middelen voor de langere termijn alleen nog toe te laten voor individuele dieren op basis van adequate diagnostiek. De WHO classificeert zowel oudere quinolonen als nalidixine-, en piperidinezuur als de fluoroquinolonen (zoals ciprofloxacine) als zijnde van kritisch belang. Dit betekent dat voor alle veterinair gebruikte quinolonen (**flumequine**, **oxolinezuur**, **dano-**, **di-**, **enro-**, **iba-**, **marbo-**, **orbi-**, **prado-**, en **sarafloxacin**) de inperkingen in het gebruik gelden.

Macroliden

De macroliden worden niet genoemd door de Gezondheidsraad, omdat deze geen invloed hebben op het voorkomen van ESBL/AmpC-producerende organismen. Het volksgezondheidsbelang bestaat eruit dat deze middelen de voorkeurstherapie zijn voor *Legionella*, *Campylobacter* en MDR-Salmonella infecties. Het gebruik in landbouwhuisdieren kan leiden tot ontstaan en overdracht van macroliden resistentie in *Campylobacter* spp. en diergerelateerde MRSA.

Kip is de belangrijkste maar niet enige bron van campylobacter infecties bij de mens. Het gebruik van macroliden zou om die reden in pluimvee aan dezelfde restricties onderhevig moeten zijn als de quinolonen, en aminoglycosiden. Dit geldt ook voor legkippen waar tylosine met nul-dagen wachttermijn voor eieren is geregistreerd.

Veterinair is een aantal langwerkende macroliden op de markt gekomen die dus ook langdurig een selecterend effect zullen hebben op het voorkomen en verspreiden van resistentie. Voorbeelden zijn: **tulathromycine**, en **gamithromycine**. Ook voor deze middelen, die deels ook een Gram-negatief werkingsspectrum hebben, geldt dat deze niet preventief en systematisch dienen te worden ingezet maar uitsluiten nog bij individuele dieren.

Naast deze specificaties wordt de beleidslijn dat preventief en systematisch gebruik niet meer is toegestaan en koppelbehandelingen uitgefaseerd en alleen op basis van adequate diagnostiek.

Keuzevolgorde veterinair antibioticumbeleid op basis van het GR advies en Verordening (EU) 37/2010

De keuzevolgorde veterinair antibioticumbeleid voor het opstellen van de formularia is uitgewerkt in de bijgevoegde tabellen:

- Tabel 1 omschrijving eerste, tweede en derde keuze
- Tabel 2 indeling per werkzame stof
- Tabel 3 combinaties van antibiotica

Bronnen

- Gezondheidsraad "Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen" nr. 2011/16, Den Haag, 31 augustus 2011
- Verordening (EU) nr. 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden van residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong
- M.B. Melchior, dr. J. van Hout – van Dijk: Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie deel 1 t/m 4 Tijdschrift voor Diergeneeskunde, deel 136, deel I: afl. 7, 494-499; deel II: afl. 8, 572-577; deel III: afl. 9, 646-652; deel IV, afl. 9, 730-733.
- P.L. Geenen, M.G.J. Koene, H. Blaak, A.H. Havelaar, A.W. van de Giessen: Risk profile on antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans, RIVM Bilthoven 2010.

² Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, Woodford N. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. J Antimicrob Chemother. 2011 Jan;66(1):48-53. Epub 2010 Nov 14.

Tabel 1 Omschrijving van de definities voor de keuzevolgorde mogelijkheden voor het voorschrijven van antibiotica.

Indeling	Omschrijving
Eerste keuze	Empirische therapie met antibiotica die werkzaam zijn tegen de indicatie en geen specifiek effect hebben op het voorkomen van resistentie door extended spectrum beta-lactamases (ESBL) / AmpC producerende organismen.
Tweede keuze	Nee tenzij , waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan 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 direct mogelijk is.
Derde keuze	dit zijn antibiotica die van kritische belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij : alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief ABG is aangetoond dat er geen alternatieven zijn.
Verboden voor voedselproducerende dieren	dit zijn antibiotica die zijn verboden voor voedselproducerende dieren omdat deze antibiotica niet voorkomen in de bijlage tabel 1 van Verordening (EU) Nr. 37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 of in tabel 2 als verboden stof worden aangemerkt. Deze antibiotica kunnen wel voor niet voedselproducerende dieren worden voorgeschreven.

Tabel 2. Indeling in eerste, tweede en derde keuze per werkzame stof en verboden stoffen voor voedselproducerende dieren omdat daarvoor geen maximumwaarden voor residuen zijn vastgesteld. Groen wil zeggen kan als eerste keuze worden ingezet, geel is tweede keuze voor individuele dieren op basis van adequate diagnostiek, oranje is derde keuze voor individuele dieren als aangetoond is dat er geen alternatief voorhanden is en rood wil zeggen niet toegelaten voor voedselproducerende dieren.

Afkortingen in de kolom maximumwaarden voor residuen (MRL) op basis van Verordening (EU) nr. 37/2010 bijlage 1:

alle = alle voedselproducerende soorten; Zo = alle voedselproducerende zoogdieren; geen = is geen MRL beschikbaar;

H = alle herkauwers; R = rund melkgevend; Rn = rund niet melkgevend; G = Geiten; S = schapen;

Pa = paardachtigen;

P = pluimvee; K = kip; Ka = kalkoen;

Ko = konijn;

V = varken;

Vi = vissen; Za = Zalmachtigen;

Verboden zijn:

- voor voedselproducerende dieren op basis van Verordening (EU) nr. 37/2010 bijlage 2: chlooramfenicol, dapson, dimetridazol, metronidazol, ronidazol en nitrofuranen inclusief furazolidon. Deze stoffen zijn niet in de indeling opgenomen.
- voor alle dieren: carbapenems, glycopeptiden, oxazolidonen en daptomycine, mupirocine, tigecycline ook voor toepassing via de cascade regeling onder heel specifieke voorwaarden.

Groep	Werkzame stof	MRL	Spectrum	Werkzaam tegen	Opmerkingen
Penicillines (beta-lactams)	Cloxacilline	alle	Smal	G+ bacteriën	
	Dicloxacilline	alle			
	Methicilline	geen			
	Nafcilline	H			
	Oxacilline	alle			
	Fenoxymethylpenicilline = Penicilline V	V,P	Smal	G+ bacteriën incl. Clostridium	
	Benzylpenicilline = Penicilline G	alle	Smal	G+ bacteriën incl. Pasteurella, Mannheimia, Actinobacillus, Haemophilus, Histophilus	
	Penethamaat hydrojodide	Zo			
	Amoxicilline	alle	Breed	G+ en G- bacteriën en anaëroben	Individuele dieren
	Ampicilline	alle			
	Clavulaanzuur	R,V			
	Pivampicilline	geen			

Groep	Werkzame stof	MRL	Spectrum	Werkzaam tegen	Opmerkingen
Cefalosporinen (beta-lactams)	Cefadroxil	geen	Breed	G+ bacteriën waaronder penicillinase producerende stafylokokken. Enterokokken zijn resistent, G- bacteriën matig gevoelig.	
	Cefacetril	R			Individuele dieren
	Cefalexin	R			
	Cefalonium	R			
	Cefalothin	geen			Individuele dieren
	Cefapirin	R			
	Cefalozin	R,S,G			
	Cefuroxime	geen			
	Cefoperazon	R	Breed	G+ en G-bacteriën	Individuele dieren, geen alternatief
	Cefquinome	R,V,Pa			
	Ceftiofur	Zo			
	Cefovecin	geen			
Tetracyclinen	Chloortetracycline	alle	Breed	G+ en G- bacteriën anaëroben m.u.v. Pseudomonas, Incl. Mycoplasma, Brucella, Coxiella, Ehrlichia, Rickettsia Chlamydomphila, sommige myco- bacterium en diverse protozoën (Plasmodium falciparum, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Leishmania major, Trichomonas, Toxoplasma gondii)	
	Doxycycline	R,V,P			
	Oxytetracycline	alle			
	Tetracycline	alle			
Fenicolen	Florfenicol	alle	Breed	G+ en G- bacteriën, anaëroben, inclusief Rickettsia, Chlamydomphila	
	Thiamfenicol	alle			
Sulfonamiden	Sulfachloorpyridazine	alle	Breed	G+ en G-bacteriën	
	Sulfaclozine	alle			
	Sulfadiazine	alle			
	Sulfadimethoxine	alle			
	Sulfadimidine	alle			
	Sulfadoxine	alle			
	Sulfamethoxazol	alle			
	Sulfasalazine	alle			
	Sulfaquinoxaline	alle			
Diaminopyrimidinen	Baquiloprim	R,V	Breed	G+ en G-bacteriën	
	Trimethoprim	alle			
Lincosamiden	Clindamycine	geen	Smal	G+ bacteriën anaëroben, Mycoplasma en diverse protozoën (Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum)	
	Lincomycine	alle			
	Pirlimycine	R			
Macroliden	Erythromycine	alle	Smal	G+ bacteriën, anaëroben, Mycoplasma, Campylobacter, Lawsonia, Brachyspira	Alleen op basis van adequate diagnostiek
	Tylosine	alle			
	Tylosine voor pluimvee				
	Spiramycine	R,V,K			

Groep	Werkzame stof	MRL	Spectrum	Werkzaam tegen	Opmerkingen
	Tylvalosine	V,P	Smal	G+ bacteriën, anaëroben, Mycoplasma, Campylobacter, Lawsonia, Brachyspira, Ornithobacterium	
	Tylvalosine voor pluimvee				Alleen op basis van adequate diagnostiek
	Azithromycine	geen	Breed	G+ en G- bacteriën, Mycoplasma, Chlamydia	Alleen op basis van adequate diagnostiek Individuele dieren
	Clarithromycine	geen			
	Tilmicosine	alle			
	Tilmicosine voor pluimvee				
	Gamithromycine	Rn			
	Tulathromycine	R,V			
	Tildipirosine	Rn, V			
Pleuromutilinen	Tiamulin	V, K, Ka, Ko	Smal	G+ bacteriën, anaëroben, Mycoplasma	
	Valnemuline	V			
Aminoglycosiden	Apramycine	R,S,V,K, Ko	Smal	G- bacteriën en stafylokokken	Individuele dieren
	Amikacine	geen			
	Arbekacine	geen			
	Dihydrostreptomycine	H,V,Ko			Individuele dieren, geen alternatief
	Framycetine	alle			
	Gentamicine	R,V			Individuele dieren, geen alternatief
	Kanamycine	Alle behalve vissen			
	Netilmicine	geen			
	Neomycine	alle			Individuele dieren
	Streptomycine	H,V,Ko			
	Tobramycine	geen			
	Paromomycine	alle	Breed	G- en G+ bacteriën incl diverse protozoën (Cryptosporidien, Histomonas)	alleen op basis van adequate diagnostiek
	Spectinomycine	alle			
Aminocoumarin	Albamycin	geen	Smal	stafylococcen	
	Novobiocin	R			
(Fluoro)quinolonen = (Fluor)chinolonen	Flumequine	alle	Smal	G- bacteriën, Campylobacter	Individuele dieren
	Nalidixinezuur	geen			
	Oxolinezuur	alle			Individuele dieren
	Pipemidinezuur	geen			
	Danofloxacin	alle	Breed	G- bacteriën, mycoplasma, Pseudomonas, Campylobacter. Minder werkzaam tegen G+ kokken	Individuele dieren, geen alternatief
	Difloxacin	alle			
	Enrofloxacin	alle			
	Ibafloxacin	geen			
	Marbofloxacin	R,V			Individuele dieren, geen alternatief
	Orbifloxacin	geen			
	Pradofloxacin	geen			

Groep	Werkzame stof	MRL	Spectrum	Werkzaam tegen	Opmerkingen
	Sarafloxacin	K, Za			Individuele dieren, geen alternatief
Polymyxinen	Polymyxine B	geen	Smal	G- bacteriën	Individuele dieren
	Polymyxine E (= colistine)	alle			
Rifamycinen	Rifampicine	geen	Smal	stafylokokken, mycobacteriën	
	Rifaximine	Zo			
Cyclische polypeptides	Bacitracine	R, Ko	Smal	G+ bacteriën	
Orthomycinen	Avilamycine	V,P,Ko	Smal	G+ bacteriën	
Polyether ionofoeren	Lasolocid	P			
	Monensin	R			
Fusidinezuur	Fusidinezuur	geen	Smal	stafylokokken	

Tabel 3. Indeling in eerste, tweede en derde keuze van combinaties van antibiotica. Groen wil zeggen kan als eerste keuze worden ingezet, geel is tweede keuze voor individuele dieren op basis van adequate diagnostiek, oranje is derde keuze voor individuele dieren als aangetoond is dat er geen alternatief voorhanden.

Combinaties	Werkzame stoffen*	Spectrum**	Opmerkingen
Penicillinen met aminoglycosiden	Penicilline / kanamycine	Breed	Individuele dieren
	Penicilline / neomycine		
	Penicilline / streptomycine		
Penicillinen combinaties	Amoxicilline / clavulaanzuur	Breed	
Penicillinen met colistine	Amoxicilline / colistine	Breed	
Cefalosporinen met aminoglycoside	Cefalexine / kanamycine	Breed	
Trimethoprim met sulfonamiden	Trimethoprim met sulfonamide	Breed	Individuele dieren, voor pluimvee alleen op basis van adequate diagnostiek
Lincomycine met spectinomycine	Lincomycine / spectinomycine	Breed	

* zie MRL van de individuele componenten

** zie het bacteriële spectrum van de individuele componenten