



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

ADVIES

**VERANTWOORD
ANTIBIOTICUMGEBRUIK
BIJ DE KEIZERSNEDE VAN HET RUND**

*

Revisie van de richtlijnen

AMCRA is het federaal kenniscentrum voor alles wat te maken heeft met antibioticumgebruik 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 antibioticumbeleid 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 9/11/2022

SAMENVATTING

Dit advies heeft tot doel aanbevelingen te geven met betrekking tot perioperatieve antibioticabehandelingen bij de keizersnede, de meest uitgevoerde chirurgische ingreep bij rundvee in België (Djebala, 2021). De aanbevelingen zullen dienen als basis voor een nieuw hoofdstuk over de keizersnede bij het rund in het formularium (online- en pocketversie).

Onderstaande aanbevelingen voor antibioticumtherapie bij de keizersnede van het rund moeten gezien worden als tijdelijk en gebaseerd op de huidige beperkte wetenschappelijke argumenten. **De experts van deze werkgroep bevelen preklinische studies aan, uitgevoerd in praktijkomstandigheden in België om later “evidence-based” richtlijnen te kunnen formuleren.**

ALGEMENE AANBEVELINGEN

- **Er is bij voorkeur een antibioticum voorhanden dat een vergunning heeft voor gebruik bij keizersnede, of in bredere zin een vergunning voor gebruik bij een perioperatieve antibioticumbehandeling bij het rund.**
- **De noodzaak van een profylactische antibioticumbehandeling bij de keizersnede van het rund moet steeds door de dierenarts worden beoordeeld.**

SPECIFIEKE AANBEVELINGEN

Onderstaande aanbevelingen dienen als richtlijn voor de dierenarts:

- **De toedieningsweg en de dosis van het gebruikte antibioticum moeten conform de aanbevelingen van de SKP van het verhandelde product zijn.**
- **Als de dierenarts het nodig acht om profylactisch antibiotica te gebruiken, wordt het gebruik van procaïne benzylpenicilline als 1^{ste} keuzemiddel aanbevolen, toe te dienen via intramusculaire weg bij de start van de voorbereidingsfase (van zodra de dierenarts ter plaatse aankomt), bij voorkeur 15**

tot 60 minuten voor de start van de operatie, en dit aan de dosis zoals aangegeven in de SKP van het product.

- **Wanneer er complicaties optreden, is er geen enkel eerste keuze antibioticum dat kan worden aanbevolen. Wanneer er complicaties optreden, beslist de dierenarts geval per geval welk antibioticum hij kiest. Hij houdt daarbij rekening met specifieke risicofactoren.**

Ondanks de beperkte informatie op heden, werden de bovenstaande aanbevelingen geformuleerd om de dierenartsen te sensibiliseren over een rationeel antibioticumgebruik bij de keizersnede bij het rund. Deze aanbevelingen zullen er ook toe leiden dat antibioticumbehandelingen rond het tijdstip van keizersnede uniformer worden. Om ervoor te zorgen dat de aanbevelingen in het werkveld worden verspreid en toegepast, zal er **specifiek gecommuniceerd** worden aan de dierenartsen als verantwoordelijken voor de behandeling enerzijds, en aan de veehouders als eigenaars van en verantwoordelijken voor de dieren anderzijds. De aanbevelingen zullen worden gepromoot en gebruikt in universitaire dierenklinieken om **studenten en toekomstige dierenartsen te sensibiliseren**. De resultaten van de toepassing van de aanbevelingen voor antibioticumbehandelingen zullen worden gebruikt om de doeltreffendheid van de aanbevelingen te meten en de kennis en toepassing ervan bij praktijkdierenartsen te bevorderen.

INHOUDSTAFEL

Samenvatting	3
Algemene aanbevelingen	3
Specifieke aanbevelingen	3
Inhoudstafel	5
Context en doelstelling van het advies	6
De keizersnede in de context van de Europese verordening 2019/6.....	6
Goede veterinaire praktijken	6
De profylactische antibioticumbehandeling	7
Gebruik buiten de vergunning voor het in de handel brengen.....	8
Het risico op besmetting.....	9
Complicaties tijdens de operatie	9
Externe factoren die losstaan van de operatie.....	10
Aanwezige kiemen.....	11
Antibioticakeuze bij de keizersnede	12
Eerste keuze antibiotica bij de keizersnede bij het rund	13
Huidige praktijken met betrekking tot de keuze van antibiotica door Belgische dierenartsen	14
Toedieningswegen.....	15
Gegevens over farmacokinetiek	15
Huidige praktijken met betrekking tot het toedienen van antibiotica door Belgische dierenartsen	16
Toedieningsmoment.....	17
Huidige praktijken met betrekking tot het toedieningsmoment van antibiotica door Belgische dierenartsen	18
Dosis.....	18
Huidige praktijken met betrekking tot de dosering van de toegediende antibiotica door Belgische dierenartsen	19
Ontbrekende gegevens en aanbevolen wetenschappelijk onderzoek.....	19
Finale aanbevelingen voor antibioticumtherapie bij de keizersnede van het rund.....	20
Algemene aanbevelingen	20
Specifieke aanbevelingen	20
Referenties	21
Werkgroepleden.....	23

CONTEXT EN DOELSTELLING VAN HET ADVIES

De keizersnede is in België de meest uitgevoerde chirurgische ingreep bij rundvee. Bij een **geplande keizersnede** is er geen sprake van obstetrische interventies. Een **spoedkeizersnede** wordt uitgevoerd wanneer er sprake is van dystocie en de obstetrische interventies om de foetus vaginaal ter wereld te brengen mislukt zijn.

In 2012 werd een technische werkgroep opgericht, die onder leiding van AMCRA richtlijnen (formularium) formuleerde voor de antibioticumbehandeling van meerdere bacteriële pathologieën bij rundvee. De werkgroep heeft toen aanbevelingen uitgebracht met betrekking tot perioperatieve antibioticumbehandelingen, onder meer bij de keizersnede (AMCRA, 2012).

Dat het nu nodig is om de aanbevelingen in het formularium voor de keizersnede bij rundvee te herzien, heeft verschillende redenen. Eerst en vooral is het belangrijk om de richtlijnen aan te passen aan de meest recente kennis, gebaseerd op onderzoek over het onderwerp. Ten tweede is het essentieel dat de aanbevelingen duidelijk en makkelijk te interpreteren zijn. Dat zorgt er namelijk voor dat meer dierenartsen dezelfde praktijken toepassen.

Dit advies heeft tot doel aanbevelingen te formuleren met betrekking tot de perioperatieve antibioticumbehandeling bij de keizersnede van het rund. De aanbevelingen zullen dienen als basis voor een nieuw hoofdstuk over de keizersnede bij het rund in het formularium van AMCRA (online- en pocketversie).

DE KEIZERSNEDE IN DE CONTEXT VAN DE EUROPESE VERORDENING 2019/6

GOEDE VETERINAIRE PRAKTIJKEN

Voor er aanbevelingen met betrekking tot antibioticumbehandelingen geformuleerd kunnen worden, is het essentieel om te wijzen op het belang van goede praktijken vóór, tijdens en na de chirurgische ingreep om het risico op bacteriële besmetting te beperken. Een aangepaste omgeving (een keizersnedebox) en voortdurende asepsie (het dier en de operatieplek voorbereiden met reinigings- en ontsmettingsmiddelen; steriele

handschoenen, chirurgische instrumenten en producten gebruiken; de operatietijd beperken) zijn slechts enkele voorbeelden van goede praktijken die de dierenarts moet toepassen om infecties tijdens de chirurgische ingreep te vermijden of het risico erop te verkleinen. Dit advies heeft niet tot doel een overzicht te bieden van de goede praktijken en de preventieve maatregelen tijdens de keizersnede.

Het protocol voor de keizersnede bij het rund wordt in België door meerdere auteurs besproken (Hanzen et al. 1998 ; Hanzen et al., 2011a et b; Kolkman et al., 2010). Het protocol zal tevens gedetailleerd worden beschreven in het 'Livre Blanc' dat aan deze chirurgische ingreep is gewijd en dat is opgesteld onder impuls van de UPV-ULIEGE-werkgroep keizersnede (in voorbereiding).

Om het risico op besmetting tijdens een chirurgische ingreep bij runderen te beperken, dienen alle mogelijke preventieve maatregelen te worden genomen. Een profylactische antibioticumbehandeling mag nooit in de plaats komen van de preventieve basismaatregelen. De dierenarts moet de keizersnede in de beste hygiënische omstandigheden en met oog voor bioveiligheid kunnen uitvoeren, om de risico's voor de dierenarts en het dier te beperken (geschikte plaats/lokaal met de mogelijkheid tot goede immobilisatie en vlot te reinigen).

DE PROFYLACTISCHE ANTIBIOTICUMBEHANDELING

De definitie van "**profylaxe**" zoals beschreven in de Europese Verordening (2019/6) luidt als volgt (Art. 4(16)): "de toediening van een geneesmiddel aan een dier of groep dieren voordat er klinische ziektesymptomen optreden, om te voorkomen dat een ziekte of infectie zich voordoet". In artikel 107 paragraaf 3 verduidelijkt de Verordening (EU) 2019/6 de condities die moeten vervuld zijn in het geval een **profylactische antibioticumbehandeling** wordt toegediend: "Antimicrobiële geneesmiddelen worden niet gebruikt voor profylaxe, behalve in uitzonderlijke gevallen, voor de toediening aan een individueel dier of een beperkt aantal dieren wanneer het risico op een infectie of een besmettelijke ziekte erg hoog is en de gevolgen waarschijnlijk ernstig zullen zijn. In dergelijke gevallen wordt het gebruik van antibiotische geneesmiddelen voor profylaxe beperkt tot de toediening aan één individueel dier."

GEBRUIK BUITEN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De Verordening (EU) 2019/6 verduidelijkt de voorwaarden voor het gebruik van diergeneesmiddelen als volgt (Art. 106, paragraaf 1): “Diergeneesmiddelen worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen” (VHB). Indien in een lidstaat geen diergeneesmiddel is toegelaten voor een indicatie betreffende een (niet-)voedselproducerende diersoort, dan kan de verantwoordelijke dierenarts in afwijking van artikel 106, paragraaf 1, de betrokken dieren uitzonderlijk op eigen verantwoordelijkheid en met name om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, behandelen met geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik waarvoor in België of in een andere lidstaat overeenkomstig deze verordening een vergunning voor gebruik bij dezelfde of bij een andere diersoort voor dezelfde of een andere indicatie is verleend (eerste stap van de cascaderegelgeving voor (niet-)voedselproducerende diersoorten (art. 112 en 113).

Er is momenteel in België geen enkel diergeneeskundig antibioticum vergund voor profylactisch gebruik bij keizersnede, of in bredere zin, voor de perioperatieve behandeling van runderen. In de afwezigheid van een dergelijk diergeneesmiddel met deze specifieke indicatie, kan de dierenarts een antibioticum kiezen op basis van de te volgen stappen in de cascaderegelgeving. In geval van gebruik buiten de VHB draagt de dierenarts de verantwoordelijkheid voor het gekozen antibioticum. De dierenarts moet waken over de garantie van de doeltreffendheid van de behandeling en dat het antibioticum op de juiste wijze wordt gebruikt om het risico op resistentieontwikkeling te beperken. Volgende aspecten moeten aandachtig in beschouwing worden genomen:

- De juiste dosis (voldoende hoog);
- De juiste duur (zo kort mogelijk);
- De juiste frequentie van toedienen;

- Het beperken van opeenvolgende behandelingen bij hetzelfde dier (zeker in het geval van verschillende actieve antibacteriële substanties);
- Bij het toedienen rekening houden met de volgende belangrijke farmacodynamische parameters: de minimale inhibitorische concentratie (MIC), de maximale antibioticumconcentratie (C_{max}), het tijdsinterval waarin de concentratie van het antibioticum hoger is dan de MIC (tijd boven de MIC), en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (gebied onder de curve of AUC).

In het geval van een antibioticumbehandeling bij de keizersnede van het rund of in bredere zin bij de perioperatieve antibioticumbehandeling van het rund, mag de dierenarts uitzonderlijk een antibioticum gebruiken buiten de vergunning om (onder de voorwaarden van de cascaderegelgeving) en dit op eigen verantwoordelijkheid.

HET RISICO OP BESMETTING

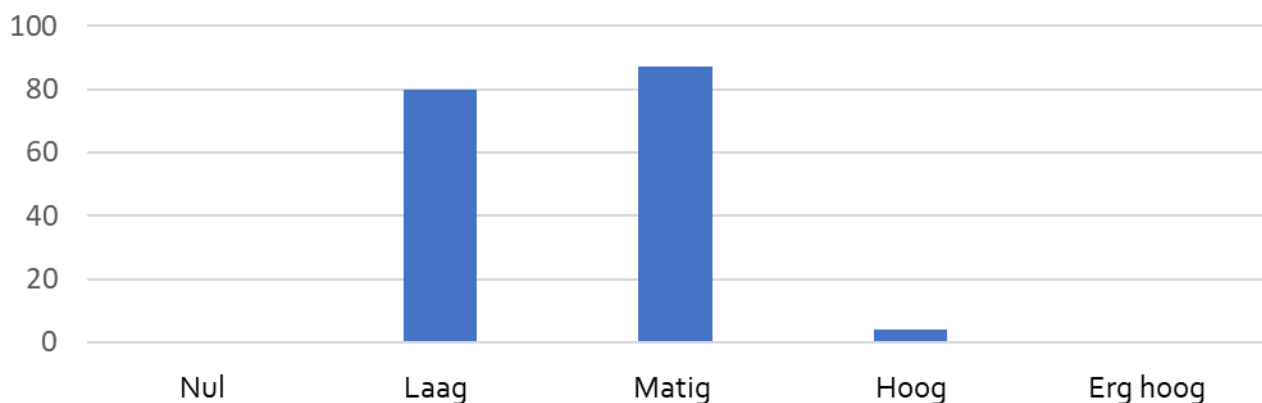
Het risico op besmetting en secundaire infecties bij de keizersnede wordt bepaald door complicaties tijdens de operatie en externe factoren die los staan van de operatie.

COMPLICATIES TIJDENS DE OPERATIE

Complicaties kunnen zowel optreden bij een geplande keizersnede (bijvoorbeeld bij foetale afwijkingen) als bij een spoedkeizersnede, die per definitie uitgevoerd wordt wanneer er sprake is van dystocie en de obstetrische interventies bij vaginale geboorte mislukt zijn. Algemeen gezegd is het risico op infectie kleiner bij een keizersnede (gepland of spoed) zonder operatieve complicaties dan bij een keizersnede met complicaties. **Helaas zijn er momenteel geen wetenschappelijke studies die het risico op infectie meten bij het uitvoeren van een keizersnede (zonder of met complicaties) in veldomstandigheden.**

Een enquête onder 870 Waalse dierenartsen werd gelanceerd door UPV in februari 2022 op haar professionele sociale netwerken om het contaminatierisico in te schatten. De enquête leverde 171 antwoorden op die **het contaminatierisico van een keizersnede zonder complicaties tijdens de chirurgie tussen laag en matig rangschikten. Hierbij dient opgemerkt dat deze risico-inschatting uitgaat van de huidige situatie waarbij er bij iedere keizersnede een antibioticumbehandeling wordt ingesteld. Er werd niet gevraagd hoe groot de kans op infectie zou zijn indien er geen antibiotica zou worden toegediend. Daarnaast maakten de bevraagde dierenartsen de inschatting dat het risico nooit als nul kan beschouwd worden, ook wanneer antibiotica profylactisch gebruikt worden. Deze inschatting stemt ook overeen met de mening van de voor dit advies geraadpleegde experts.**

Graad van risico op contaminatie bij een keizersnede zonder complicaties - enquête bij Waalse praktijkdierenartsen n= 171 (21/02/2022)



Bij een keizersnede met complicaties tijdens de chirurgie varieert het risico op besmetting van hoog tot zeer hoog.

Er is wetenschappelijk onderzoek nodig die het risico tot infectie in kaart brengt bij de uitvoering van een keizersnede met en zonder complicaties.

EXTERNE FACTOREN DIE LOSSTAAN VAN DE OPERATIE

Het risico op besmetting wordt ook beïnvloed door omgevingsfactoren (zoals de netheid van de stal waar de chirurgische ingreep wordt uitgevoerd), de algemene toestand van het dier (leeftijd, aantal eerdere

keizersnedes, voedingsstatus ...) en de kudde (gezondheidstoestand, infecties, parasitaire infestaties, voedingsstatus ...).

De dierenarts evalueert het risico op besmetting voor, tijdens en na de keizersnede en houdt daarbij rekening met mogelijke operationele complicaties en andere externe factoren die losstaan van de operatie (omgeving, algemene toestand van het dier en van de kudde). Bij een keizersnede zonder complicaties varieert voor een praktijkdierenarts het besmettingsrisico in het algemeen van laag tot matig. Bij een keizersnede met complicaties varieert het risico op besmetting van hoog tot zeer hoog.

AANWEZIGE KIEMEN

In een onderzoek uit 1997 (Mijten *et al.*, 1997) bleek dat er bij 19 van de 23 onderzochte koeien Gram-positieve en Gram-negatieve aërobe en anaërobe bacteriën in het vruchtwater konden worden geïsoleerd, kort nadat het kalf via keizersnede ter wereld werd gebracht. Wanneer de vruchtzak (het amnion) vóór het verloskundig onderzoek was gebroken, waren er significant meer bacteriën aanwezig. Bepaalde bacteriën geïdentificeerd in het onderzoek als *Actinomyces* zouden nu op basis van een nieuwe taxonomie, waarschijnlijk geclassificeerd worden als *Trueperella pyogenes* (Mijten *et al.*, 1997). **De resultaten van het onderzoek van Mijten *et al.* (1997) maken het echter niet mogelijk conclusies te trekken over de werkelijk aanwezige kiemen en moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd.**

Andere onderzoeken werden uitgevoerd **tijdens complicaties die na een keizersnede ontstonden**. Het onderzoek van Gille *et al.* (2016) toont met aan de hand van seroma's (fibrineuze pariëtale peritonitis), die na de keizersnede zijn ontstaan, de aanwezigheid van *Mycoplasma bovis* aan. Wanneer *M. bovis* aanwezig is op een veehouderij, kan de kiem vanaf andere plaatsen van infectie (arthritis) via de bloedbaan het buikvlies bereiken. **Dit onderzoek toont aan hoe belangrijk het is om niet enkel de gezondheidstoestand van de koe die de keizersnede ondergaat te onderzoeken, maar ook die van de kudde** (Gille *et al.*, 2016).

In een recent onderzoek van Djebala *et al.* (2020) werden meerdere kiemen aangetroffen in het peritoneale wondvocht van koeien met fibrineuze pariëtale peritonitis (**fpp**), **een complicatie die bij ongeveer 1 % van de**

koeien enkele weken na een keizersnede optreedt. *Trueperella pyogenes* en *Escherichia coli* werden het vaakst geïsoleerd. In een tweede onderzoek heeft hetzelfde onderzoeksteam aangetoond dat een aanzienlijk deel van de bacteriestammen *Escherichia coli* en *Proteus mirabilis*, die werden geïsoleerd bij koeien met fpp, resistent waren tegen één of meerdere antibioticumklassen (ook tegen kritisch belangrijke antibiotica) (Djebala *et al.*, 2021b). **De rol van deze bacteriestammen als kiemen die daadwerkelijk aanwezig zijn bij een keizersnede en bij de pathogenese van fibrineuze pariëtale peritonitis moet nog worden verduidelijkt** (Djebala *et al.*, 2020 et 2021b).

Op basis van de beschikbare gegevens kunnen we concluderen dat het onmogelijk blijkt *a priori* te bepalen welke kiemen verantwoordelijk zijn voor besmettingen bij runderen die een keizersnede ondergaan. Wetenschappelijk onderzoek moet het mogelijk maken te bepalen welke meest voorkomende kiemen aanwezig zijn bij keizersnedes met en zonder complicaties.

ANTIBIOTICAKEUZE BIJ DE KEIZERSNEDE

Op dit moment is er in België geen enkel antibioticum dat een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) heeft voor gebruik bij een keizersnede of, in bredere zin, bij de perioperatieve behandeling van rundvee. De indicaties opgenomen in de SKP van heel wat antibiotica voor runderen zijn zeer breed geformuleerd en bevatten slechts de volgende verduidelijking: "Dit diergeneesmiddel is aangewezen bij de behandeling van ziekten veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor de werkzame stof". Doordat er geen precieze indicaties zijn, **is het aan de dierenarts om de beste stof te kiezen.** Hij kan éénzelfde antibioticum gebruiken voor verschillende infecties, zolang micro-organismen gevoelig zijn voor de werkzame stof. Van alle antibiotica met een brede indicatie, zijn er verschillende met een gele^A AMCRA-kleurcode en letter (**cefalexine, procaïne benzylpenicilline, trimethoprim + sulfonamiden**) en een oranje^B code en letter (**amoxicilline, ampicilline, oxytetracycline** en combinaties zoals **amoxicilline + clavulaanzuur, procaïne**

benzylpenicilline + dihydrostreptomycine, procaïne benzylpenicilline + neomycine). De kleurcodes/letters wijzen op de gebruiksvoorwaarden van de moleculen en werken als volgt:

Geel^A

Dit zijn antibacteriële middelen die mogen ingezet worden voor curatieve behandeling. De diagnose wordt bij voorkeur ondersteund door aanvullend laboratoriumonderzoek (bacteriologisch onderzoek en/of PCR, serologie, cytologie, ...) en indien mogelijk wordt er een antibacteriële gevoeligheidstest van de pathogene kiem uitgevoerd.

Oranje^B

Dit zijn antibacteriële middelen die mogen ingezet worden voor curatieve behandeling op voorwaarde dat aanvullend laboratoriumonderzoek (bacteriologisch onderzoek en/of PCR, serologie, cytologie, ...) de diagnose ondersteunt en er, indien mogelijk, ook een antibacteriële gevoeligheidstest van de pathogene kiem wordt aangelegd. Indien aanvullend laboratoriumonderzoek onmogelijk of niet onmiddellijk voorhanden is, kan een oranje middel worden gebruikt als blijkt dat dit een goede therapeutische keuze is. Voorwaarde is wel dat er geen geel middel ontegensprekelijk werkzaam is.

Bij gebrek aan specifieke indicaties moet er bij de keuze van een antibacterieel middel bovendien rekening worden gehouden met de farmacokinetische eigenschappen van elk middel. Die staan vermeld in de SKP en staan de dierenarts toe na te gaan of er een voldoende hoge concentratie kan worden bereikt op de plaats van infectie (<https://www.vetcompendium.be/nl/node/3639>).

EERSTE KEUZE ANTIBIOTICA BIJ DE KEIZERSNEDE BIJ HET RUND

De deskundigen die in het kader van dit advies werden geraadpleegd, hebben de volgende drie argumenten in acht genomen vóór ze een aanbeveling formuleerden:

1) Wanneer de betrokken kiemen onbekend zijn en er sprake is van een niet-gecompliceerde keizersnede (met “experte een laag tot matig risico op besmetting), menen de geraadpleegde deskundigen dat de commensale en/of facultatief pathogene bacteriën op de huid van de koe en de dierenarts de grootste infectiebron voor de operatiewonde vormen (bijvoorbeeld *Staphylococcus spp.*) zijn. **Deze kiemen zijn van nature gevoelig voor procaïne benzylpenicilline, hoewel de dierenarts rekening moet houden met het voorkomen van verworven resistentie.**

2) Om de commensale en/of facultatief pathogene bacteriën op de huid te bestrijden, moet er bij voorkeur gekozen worden voor **procaïne benzylpenicilline** (een antibioticum met een gele AMCRA-kleurcode) in plaats van andere werkzame moleculen (zoals amoxicilline, een antibioticum met een oranje kleurcode).

3) Zoals Djebala *et al.* (2021a) hebben aangetoond, overschrijdt de plasmaconcentratie van procaïne benzylpenicilline al 15 minuten na intramusculaire injectie bij rundvee de minimale inhibitorische concentratie (MIC) van de voor deze molecuule gevoelige bacteriën (Djebala *et al.*, 2021a). Er wordt dieper ingegaan op het onderzoek in het hoofdstuk 'Toedieningsmoment'.

Op basis van die drie vaststellingen bevelen de deskundigen procaïne benzylpenicilline aan als eerste keuze antibioticum bij de niet-gecompliceerde keizersnede bij het rund.

Voor de gecompliceerde keizersnede (waarbij er volgens de deskundigen sprake is van een polymicrobiële context) kan er geen specifiek eerste keuze antibioticum worden aanbevolen.

HUIDIGE PRAKTIJKEN MET BETREKKING TOT DE KEUZE VAN ANTIBIOTICA DOOR BELGISCHE DIERENARTSEN

Uit een onderzoek dat werd uitgevoerd bij Vlaamse dierenartsen die voornamelijk actief zijn in de rundveesector, blijkt dat 52 % van de respondenten procaïne benzylpenicilline gebruikt **bij een niet-gecompliceerde keizersnede** (De Coensel *et al.*, 2020), terwijl 48 % van de respondenten combinaties gebruiken om het werkingsspectrum te vergroten (procaïne benzylpenicilline + neomycine voor 25 % van de

respondenten; procaïne benzylpenicilline + dihydrostreptomycine voor 7 % van de respondenten of lincomycine + spectinomycine voor 7 % van de respondenten) (De Coensel *et al.*, 2020).

In Wallonië heeft een gelijkaardig onderzoek aangetoond dat de meeste dierenartsen procaïne benzylpenicilline gebruiken bij de keizersnede, terwijl een minderheid andere moleculen gebruikt, zoals amoxicilline, oxytetracycline en de combinatie lincomycine + spectinomycine (Djebala *et al.*, 2019).

TOEDIENINGSWEGEN

Een diergeneesmiddel met een antibioticum moet worden toegediend zoals beschreven in de SKP. De toedieningsweg aangegeven in de SKP van producten met procaïne benzylpenicilline (1^{ste} keuze antibioticum bij de ongecompliceerde keizersnede volgens het advies van de experten) is intramusculair (IM).

Het protocol voor de keizersnede bij het rund is in België beschreven door verschillende auteurs (Hanzen et al. 1998; Hanzen et al., 2011a et b; Kolkman et al., 2010): in deze artikelen wordt procaïne benzylpenicilline toegediend volgens verschillende wegen (intramusculair, intraperitoneaal, tussen de spierlagen).

GEGEVENS OVER FARMACOKINETIEK

Bij het gebruik van een antibioticum moet rekening gehouden worden met de farmacokinetiek van de molecule. Er zijn gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek (plasmaconcentraties) van procaïne benzylpenicilline na toediening via intramusculaire en intraperitoneale weg bij runderen.

Chicoine en collega's (Chicoine *et al.*, 2009) hebben de farmacokinetiek in kaart gebracht na toediening van 21.000 IU/kg procaïne benzylpenicilline via intraperitoneale weg bij melkkoeien. Procaïne benzylpenicilline bereikt daarbij een maximale plasmaconcentratie (5,5 +/- 2,6 µg/ml) 45 min +/- 15 min na toediening, maar gemiddelde concentraties van reeds 2 µg/ml konden worden gemeten 15 min na toediening (Chicoine *et al.*, 2009). Volgens de auteurs zou deze concentratie werkzaam zijn tegen Gram-positieve en anaerobe bacteriën die mogelijk teruggevonden kunnen worden op de plaats van infectie (Chicoine *et al.*, 2009).

Djebala en collega's (2021a) onderzochten in één van hun gepubliceerde studies de plasmaconcentratie van procaïne benzylpenicilline na intramusculaire toediening van 21.000 IU/kg bij niet drachtige koeien. Hieruit bleek dat de plasmaconcentratie 15 minuten na toediening hoger was dan de MIC van aan deze molecule gevoelige bacteriën en dat deze hoger bleef gedurende minstens 8 uren (Djebala et al., 2021a). Bovendien steeg de plasmaconcentratie geleidelijk om één uur na toediening een niveau te bereiken die hoger was dan de MIC van matig gevoelige bacteriën (Djebala et al., 2021a).

Op basis van de beschikbare informatie blijkt de toediening van procaïne benzylpenicilline via de intramusculaire en intraperitoneale toedieningsweg te resulteren in voldoende hoge plasmaconcentraties om efficiënt te zijn tegen gevoelige bacteriën. Er ontbreken echter studies die de weefselconcentraties tonen die relevant zijn bij keizersnede.

Penicilline is een tijdsafhankelijk antibioticum. Zijn werkzaamheid is dus niet enkel afhankelijk van de bereikte plasmaconcentratie, maar ook van het tijdsinterval waarin de plasmaconcentratie boven de MIC van gevoelige bacterie blijft.

De gebruikte toedieningsweg van een antibioticum moet overeenkomstig de SKP van het diergeneesmiddel zijn. Het gebruik buitenom de SKP vindt plaats onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts, met het naleven van de wettelijke voorwaarden en met het in acht nemen van een gepaste wachttijd. De experts adviseren om veldstudies uit te voeren om de doeltreffendheid van de intramusculaire en intraperitoneale toedieningsweg te onderzoeken.

HUIDIGE PRAKTIJKEN MET BETREKKING TOT HET TOEDIENEN VAN ANTIBIOTICA DOOR BELGISCHE DIERENARTSEN

Op basis van recente resultaten van bevragingen die werden uitgevoerd bij Belgische dierenartsen, werd er geconcludeerd dat deze dierenartsen regelmatig andere toedieningswegen gebruiken dan die vermeld in de SKP van het product (De Coensel *et al.*, 2020; Djebala *et al.*, 2019). In Wallonië kiezen 88 van de 113 bevroegde dierenartsen intraperitoneale toediening (IP), 82/113 intramusculaire toediening, 43/113 toediening tussen

de verschillende spierlagen en 22/113 intra-uteriene toediening (Djebala *et al.*, 2019). De cijfers wijzen er tevens op dat meerdere dierenartsen verschillende toedieningswegen tijdens eenzelfde keizersnede combineren: slechts 26/113 gebruiken één enkele toedieningsweg, 45/113 gebruiken er twee en 34/113 gebruiken er drie (Djebala *et al.*, 2019). Vlaanderen kent een gelijkaardige situatie, met 83 van de 133 bevraagde dierenartsen die meerdere keren dezelfde koe behandelen (voor, tijdens en na de keizersnede) en daarbij verschillende toedieningswegen gebruiken (IM, IP, tussen de verschillende spierlagen of intra-uterien) (De Coensel *et al.*, 2020).

TOEDIENINGSMOMENT

Het juiste toedieningsmoment zorgt ervoor dat het antibioticum een doeltreffende concentratie heeft bereikt op het moment dat er een risico op besmetting ontstaat, d.w.z. op het moment van de incisie en tijdens de volledige keizersnede. Een dergelijke antibacteriële bescherming kan slechts worden bereikt als het antibioticum vóór de start van de keizersnede wordt toegediend (bij de start van de voorbereidingsfase van het dier en het operatieveld).

De voor dit advies geconsulteerde experts adviseren dus om procaïne benzylpenicilline via intramusculaire weg toe te dienen bij de start van de voorbereiding van het dier en het operatieveld (van zodra de dierenarts ter plaatse is aangekomen) en bij voorkeur 15 min tot 60 min voor de start van de operatie zodat het antibioticum een doeltreffende concentratie bereikt op het moment dat er een risico op besmetting ontstaat, d.w.z. op het moment van de incisie en tijdens de volledige keizersnede. Bij het intraperitoneaal gebruik van een antibioticum wordt het nut ervan enkel bekomen naar het einde van de chirurgie toe en tijdens de daaropvolgende uren (postoperatief).

HUIDIGE PRAKTIJKEN MET BETREKKING TOT HET TOEDIENINGSMOMENT VAN ANTIBIOTICA DOOR BELGISCHE DIERENARTSEN

Antibiotica wordt zelden vóór de keizersnede toegediend (respectievelijk 9 respondenten op 110 en 13 op 113 in Vlaanderen en Wallonië) (De Coensel *et al.*, 2020; Djebala *et al.*, 2019). Het middel wordt het vaakst tijdens de chirurgische ingreep toegediend (De Coensel *et al.*, 2020 ; Djebala *et al.*, 2019). In Vlaanderen dient 15 % van de respondenten een antibacterieel middel toe aan het einde van de ingreep en 19 % van de respondenten dient antibiotica toe tot 3 dagen na de keizersnede (De Coensel *et al.*, 2020). De bevroegde dierenartsen melden geen complicaties bij het gebruik van antibiotica aan het einde van de chirurgische ingreep (De Coensel *et al.*, 2020). Ook in Wallonië wordt een antibioticum vaak toegediend na de keizersnede: wanneer er geen complicaties optreden, gebruiken de meeste dierenartsen enkel op de dag van de keizersnede antibiotica. Wanneer er complicaties optreden, loopt de behandeling 1 tot 5 dagen lang, met een gemiddelde van 3 dagen (Djebala *et al.*, 2019).

De experts adviseren om veldstudies uit te voeren om de doeltreffendheid van de intramusculaire en de intraperitoneale toedieningsweg te onderzoeken. Dergelijke onderzoeken zijn nodig om dierenartsenpraktijken te doen evolueren naar 'evidence-based medicine'.

DOSIS

De dosis moet overeenkomen met hetgeen aangegeven staat in de SKP van het verhandelde product. Het gebruik van procaïne benzylpenicilline als profylactische antibioticumtherapie bij chirurgie of keizersnede van het rund is echter, zoals eerder vermeld, gebruik buitenom de SKP van het product. De dosis zoals aangegeven in de SKP werd dus bij het op de markt brengen niet getest voor deze indicatie. In de protocollen over de keizersnede bevelen Kolkman en collega's 12.000 IU/kg aan (Kolkman *et al.*, 2010). Chicoine en collega's bevelen 21.000 IU/kg aan (Chicoine *et al.*, 2009).

Experten bevelen aan om de dosis van procaïne benzylpenicilline te gebruiken, zoals weergegeven op de SKP van het betreffende geneesmiddel. Ze bevelen ook aan om veldstudies uit te voeren om de doeltreffendheid van de aanbevolen dosis na te gaan en op basis hiervan de aanbevolen dosissen te harmoniseren. Dergelijke onderzoeken zijn nodig om dierenartsenpraktijken te doen evolueren naar *'evidence-based medicine'*.

HUIDIGE PRAKTIJKEN MET BETREKKING TOT DE DOSERING VAN DE TOEGEDIENDE ANTIBIOTICA DOOR BELGISCHE DIERENARTSEN

Uit de twee onderzoeken in Vlaanderen en Wallonië (De Coensel *et al.*, 2020; Djebala *et al.*, 2019) blijkt dat de gebruikte dosis (voor eenzelfde antibioticum) sterk varieert onder dierenartsen. Als we enkel de dierenartsen in beschouwing nemen die procaïne benzylpenicilline intramusculair toedienen (aangezien alle andere toedieningswegen *off-label* zijn), blijkt uit het Vlaamse onderzoek dat de toegediende dosis varieert van 20 tot 90 ml (de aanbevolen dosis voor Peni-kel 3000.000 IU bedraagt 42 tot 56 ml voor een koe van 600 tot 800 kg) (De Coensel *et al.*, 2020).

ONTBREKENDE GEGEVENS EN AANBEVOLEN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

De experts van deze werkgroep bevelen preklinische studies aan om *"evidence-based"* richtlijnen te kunnen formuleren. De onderstaande open vragen dienen in de toekomst beantwoord te worden op basis van klinische studies die rekening houden met veldomstandigheden:

- Kunnen (bijkomende) preventieve maatregelen (die rekening houden met de veld omstandigheden in België) het gebruik van antibiotica bij een niet gecompliceerde keizersnede vermijden?
- Wat is het risico op infectie bij een keizersnede zonder of met complicaties?
- Welke zijn de meeste voorkomende kiemen die aanwezig zijn bij keizersnedes met en zonder complicaties?

- Wat is de doeltreffendheid van de (op basis van de SKP) aanbevolen dosis van procaïne benzylpenicilline na intramusculaire toediening ter hoogte van de weefsels bij keizersnede?
- In het geval van verworven resistentie tegen procaïne benzylpenicilline, welke antibiotica kunnen aanbevolen worden?
- Wat is de doeltreffendheid van de intramusculaire en de intraperitoneale toedieningsweg na toediening van de aanbevolen dosis ter hoogte van de weefsels bij keizersnede?

Wanneer nieuwe wetenschappelijke informatie beschikbaar is (afkomstig van studies aanbevolen door de experts van deze werkgroep of afkomstig van ander wetenschappelijk onderzoek), zullen ook de bijsluiters (inclusief de dosis en de behandelduur) aangepast moeten worden (eveneens beschreven in EU-verordening 2019/6 Artikel 58).

FINALE AANBEVELINGEN VOOR ANTIBIOTICUMTHERAPIE BIJ DE KEIZERSNEDE VAN HET RUND

ALGEMENE AANBEVELINGEN

- **Er is bij voorkeur een antibioticum voorhanden dat een vergunning heeft voor gebruik bij keizersnede, of in bredere zin voor perioperatieve antibioticumbehandeling bij het rund.**
- **De noodzaak van een profylactische antibioticumbehandeling bij de keizersnede van het rund moet steeds door de dierenarts worden beoordeeld.**

SPECIFIEKE AANBEVELINGEN

Onderstaande aanbevelingen voor antibioticumtherapie bij de keizersnede van het rund moeten gezien worden als tijdelijk en gebaseerd op de huidige beperkte wetenschappelijke argumenten. Onderstaande aanbevelingen dienen als richtlijnen voor de dierenarts.

- **De toedieningsweg en de dosis van het antibioticum moeten conform de aanbevelingen van de bijsluiter (SKP) van het verhandelde product zijn.**

- **Als de dierenarts het nodig acht om profylactisch antibiotica te gebruiken, wordt het gebruik van procaïne benzylpenicilline als 1^{ste} keuzemiddel aanbevolen, toe te dienen via de intramusculaire weg bij de start van de voorbereidingsfase (van zodra de dierenarts ter plaatse aankomt), bij voorkeur 15 tot 60 minuten voor de start van de operatie, en dit aan de dosis zoals aangegeven in de SKP van het product.**
- **Wanneer er complicaties optreden, is er geen enkel eerste keuze antibacterieel middel dat kan worden aanbevolen. Wanneer er complicaties optreden, voert de dierenarts een individuele analyse uit om het antibioticum te bepalen. Hij houdt daarbij rekening met specifieke risicofactoren.**

Ondanks de beperkte informatie op heden, werden de bovenstaande aanbevelingen geformuleerd om de dierenartsen te sensibiliseren over het rationele antibioticumgebruik bij de keizersnede bij het rund. Deze aanbevelingen zullen er ook toe leiden dat antibioticumbehandelingen rond het tijdstip van keizersnede uniformer worden. Om ervoor te zorgen dat de aanbevelingen worden verspreid en in het werkveld worden toegepast, zullen er **specifiek gecommuniceerd** worden gericht aan de dierenartsen als verantwoordelijken voor de behandeling enerzijds, en aan de veehouders als eigenaars van en verantwoordelijken voor de dieren anderzijds. De aanbevelingen zullen worden gepromoot en gebruikt in universitaire dierenklinieken om **studenten en toekomstige dierenartsen te sensibiliseren**. De resultaten van de toepassing van de aanbevelingen voor antibioticumbehandelingen zullen worden gebruikt om de doeltreffendheid van de aanbevelingen te meten en de kennis en toepassing ervan bij landelijke dierenartsen te bevorderen.

REFERENTIES

AMCRA, 2012. Formularium, <https://formularium.amcra.be/i/79> (geraadpleegd op 13/07/2021)

Chicoine AL, Boison JO, Parker S, Clark C, Dowling PM. Kinetics and residues after intraperitoneal procaine penicillin G administration in lactating dairy cows. *The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 32, 289-95.

De Coensel E, Sarrazin S, Opsomer G, Dewulf J. 2020. Antimicrobial use in the uncomplicated cesarean section in cattle in Flanders. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2020, 89, 41-51.

Djebala S. Contribution à l'étude de l'utilisation raisonnée des antibiotiques et des complications post-chirurgicales lors de césarienne électorale chez les bovins. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Vétérinaires. Université de Liège. Année académique 2020-2021.

Djebala S, Croubels S, Cherlet M, Martinelle L, Thiry D, Moula N, Sartelet A, Bossaert P. Description of Plasma Penicillin G Concentrations after Intramuscular Injection in Double-Musclé Cows to Optimize the Timing of Antibiotherapy for Caesarean Section. *Veterinary Sciences*, 2021a, 8, 67.

Djebala S, Evrard J, Gregoire F, Bayrou C, Gille L, Eppe J, Casalta H, Frisée V, Moula N, Sartelet A, Thiry D, Bossaert P. Antimicrobial Susceptibility Profile of Several Bacteria Species Identified in the Peritoneal Exudate of Cows Affected by Parietal Fibrinous Peritonitis after Caesarean Section. *Veterinary Sciences*, 2021b, 8, 295.

Djebala S, Moula N, Bayrou C, Sartelet A, Bossaert P. Prophylactic antibiotic usage by Belgian veterinarians during elective caesarean section in Belgian blue cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 2019, 172, 104785.

Europese Verordening 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende diergeneesmiddelen en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG.

Gille L, Pilo P, Valgaeren B.R, Van Driessche L, Van Loo H, Bodmer M, Bürki S, Boyen F, Haesebrouck F, Deprez P, Pardon B. A new predilection site of *Mycoplasma bovis*: Postsurgical seromas in beef cattle. *Veterinary microbiology*, 2016, 186, 67-70.

Hanzen C, Theron L, Detilleux J. Modalités de réalisation de la césarienne dans l'espèce bovine en Europe. *Bulletin des GTV*, 2011, 58, 15-26.

Hanzen C en Houtain J.Y. Conditions pratiques et thérapeutiques de la césarienne dans la l'espèce bovine. Résultats d'une enquête. Société Française de Buiatrie. *Le nouveau Peripartum*, 1998, 108-112.

Hanzen C, Theron L, Detilleux J. Réalisation de la césarienne dans l'espèce bovine en Europe : l'intervention et ses conséquences. *Bulletin des GTV*, 2011, 62, 61-72.

Klein WR, van der Velden MA, Ensink JM. Single intraoperative administration of antibiotic to cows with caecal torsion: Wound infection and postoperative performance. A retrospective and prospective study, *Veterinary Quarterly*, 1994, 16: sup2, 111-113.

Kolkman I, De Vlieghe S, Hoflack G, Van Aert M, Laureyns J, Lips D, de Kruif A, Opsomer G. Protocol of the Caesarean section as performed in daily bovine practice in Belgium. *Reproduction in Domestic Animals*, 2007, 42, 583-589.

Mijten P, van den Bogaard A.E.J.M, Hazen M.J, de Kruif A. Bacterial contamination of fetal fluids at the time of cesarean section in the cow. *Theriogenology*, 1997, 48, 513-521.

WERKGROEPLEDEN

Salem Djedala – ULiège

Geert Opsomer – UGent

Filip Boyen – UGent

Damien Thiry – ULiège

Mathias Devreese – UGent

Jeroen Dewulf – UGent

Léonard Theron – UPV

Door Verheyde – VeDa

Aline Lecollier – FWA

Fabiana Dal Pozzo – AMCRA

Bénédicte Callens – AMCRA