



KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ VOOR DIERGENEESKUNDE

WERKGROEP VETERINAIR ANTIBIOTICUM BELEID

FORMULARIUM KONIJNEN

(VOEDSELPRODUCTIE EN TENTOONSTELLINGEN)

APRIL 2017

Formulariumcommissie Konijnen

Drs. H.T. Arts
Drs. G.C. Charpentier
Mw. dr. I.M. van Geijlswijk
Drs. P.J.A.G. Verstraelen
Dhr H. Oonk

Formularium voedselproducerende konijnen	Vastgesteld door formulariumcommissie voedselproducerende konijnen	Goedgekeurd door WVAB
Versie 1.0	09-03-2017	01-04-17

PREAMBULE

Het formularium dat voor u ligt is het formularium konijnen voor de voedselproductie en tentoonstellingen.

De Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB) van de vereniging Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (de KNMvD) heeft aan een multidisciplinaire werkgroep, bestaande uit de personen die vermeld staan op het voorblad, de opdracht gegeven tot het opstellen van dit formularium. Het formularium is vervolgens in opdracht van de KNMvD vastgesteld uitgevaardigd door de WVAB.

Het formularium is bedoeld voor gebruik door dierenartsen. Het formularium bevat geen wettelijke voorschriften en bevat geen weergave van de heersende wet- en/of regelgeving. Door voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten kan het formularium afwijken van hetgeen de wet- en/of regelgeving voorschrijft. Het formularium bevat aanbevelingen met een toelichting daarop.

De KNMvD heeft het Ministerie van Economische Zaken en het Veterinair Tuchtcollege gewezen op het feit dat de aanbevelingen in het formularium zijn gebaseerd op voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten en om die reden strijdig kunnen zijn met de geldende wet- en regelgeving. Zowel het Ministerie als het VTC heeft daarom bericht dat bij handhaving van de betreffende wet- en regelgeving rekening zal worden gehouden met de inhoud van het formularium. Dit laat onverlet dat de wet- en regelgeving in beginsel prevaleren boven het formularium.

De toepassing van het formularium in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk c.q. noodzakelijk zijn om van het formularium af te wijken. Dat geldt dus ook in het geval hetgeen het formularium in een specifiek geval voorschrijft, afwijkt van hetgeen de geldende wet- en regelgeving voorschrijft. De dierenarts dient dan per geval te bepalen of aan de specifieke wet- en regelgeving dan wel aan het formularium voorrang moet worden gegeven. De KNMvD adviseert de dierenarts dringend om de voormelde keuzeoverweging op zodanige wijze vast te leggen, dat deze keuzeoverweging bij rechterlijke c.q. tuchtrechtelijke toetsing achteraf inzichtelijk kan worden gemaakt. De dierenarts blijft te allen tijde zelf verantwoordelijk voor zijn behandelwijze van de dieren en voor de door hem aan derden verstrekte adviezen.

Bij het ontwerpen en samenstellen van het formularium is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. De KNMvD en de WVAB sluiten iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van het formularium alsmede voor de gevolgen die de toepassing van het formularium in de praktijk mocht hebben.

De WVAB wordt graag geattendeerd op eventuele (vermeende) fouten c.q. omissies in de opmaak of inhoud van het formularium. Voor deze en overige opmerkingen c.q. vragen kunt u een e-mailbericht sturen naar: wvab@knmvd.nl.

Alle rechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of op enigerlei wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de WVAB en de KNMvD. Het is wel toegestaan een hyperlink op te nemen op een andere website naar de website van de WVAB waar het formularium te raadplegen is www.wvab.nl. Daarnaast mag het formularium worden gekopieerd en/of gedownload voor persoonlijk gebruik door de dierenarts.

© 2017

Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde

Postbus 421, 3990 GE, Houten

Telefoon: 030-6348900

E-mail: wvab@knmvd.nl

INHOUDSOPGAVE

ALGEMENE INLEIDING	3
CASCADE EN OFF LABEL USE	5
SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM KONIJNEN	7
BACTERIELE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN	12
1 RESPIRATIETRACTUS	12
2 DIGESTIETRACTUS	15
3 GESLACHTSORGANEN	188
4 UIER	199
5 HUID	20
6 LOCOMOTIE APPARAAT	21
LITERATUUR	23
BIJLAGE I: EU REGISTRATIES KONIJN	24

ALGEMENE INLEIDING (DIERSOORTOVERSCHRIJDEND)

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij voedselproducerende konijnen. 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 relevante 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 meer resistentieontwikkeling, voor zover die op basis van beschikbare en openbare gegevens bekend is. In beginsel worden per indicatie geregistreerde werkzame stoffen opgenomen zoals die opgenomen zijn in de CBG-MEB diergeneesmiddelen informatiebank.

Daar waar de formulariumcommissie constateert dat er voor een bepaalde aandoening geen geregistreerd antibioticum beschikbaar is, er argumentatie bestaat voor het niet opnemen van een geregistreerd antibioticum 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 cascaderegeling. De voorwaarden daarvoor zijn beschreven in het Besluit Diergeneeskundigen (en de richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen).

In dit formularium wordt alleen ingegaan op de therapie van bacteriële infecties met behulp van antibiotica. Preventieve, ondersteunende en/of symptomatische maatregelen zijn van belang voor het te verwachten resultaat, maar zijn in principe niet opgenomen in dit formularium.

De WVAB hanteert een keuzevolgorde die uitgaat van:

- Effectiviteit:* Gebaseerd op klinische effectiviteitsstudies. Indien deze niet beschikbaar zijn, is de keuze gebaseerd op PK/PD farmacokinetische/farmacodynamische) studie of studies waarbij zoveel als mogelijk zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek bij de betreffende infectie bij de specifieke diersoort wordt geïntegreerd.
- Beperking negatieve gevolgen:* Bij voorkeur dienen middelen te worden gebruikt die de kans op het ontstaan en de toename van negatieve gevolgen voor mens en dier door veterinaire antibioticagebruik zo veel mogelijk tegengaan. Daartoe zijn waar mogelijk binnen de eerste, tweede en derde keuze middelen verdere voorkeuren aangebracht.
- 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 onder voorwaarde van de UDD-regeling in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.

Derde keuze

Dit zijn antimicrobiële middelen die van kritisch 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. Voor colistine geldt dat alle monopreparaten die colistine bevatten voor orale toediening (via drinkwater/via voer) alleen nog ingezet mogen worden voor gastro-intestinale *E. coli* infecties bij de betreffende diersoorten. Sinds juli 2016 is besloten in de formularia Varken, Vleeskalveren/Vleesvee, Melkvee en Voedselproducerende Konijnen bij de indicatie Salmonellose de werkzame stof colistine te verwijderen. Colistine mag in principe alleen worden ingezet als andere tweede keuze middelen niet werkzaam zijn. Nadere randvoorwaarden zijn bij de betreffende indicatie opgenomen in een *cave* in het formularium.

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, 3 of 4 aangegeven. Waar de commissie dit kan beargumenteren, zal dit worden aangegeven. Los van de keuzevolgorde worden de stoffen alfabetisch gerangschikt. De voorkeursvolgorde en de argumentatie daarvoor is het expertadvies van de formulariumcommissie. De gegeven voorkeursvolgorde is uitdrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde maar is een reflectie van de overwegingen van de formulariumcommissie. In de overwegingen wordt onder andere meegewogen: de te verwachten werkzaamheid, de veiligheidsmarge en de andere risico's voor de gezondheid van mens en dier.

Bij het afwegen van de te verwachten werkzaamheid wordt, in volgorde van voorkeur, gebruik gemaakt van de resultaten van goed opgezette veldstudies, interventiestudies met een experimentele infectie en klinisch-farmacologische informatie (integratie van farmacodynamiek en farmacokinetiek). Voorts is de beschikbare klinische expertise benut als bron van aanvullende informatie. Van de verschillende veiligheidsaspecten krijgt het voorkómen van resistentie veel aandacht. Andere veiligheidsaspecten die in de afweging worden betrokken zijn: (doeldier)toxiciteit, de kans op het voorkomen van weefselirritatie en residuen én de eventuele schadelijkheid voor het milieu.

Na publicatie op de website van de WVAB kunnen op- en aanmerkingen en eventuele aanvullingen gestuurd worden naar het secretariaat van de WVAB (wvab@knmvd.nl). De formulariumcommissie zal dit

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

BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN HET FORMULARIUM

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

Bij het opstellen van bedrijfsspecifieke behandelplannen is het formularium het uitgangspunt. Voor het bedrijfsspecifieke behandelplan gelden argumenten als bedrijfshistorie, verandering van gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van de infectie op het bedrijf. In het bedrijfsspecifieke behandelplan dient de dierenarts voor het bedrijf voorkeursmiddelen aan te geven, waarbij 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 om geen antibiotica te combineren, tenzij er een bewezen synergetisch effect is aangetoond en de combinatie bijdraagt aan een beter behandelresultaat en / of een beperking van de resistentieontwikkeling. Indien van toepassing wordt dit in het formularium met een *cave* aangegeven (zie tevens de richtlijn Toepassen Antimicrobiële Middelen).

CASCADE EN OFF LABEL USE

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en / of de indicatie dan maakt het Besluit Diergeneeskundigen 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 (*artikelen 5.1 en 5.2 Besluit Diergeneeskundigen*). 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 diergeneesmiddel dan op de bijsluiter vermeld staat (off label use), valt onder andere:

- ✓ manier van toedienen,
- ✓ dosering,
- ✓ behandelduur,
- ✓ behandelmomenten / -intervallen zoals het herhaald voorschrijven van hetzelfde antibioticum voordat de wachttijd 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 dan wel off label use) 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 er mee 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 en off label use.

Bij het toepassen van de cascade 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.

Er zijn twee uitzonderingen op bovenstaande regel betreffende de wachttijden bij toepassen van de cascade:

- Bij het toepassen van een diergeneesmiddel dat voor doeldiersoort is geregistreerd voor een andere indicatie, kan de wachttijd worden aangehouden die de registratiebeschikking vermeldt (mits het voorgeschreven doseringsregime wordt aangehouden).
- Komt het voor het te behandelen doeldier en de indicatie geregistreerde middel uit een andere EU lidstaat en wordt dat middel binnen de registratiebeschikking van de betreffende lidstaat voorgeschreven, dan kan de wachttijd worden aangehouden die in de betreffende lidstaat bij de registratie is vastgesteld (mits het voorgeschreven doseringsregime wordt aangehouden).

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 aan de dierhouder.

SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM KONIJN

Konijnenhouderij

In Nederland worden zowel hobbymatig als bedrijfsmatig konijnen gehouden. Het formularium konijn is gericht op alle konijnen (inclusief tentoonstellingskonijnen) uitgezonderd gezelschapsdierenkonijnen. De konijnenhouderij kent verschillende categorieën dieren: voedsters, jonge konijnen (lampreien) vóór het spenen tot 5 weken, konijnen na het spenen van 5 tot 12 weken bedoeld voor consumptie, opfokkonijnen van 5 tot 19 weken bedoeld voor reproductie en rammen. De categorieën kennen ieder een eigen ziekteproblematiek. In de inleiding bij de betreffende aandoening wordt aangegeven in welke categorie dieren de problematiek het meest speelt. Verder adviseert de formulariumcommissie in de opfok zeer terughoudend te zijn met het inzetten van antibiotica om dragerschap van resistente bacteriën te voorkomen.

Beschikbaarheid antibiotica

Specifiek voor het doeldier konijn zijn in Nederland bij het tot stand komen van het formularium alleen bacitracine, enrofloxacin, tiamulin, tilmicosin en valnemulin geregistreerd. Daarnaast is voor topicale toepassing thiamfenicol geregistreerd. Tiamulin, tilmicosine en valnemulin zijn oraal alleen als pre-mix voor diervoeder beschikbaar; de productie van gemedicineerde diervoeders is problematisch in Nederland.

Andere in het formularium gehanteerde werkzame stoffen zijn oraal als drinkwatermedicatie en topdressing (over het voer) alleen voor andere diersoorten (varkens, vleeskuikens) geregistreerd. Voor konijnen geldt dat ze zeer kieskeurig zijn: medicatie over het voer wordt niet ingenomen, ze zullen de voerbokjes er tussenuit eten. Drinkwater moet smakelijk zijn, anders zullen ze ophouden met drinken (verdorsten). Consequentie is dat met drinkwatermedicatie bedoeld voor andere diersoorten niet per definitie goed kan worden uitgekomen. Om deze redenen is in dit formularium als vervanging van de premix met tiamulin en valnemulin, en als vervanging van drinkwatermedicatie voor andere diersoorten met trimethoprim/sulfadiazine, flumequine, oxytetracycline, apramycine, colistine en neomycine drinkwatermedicatie geregistreerd voor konijnen in andere EU landen opgenomen.

Dit betekent dat de voorschrijvende dierenarts in veel gevallen de cascade toepast; bij alle middelen wordt dosering en behandelduur weergegeven met verwijzing naar het geregistreerde diergeneesmiddel waarop deze adviezen zijn gebaseerd. Indien volgens registratie is geadviseerd staat het land van registratie (NL, FR, ES) aangegeven. Van de Franse en Spaanse registraties is de registratietekst in de bijlage opgenomen. Tilmicosine oraal is in alle landen binnen de EU alleen geregistreerd als pre-mix, er is geen drinkwater alternatief beschikbaar. Om die reden is de Nederlandse pre-mix nog opgenomen in dit formularium. Om dit te laten verwerken door het voer zal moeten worden uitgeweken naar een buitenlandse diervoeder fabrikant.

Indien cascade toepassing van een Nederlands diergeneesmiddel wordt geadviseerd staat vermeld: RegNL en cave WT. Dit is van toepassing voor tilmicosine per injectie en doxycycline drinkwatermedicatie. De formulariumcommissie heeft bij de toepassing van orale tetracyclines ter behandeling van systemische infecties voorkeur voor doxycycline boven oxytetracycline in verband met de veel grotere biologische beschikbaarheid van doxycycline (dat sinds 2015 een MRL voor alle voedselproducerende dieren heeft). Om dezelfde reden is bij intestinale infecties de voorkeur voor oxytetracycline.

Combinatie trimethoprim en sulfonamiden

De combinatie van trimethoprim en sulfonamiden voor orale of parenterale toediening wordt regelmatig gebruikt. Deze combinatie werkt *in vitro* synergistisch in een concentratie verhouding variërend van 1:1 tot 1:100. Ondanks deze brede marge is de farmacokinetiek van beide stoffen bepalend voor de mogelijkheid een dergelijke concentratie verhouding te behalen. Combinaties die op basis van de farmacokinetische eigenschappen en beschikbare doseringsadviezen te prefereren zijn: trimethoprim met sulfadiazine of sulfamethoxazol.

Gegevens resistentie

De formulariumcommissie heeft bij het vaststellen van het antibioticumbeleid voor konijnen moeten constateren dat er slechts in beperkte mate openbare gegevens over resistentie beschikbaar zijn. De formulariumcommissie acht het van belang dat antibiotica uitsluitend worden ingezet na het vaststellen van een diagnose, bij voorkeur ondersteund door bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling, zodat de juiste keuze kan worden bepaald voor het inzetten van een behandeling en de kans op resistentieselectie en resistentieoverdracht wordt geminimaliseerd.

Gebruik van het formularium

Naar de mening van de formulariumcommissie biedt dit formularium een uitstekend vertrekpunt voor het opstellen van een praktijkformularium, respectievelijk een bedrijfsspecifiek behandelplan. Het bedrijfsspecifieke behandelplan wordt mede bepaald door de bedrijfshistorie, waargenomen veranderingen van gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van de infectie op het bedrijf. Isolatie van verwekkers en regelmatig uitgevoerde gevoeligheidsbepalingen ondersteunen de keuzes in het bedrijfsbehandelplan. Het bedrijfsspecifieke behandelplan maakt normaliter onderdeel uit van een bedrijfsgezondheidsplan omdat in het algemeen geldt dat bij "ziekte", maar ook ter preventie van ziekte, alle risicofactoren (klimaat, hygiëne, voeding, management, etc.) met regelmaat moeten worden gecontroleerd, geëvalueerd en geoptimaliseerd.

Bij alle geneesmiddelen is de dosering en wachttijd weergegeven. Achter de dosering staat aangegeven in welk EU land dit diergeneesmiddel voor vleeskonijn is geregistreerd (NL = Nederland, FR = Frankrijk, ES = Spanje), en de bijbehorende wachttijd (WT=). Indien een cascade advies met een Nederlands diergeneesmiddel geregistreerd voor een ander doeldier wordt gegeven is dit aangegeven met (RegNL, cave WT=...).

Tenslotte nog dit:

- Een adequate diagnostiek dient ten grondslag te liggen aan het oplossen van een bedrijfsprobleem. Op grond hiervan is het veelal mogelijk een gefundeerd advies te formuleren voor het nemen van structurele preventieve maatregelen.
- Bij een orale koppelbehandeling met antibiotica worden de konijnen in de afdeling, stal of het bedrijf blootgesteld en bestaat er een groter risico op resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Indien mogelijk gaat de voorkeur uit naar het behandelen van een zo beperkt mogelijk aantal konijnen.
- Met name bij orale koppelbehandeling bestaat de mogelijkheid van resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Hierbij dient dus restrictief te worden omgegaan met antibiotica. Bij behandeling van een deel van de koppel of van individuele dieren is dit risico veel minder relevant.
- Voor de orale koppelmedicatie verdient de behandeling via het drinkwater de voorkeur boven

behandeling via het voer.

- Voor het toepassen van antibiotica via het drinkwater wordt uitgegaan van 170 ml per kg levend gewicht (17%) per dag waarvan de werkelijk opname wordt ingeschat op 80 ml per kg levend gewicht per dag.
- Bij konijnen dient men, bij het voorschrijven van een behandeling, zich ervan te vergewissen dat antibiotica of combinaties van antibiotica dysbacteriose kunnen induceren of direct toxisch zijn. Op basis van empirie kan het volgende worden gemeld:
 - het oraal toedienen van antibiotica uit de penicillines- en cefalosporinesgroep bij konijnen geeft een dysbacteriose met diarree en mogelijk sterfte tot gevolg,
 - trimethoprim / sulfa combinaties geven bij zeer jonge konijnen een beenmergdepressie (hier is geen literatuur over beschikbaar) en worden bij deze leeftijdscategorie als laatste geadviseerd,
 - tiamulin is toxisch in combinatie met ionoforen coccidiostatica (bestanddeel bepaalde gemedicineerde voeders),
 - lincomycine en spectinomycine zijn na orale opname zeer toxisch voor konijnen en geven een acute diarree met hoge sterfte,
 - gentamicine en spectinomycine zijn oto- en nefrotoxisch,
 - tylosine kent bij konijnen een zeer steile dosering – toxiciteit curve,
 - florfenicol zou tot oversterfte leiden (geen literatuur)

Algemene bereidingsinstructie voor drinkwatermedicatie

Start met het vaststellen van de waterinname van de dieren. In het algemeen kan uitgegaan worden van 80 ml water/kg lichaamsgewicht. Ga uit van vermorsen van 90 ml water/kg, benodigd is dus 170 ml/kg.

Bereken nu de benodigde hoeveelheid product als volgt:

$$\text{aantal g product} = \frac{\text{Aantal kg dier te behandelen (kg)} * \text{dosis werkzame stof (mg/kg)}}{\text{concentratie van actieve stof in product (mg/g)}} * \frac{170}{80}$$

of

$$\text{aantal g product} = \frac{\text{Aantal kg dier te behandelen (kg)} * \text{dosis werkzame stof (mg/kg)}}{\text{concentratie van actieve stof in product (\%)}} * \frac{17}{80}$$

of

$$\text{aantal ml product} = \frac{\text{Aantal kg dier te behandelen (kg)} * \text{dosis werkzame stof (mg/kg)}}{\text{concentratie van actieve stof in product (mg/ml)}} * \frac{170}{80}$$

of

$$\text{aantal ml product} = \frac{\text{Aantal kg dier te behandelen (kg)} * \text{dosis werkzame stof (mg/kg)}}{\text{concentratie van actieve stof in product (\%)}} * \frac{17}{80}$$

Het water volume waaraan deze hoeveelheid product moet worden toegevoegd = $0,170 \text{ (L/kg)} * \text{aantal kg dier te behandelen (kg)}$

Volg de bereidingsinstructies van het product nauwkeurig. Indien het product tweemaal daags wordt toegediend betekent dit dat eventueel restant van de laatste gift na 12 uur moet worden afgevoerd, en een

verse oplossing moet worden bereid.

- Stem het vervangingstijdstip af op het drinkpatroon van de konijnen, bij voorkeur voor de piek van drinken.
- Geen reinigings-/desinfectiemiddelen toevoegen tijdens medicatie door het drinkwater; modificeren van de pH (aanzuren of basisch maken) kan alleen in overeenstemming met de instructies van de fabrikant.
- Gebruik vers water met een temperatuur van circa 37 graden tijdens het oplossen.
- Afvoer van gemediceerd water bij voorkeur via chemisch afval, niet via riool of oppervlaktewater.

Naar de mening van de formulariumcommissie biedt dit formularium een uitstekend vertrekpunt voor het opstellen van een praktijkformularium, respectievelijk een bedrijfsspecifiek behandelplan. Het bedrijfsspecifieke behandelplan wordt mede bepaald door de bedrijfshistorie, waargenomen veranderingen van gevoeligheid, ernst en snelheid van verloop van de infectie op het bedrijf. Isolatie van verwekkers en regelmatig uitgevoerde gevoeligheidsbepalingen ondersteunen de keuzes in het bedrijfsbehandelplan. Het bedrijfsspecifieke behandelplan maakt normaliter onderdeel uit van een bedrijfsgezondheidsplan omdat in het algemeen geldt dat bij "ziekte", maar ook ter preventie van ziekte, alle risicofactoren (klimaat, hygiëne, voeding, management, etc.) met regelmaat moeten worden gecontroleerd, geëvalueerd en geoptimaliseerd.

Bij alle geneesmiddelen is de dosering en wachttijd weergegeven. Achter de dosering staat aangegeven in welk EU land dit diergeneesmiddel voor vleeskonijn is geregistreerd (NL = Nederland, FR = Frankrijk, ES = Spanje), en de bijbehorende wachttijd (WT=). Indien een cascade advies met een Nederlands diergeneesmiddel geregistreerd voor een ander doeldier wordt gegeven is dit aangegeven met (RegNL, cave WT=...).

Tenslotte nog dit:

- Een adequate diagnostiek dient ten grondslag te liggen aan het oplossen van een bedrijfsprobleem. Op grond hiervan is het veelal mogelijk een gefundeerd advies te formuleren voor het nemen van structurele preventieve maatregelen.
- Bij een orale koppelbehandeling met antibiotica worden de konijnen in de afdeling, stal of het bedrijf blootgesteld en bestaat er een groter risico op resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Indien mogelijk gaat de voorkeur uit naar het behandelen van een zo beperkt mogelijk aantal konijnen.
- Met name bij orale koppelbehandeling bestaat de mogelijkheid van resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. Hierbij dient dus restrictief te worden omgegaan met antibiotica. Bij behandeling van een deel van de koppel of van individuele dieren is dit risico veel minder relevant.
- Voor de orale koppelmedicatie verdient de behandeling via het drinkwater de voorkeur boven behandeling via het voer.
- Voor het toepassen van antibiotica via het drinkwater wordt uitgegaan van 170 ml per kg levend gewicht (17%) per dag waarvan de werkelijk opname wordt ingeschat op 80 ml per kg levend gewicht per dag.
- Bij konijnen dient men, bij het voorschrijven van een behandeling, zich ervan te vergewissen dat antibiotica of combinaties van antibiotica dysbacteriose kunnen induceren of direct toxisch zijn. Op basis van empirie kan het volgende worden gemeld:
 - het oraal toedienen van antibiotica uit de penicillines- en cefalosporinesgroep bij konijnen geeft een dysbacteriose met diarree en mogelijk sterfte tot gevolg,
 - trimethoprim / sulfa combinaties geven bij zeer jonge konijnen een beenmergdepressie (hier is geen literatuur over beschikbaar) en worden bij deze leeftijdscategorie als laatste geadviseerd,
 - tiamulin is toxisch in combinatie met ionoforen coccidiostatica (bestanddeel bepaalde

- gemedicineerde voeders),
- lincomycine en spectinomycine zijn na orale opname zeer toxisch voor konijnen en geven een acute diarree met hoge sterfte,
 - gentamicine en spectinomycine zijn oto- en nefrotoxisch,
 - tylosine kent bij konijnen een zeer steile dosering – toxiciteit curve,
 - florfenicol zou tot oversterfte leiden (geen literatuur)

BACTERIELE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN

1 RESPIRATIETRACTUS

Respiratoire infecties komen in de konijnenhouderij als ziektecomplex voor. Alle leeftijdsgroepen zijn gevoelig. Er spelen veelal verschillende pathogene virale en bacteriële organismen een rol. Koppel- of bedrijfsprobleem worden aangeduid als enzoötische pneumonie (besmettelijk snot). Het ziektecomplex wordt veroorzaakt door:

- omgevingsfactoren (transport, hergroepering, overbevolking, klimaat, lawaai, spijsverteringsstoornissen t.g.v. drinkwater en / of voeding en voerwisselingen en dracht),
- dierfactoren (weerstand, meeste besmettingen vinden plaats bij geboorte of kort daarna) en
- verschillende pathogene virale en bacteriële organismen.

In vele gevallen speelt *Pasteurella multocida* de hoofdrol. *Bordetella bronchiseptica*, *Klebsiella pneumoniae* en *Escherichia coli* vormen bij het ziektebeeld een complicerende rol. Naast ontstekingen in de borstholte en het borstvlies worden ontstekingen gezien van het middenoor, hersenvlies, lever, milt en buikvlies, abscessen van de huid en uierpakketten, baarmoederontsteking en sepsis. Het sterfte percentage hangt af van de virulentie van de aanwezige *Pasteurella* bacterie en van de omstandigheden in het dier en in zijn leefomgeving. Het chronische verloop van besmettelijk snot met abscesvorming wordt ook wel aangeduid met Chronic Respiratory Disease. Veel konijnen en houders van konijnen zijn symptoomloze dragers van de *Pasteurella* bacterie.

PNEUMONIE

1.1 PASTEURELLA MULTOCIDA, BORDETELLA BRONCHISEPTICA

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%) WT 15 dgn)
	2	Tilmicosin	25 mg/kg s.c. eenmalig (RegNL, cave WT > 70 dgn) (ref 1,2)
Oraal			
Eerste keus	1	Tilmicosin	Alleen beschikbaar als premix: 12,5 mg/kg, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie (NL, WT 4 dagen)
Derde keus	1**	Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (NL, WT=15 dagen)

Cave: voor de parenterale toepassing zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen en de aangegeven wachttijd te hanteren.

** niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

Opmerking:

- Preventie door vaccinatie geeft een goed resultaat bij *Pasteurella* vrije konijnen. Bij licht tot matig geïnfecteerde konijnen bestanden kan van een vaccinatie het tegenovergestelde effect verwacht worden, bij de geënte konijnen neemt de uitval toe.
- Preventieve maatregelen op konijnen bedrijven onder Nederlandse omstandigheden zullen hoofdzakelijk bestaan uit optimaliseren van het bedrijfsmanagement en vervanging van geïnfecteerde voedsters.

1.2 KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%) WT=15 dgn)
Derde keus	1*	Enrofloxacin	10 mg/kg 5-10 dagen (NL, WT=6 dagen)
Oraal			
Eerste keus	1**	Doxycycline	4-10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (RegNL, cave WT=28 dgn) (ref 3-5)
		Trimethoprim/sulfa	5 mg/kg trimethoprim en 25 mg/kg sulfadiazine via drinkwater gedurende 4-7 dagen (FR, Diaziprim W=12 dagen)
Tweede keus	1**	Flumequine	12 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (FR, Flumiquil WT= 2 dagen)
Derde keus	1**	Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (NL, WT=15 dagen)

* niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

**In Europa is nog geen geregistreerde doxycycline preparaat voor konijnen beschikbaar

Cave: voor specifiek *Klebsiella* bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

Opmerkingen: Indien de ziekteverwekkers aantoonbaar resistent zijn tegen de genoemde eerste en tweede keus middelen kunnen bij zwaarwegende diergeneeskundige redenen fluorochinolonen worden ingezet.

1.3 MYCOPLASMA SPP.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	5-10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%) WT=15 dgn)
	2	Tilmicosin	25 mg/kg s.c eenmalig (ref 1,2) (RegNL, cave WT > 70 dgn)
Oraal			
Eerste keus	1	Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7) (RegNLcave WT=28 dagen)
	1	Tilmicosin	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie (NL, WT=4 dagen)
	2**	Doxycycline	4-10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen(ref 3-5) (RegNL, cave WT=28 dgn)

**In Europa is nog geen geregistreerde doxycycline preparaat voor konijnen beschikbaar

2 DIGESTIETRACTUS

ENTERITIS

2.1 CLOSTRIDIUM SPP.

Acuut, subacuut of chronisch verlopende darmaandoening met *Clostridium perfringens* of *Clostridium spiroforme*.

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	1 Bacitracine	420 IU/kg via het drinkwater gedurende 14-21 dagen (NL, WT=2 dagen)
	2 Tiamulin	16 mg/kg 10 dagen via het drinkwater (FR, Cevamuline WT=2 dagen)

Opmerking:

Het rantsoen en andere stressfactoren spelen bij het ontstaan van Clostridium-enterotoxaemie een belangrijke rol; rantsoenwisselingen dienen vermeden te worden.

2.2 CLOSTRIDIUM PILIFORMIS

Tyzzerse ziekte die begint met een enteritis.

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	1 Oxytetracycline	20 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (FR, Tetrasolub WT=14 dagen)
	2 Tilmicosin	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie (NL, WT=4 dagen)
Derde keus	1* Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (NL, WT 15 dagen)

* niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

Cave: voor specifiek *Clostridium piliformis* bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

2.3 LAWSONIA SPP.

Lawsonia spp. kunnen een enteritis veroorzaken.

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	1 Tiamulin	16 mg/kg via het drinkwater gedurende 10 dagen (FR, Cevamuline WT=2 dagen)
	2 Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7) (RegNL, cave WT=28 dagen)

Cave: voor *Lawsonia* spp. bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

Argumentatie: tiamulin heeft vanwege het smalle spectrum bij de eerste keus de voorkeur gevolgd door het smalspectrum tylosine uit de macroliden groep.

2.4 ESCHERICHIA COLI of SALMONELLA SPP.

E. coli en *Salmonella* spp. veroorzaken enteritis, peritonitis en / of sepsis in alle leeftijdscategorieën:

- Bij zeer jonge konijnen op een leeftijd van 3 tot 12 dagen wordt voornamelijk *E. coli* gezien. De diarree is waterig en geel van kleur en wordt aangeduid met neonatale coli - ook wel nestkastdiarree. De aandoening wordt vooral gezien bij eerste worp voedsters.
- Na deze periode worden van een leeftijd van 2 tot 5 weken ook *Salmonella* spp. en *Klebsiella pneumoniae* als veroorzaker gezien. De konijnen zijn systemisch ziek. Bij sectie valt de kersrode darminhoud op.
- Op latere leeftijd staat de aandoening bekend als Mucoide Enteritis Complex.

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	1 Trimethoprim/sulfa	2 maal daags 2,5 mg/kg trimethoprim en 12,5 mg/kg sulfadiazine via het drinkwater gedurende 4-7 dagen (iedere twaalf uur vers bereiden) (FR, Diaziprim WT=12 dagen)
Tweede keus	1* Apramycine	20 mg/kg via het drinkwater gedurende 7 dagen (ES, Maypracina WT =1 dag)
	1* Flumequine	12 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (FR, Flumiquil WT= 2 dagen)
	1* Neomycine	2 maal daags 10-15 mg/kg via het drinkwater gedurende 3-5 dagen (iedere twaalf uur vers bereiden)(FR, Franvet WT= 14 dagen)
	2* Colistine	100.000 I.E. /kg (komt overeen met 100 g product per 1000 kg) gedurende 3 dagen (FR, Acticoli-B WT=7 dagen)
Derde keus	1* Enrofloxacin	5-10 mg/kg via het drinkwatergedurende 3-5 dagen

* niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

Cave: de formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

Opmerkingen:

- Voor *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella hadar*, *Salmonella virchow* en *Salmonella infantis* wordt geadviseerd niet te behandelen maar een eradication strategie te volgen.
- Beperkt de aandoening zich tot een enteritis dan kan bij de tweede keus apramycine of neomycine worden ingezet.
- Indien de ziekteverwekkers aantoonbaar resistent zijn tegen de genoemde eerste en tweede keus middelen kunnen bij zwaarwegende diergeneeskundige redenen fluorochinolonen worden ingezet.

2.5 ENTEROCOCCUS HIRAE

Diarree voor het spenen (nestdiarree), veelal de lampreien (jonge konijnen) van het eerste-worp-nest
Algemene hygiënemaatregelen, drooghouden van het nest, met poeders, evt met antiseptica of probiotica

Therapie	Stof	Dosering
Parenteraal		
Eerste keus	1 Oxytetracycline	5-10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%), WT=15 dgn)
	2 Trimethoprim/sulfa	2,5-5 mg/kg trimethoprim en 12,5-25 mg/kg sulfa s.c. 2 maal per dag gedurende 5 dagen (ref 5-6) (trimethoprim /sulfadiazine 15-30 mg/kg s.c. gedurende 5 dagen; trimethoprim /sulfamethoxazol 15-30 mg/kg s.c. gedurende 5-10 dagen) (RegNL, cave WT=28 dagen)

Cave: voor enterococci zijn geen geneesmiddelen geregistreerd voor konijnen.

3 GESLACHTSORGANEN

SYPHILIS

TREPONEMA PALLIUM / TREPONEMA CUNICULI / BRACHYSPIRA CUNICULUM

Syphilis komt voornamelijk voor bij ratten

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal		
Eerste keus	1 Oxytetracycline	5-10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%) WT=15 dgn)

Cave: voor *Treponema* spp. en *Brachyspira cuniculum* bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert het genoemd middel in de aangegeven dosering toe te passen.

4 UIER

MASTITIS

4.1 PASTEURELLA MULTOCIDA

Mastitis veroorzaakt door *Pasteurella multocida* komt voor als verschijnsel bij enzootische pneumonie (zie daar). De mastitis is abcederend met doorbraak door de huid en parelmoer witte pus.

4.2 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Staphylococcus aureus kan mastitis veroorzaken en als complicatie optreden bij een *Pasteurella multocida* mastitis. Typisch is de krijtwitte pus en door endotoxinen veroorzaakte blauwverkleuring van de uier en sepsis.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	2,5-5 mg/kg trimethoprim en 12,5-25 mg/kg sulfa s.c 2 maal daags gedurende 5 dagen (ref 5-6) (trimethoprim / sulfadiazine 15-30 mg/kg s.c. gedurende 5 dagen; trimethoprim / sulfamethoxazol 15-30 mg/kg s.c. gedurende 5-10 dagen) (RegNL, cave WT=28 dagen)
	2	Oxytetracycline	5-10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%) WT=5 dgn)
Oraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	2,5 mg/kg trimethoprim en 12,5 mg/kg sulfadiazine via het drinkwater gedurende 4-7 dagen (iedere twaalfuur vers bereiden) (FR, Diaziprim WT=12 dagen)
	2**	Doxycycline	4-10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5) (RegNL, cave WT=28 dgn)

**In Europa is nog geen geregistreerde doxycycline preparaat voor konijnen beschikbaar

Cave: voor *Staphylococcus aureus* bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

Opmerkingen:

- Voor *Staphylococcus aureus* mastitis wordt geadviseerd niet te behandelen maar een eradicatie strategie te volgen.
- De orale behandeling alleen inzetten bij een acuut bedrijfsprobleem.

5 HUID

DERMATITIS

STAPHYLOCOCCUS AUREUS en PASTEURELLA SPP

Voetzoolabcessen, voornamelijk veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, komen met name voor bij voedsters, rammes en in de opfok.

Staphylococcus aureus kan, evenals *Pasteurella* spp., voornamelijk bij jonge konijnen een gangreneuze dermatitis veroorzaken.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Topicaal			
Eerste keus	1	Thiamfenicol	eenmaal daags gedurende 3 seconden aanbrengen, max 3 dagen
	2	Oxytetracycline	dag 1, 3 en 8 eenmaal sprayen (niet geregistreerd voor konijn)
	2***	Spiramycine	Suanovil pdr aanbrengen op jonge konijntjes gedurende 5 dagen.
Oraal			
Eerste keus	1**	Doxycycline	4-10 mg/kg via drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5) (RegNL, cave WT=28 dgn)
	1	Trimethoprim/sulfa	2,5 mg/kg trimethoprim en 12,5 mg/kg sulfadiazine via het drinkwater gedurende 4-7 dagen (iedere twaalfuur vers bereiden) (FR, Diaziprim WT=12 dagen)
Derde keus	1*	Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (NL, WT=15 dagen)

* Niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

** In Europa is nog geen geregistreerde doxycycline preparaat voor konijnen beschikbaar

*** Praktijk gebruik

Cave: voor *Staphylococcus aureus* bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

6 LOCOMOTIE APPARAAT

(POLY-) ARTRITIS

6.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

(Poly-) arthritis waarbij naast de gewrichten ook pezen ontstoken kunnen zijn met *Staphylococcus aureus*.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	2,5-5 mg/kg trimethoprim en 12,5-25 mg/kg sulfa s.c. 2 maal daags gedurende 5 dagen (ref 5-6) (trimethoprim/sulfadiazine 15-30 mg/kg s.c. gedurende 5 dagen; trimethoprim/sulfamethoxazol 15-30 mg/kg s.c. gedurende 5-10 dagen) (RegNL, cave WT=28 dagen)
	2	Oxytetracycline	5-10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR, Oxytetra 5 (50%) WT=15 dgn)
Oraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	2,5 mg/kg trimethoprim en 12,5 mg/kg sulfadiazine via het drinkwater gedurende 4-7 dagen (iedere twaalfuur vers bereiden) (FR, Diaziprim WT= 12 dagen)
	2**	Doxycycline	4-10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5) (RegNL, cave WT=28 dgn)

**In Europa is nog geen geregistreerde doxycycline preparaat voor konijnen beschikbaar

Cave: voor *Staphylococcus aureus* bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

Opmerkingen:

- Voor *Staphylococcus aureus* (poly-) arthritis wordt geadviseerd niet te behandelen maar een eradication strategie te volgen.
- De orale behandeling alleen inzetten bij een acuut bedrijfsprobleem.

6.2 MYCOPLASMA SPP.

(Poly-) artritis waarbij naast de gewrichten ook pezen ontstoken kunnen zijn met *Mycoplasma* spp.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus		Oxytetracycline	5-10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen (FR Oxytetra 5 (50%), WT=15 dgn)
Oraal			
Eerste keus	1	Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7) (RegNL, cave WT=28 dagen)
	2	Tilmicosin	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie (NL, WT=4 dagen)
	2**	Doxycycline	4-10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5) (RegNL, cave WT=28 dgn)

**In Europa is nog geen geregistreerde doxycycline preparaat voor konijnen beschikbaar

Cave: voor *Mycoplasma* spp. bij het konijn zijn geen middelen geregistreerd. De formulariumcommissie adviseert de genoemde middelen in de aangegeven dosering toe te passen.

Argumentatie:

- Tylosine heeft vanwege het smalle spectrum bij de eerste keus de voorkeur.
- Tilmicosin is geregistreerd voor konijn maar niet voor de indicatie.

LITERATUUR

1. McKay SG1, Morck DW, Merrill JK, Olson ME, Chan SC, Pap KM; Use of tilmicosin for treatment of pasteurellosis in rabbits; *Am J Vet Res.* 1996 Aug;57(8):1180-4.
2. Altunok V, Yazar E, Elmas M, Trasë B, Basë AL, Cöl R; Investigation of Haematological and Biochemical Side Effects of Tilmicosin in Healthy New Zealand Rabbits. *J. Vet. Med. B* 49, 68±70 (2002)
3. EPMAR doxycycline 2015
4. Mei Dong, Lin Zhong, Wen Qiang Chen, Xiao Ping Ji, Mei Zhang, Yu Xia Zhao, Li Li, Gui Hua Yao, Peng Fei Zhang, Cheng Zhang, Lei Zhang, Yun Zhang; Doxycycline Stabilizes Vulnerable Plaque via Inhibiting Matrix Metalloproteinases and Attenuating Inflammation in Rabbits; *PlosOne* June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e39695
5. Carpenter, JW; Table 9-1 Antimicrobial Agents used in Rabbits; in Carpenter JW, Marion CJ eds, *Exotic animal formulary*, St Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2013: 518-522
6. Plumb DC; Sulfadiazin / sulfamethoxazole – trimethoprim. In: Plumb DC eds, *Plumb's veterinary drug handbook*, 7th edition; Stockholm, Wisconsin: Joh Wiley & sons Inc; 2011:1271-1276
7. Burgmann P, Percey DH; Antimicrobial drug use in rodents and rabbits; In: Prescott JF, Baggot JD eds, *Antimicrobial Therapy in veterinary medicine*. Ames: Iowa State University Press; 1993: 524-541

BIJLAGE I: EU REGISTRATIES KONIJN

OXYTETRA 5 COOPHAVET

1. Dénomination du médicament vétérinaire

OXYTETRA 5 COOPHAVET

2. Composition qualitative et quantitative

Un ml contient :

Substance(s) active(s) :

Oxytétracycline(sous forme de chlorhydrate)

50 mg

Excipient(s) :

Hydroxyméthane sulfinate de sodium 4 mg

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) 1 mg

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Chevaux, bovins, ovins, caprins, porcins, lapins et volailles.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les chevaux, les bovins, les ovins, les caprins, les porcins, les lapins et les volailles :

-Traitement des septicémies, des infections respiratoires, digestives ou génito-urinaires, des panaris interdigités dus à des germes sensibles à l'oxytétracycline.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'oxytétracycline ou à toute autre substance du groupe des tétracyclines.

Ne pas utiliser en cas de résistance connue aux tétracyclines.

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OXYTETR...>

1 van 5 2-12-2015 23:26

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Ne pas utiliser chez les femelles laitières (cf. rubrique « Temps d'attente »).

4.5. Précautions particulières d'emploi

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Aucune.

ii) Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Ne pas manipuler ce produit en cas d'allergie connue aux tétracyclines.

En cas de réaction après exposition au produit (éruption cutanée par exemple), consulter un médecin.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Localement, des réactions d'intolérance peuvent être observées allant d'une douleur au point d'injection jusqu'à des lésions de nécrose musculaire (administration intramusculaire ou sous cutanée) ou de phlébite (administration intra-veineuse).

Comme pour toutes les tétracyclines, des effets indésirables généraux ont été notés tels que troubles gastro-intestinaux, moins fréquemment des réactions allergiques et de photosensibilité.

4.7. Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

L'oxytétracycline n'a montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité sur des animaux de laboratoire.

Chez les mammifères, l'oxytétracycline passe la barrière placentaire, entraînant une coloration des dents et un ralentissement de la croissance foetale.

Les tétracyclines sont retrouvées dans le lait maternel. La sécurité du produit n'a pas été évaluée chez les femelles gestantes ou en lactation. L'utilisation du produit chez les femelles gestantes ou en lactation devra faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice risque par le vétérinaire.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Des cations divalents ou trivalents (Mg, Fe, Al, Ca) peuvent chélater les tétracyclines.

4.9. Posologie et voie d'administration

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OXYTETR...>

2 van 5 2-12-2015 23:26

Voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

5 à 10 mg d'oxytétracycline par kg de poids vif par jour pendant 3 à 5 jours, soit 1 à 2 ml de solution injectable pour 10 kg de poids vif.

4.10. Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Cf. rubrique « Effets indésirables ».

4.11. Temps d'attente

Viande et abats : 15 jours.

Lait : en l'absence d'un temps d'attente, ne pas utiliser chez les femelles productrices de lait de consommation, en lactation ou en période de tarissement ni chez les futures femelles productrices de lait de consommation dans les 2 mois qui précèdent la mise-bas.

Œufs : zéro jour.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : antibiotique, tétracyclines.

Code ATC-vet : QJ01AA06.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

L'oxytétracycline se lie de façon réversible aux récepteurs de la fraction ribosomale 30S, ceci conduisant à un blocage de la liaison de l'aminocycl-ARNt au site correspondant du complexe ribosome-ARN messenger. Il en résulte une inhibition de la synthèse protéique et donc un arrêt de la croissance de la culture bactérienne. L'oxytétracycline a une activité principalement bactériostatique. L'activité bactériostatique de l'oxytétracycline implique une pénétration de la substance dans la cellule bactérienne. La pénétration de l'oxytétracycline s'exerce à la fois par diffusion passive et active. Le principal mode de résistance possible est lié à la présence éventuelle d'un facteur R responsable d'une diminution du transport actif de l'oxytétracycline.

L'oxytétracycline est un antibiotique à large spectre. Elle est principalement active contre les microorganismes à Gram positif et négatif, aérobies et anaérobies, ainsi que contre les mycoplasmes, les Chlamydiae et les Rickettsiae.

Une résistance acquise à l'oxytétracycline a été rapportée. Une telle résistance est habituellement d'origine plasmidique. Une résistance croisée à d'autres tétracyclines est possible. Un traitement continu avec de faibles doses d'oxytétracycline peut aussi entraîner une résistance accrue à d'autres antibiotiques.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Après administration, l'oxytétracycline est rapidement absorbée et se distribue dans tout l'organisme,

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OXYTETR...>

3 van 5 2-12-2015 23:26

les concentrations les plus élevées étant retrouvées dans les reins, le foie, la rate et les poumons.

L'oxytétracycline traverse la barrière placentaire.

L'oxytétracycline se lie aux protéines plasmatiques de façon variable selon les espèces (20-40%).

L'oxytétracycline est éliminée sous forme inchangée, principalement par voie urinaire. Elle est également excrétée par voie biliaire mais une forte proportion de l'oxytétracycline est réabsorbée par l'intestin grêle (cycle entérohépatique).

6. Informations pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Hydroxyméthane sulfinate de sodium

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Chlorure de magnésium hexahydraté (E511)

Glycérol formal

Macrogol 400

Ethanolamine

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités majeures

Non connues.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 30 mois.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Après ouverture : ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre

Bouchon chlorobutyle

Capsule aluminium et plastique type « flip off »

6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OXYTETR...>

4 van 5 2-12-2015 23:26

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MERIAL

29 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

FRANCE

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/6834773 4/1988

Boîte de 1 flacon de 20 ml

Boîte de 1 flacon de 50 ml

Boîte de 1 flacon de 100 ml

Boîte de 1 flacon de 250 ml

Boîte de 10 flacons de 100 ml

Boîte de 4 flacons de 250 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

06/05/1988 - 07/01/2013

10. Date de mise à jour du texte

19/05/2015

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=OXYTETR...>

5 van 5 2-12-2015 23:26

TETRASOLUB

1. Dénomination du médicament vétérinaire

TETRASOLUB

2. Composition qualitative et quantitative

Oxytétracycline (sous forme de

chlorhydrate)

500 mg

Excipient QSP 1 g

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Poudre pour solution buvable.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Veaux, agneaux, chevreaux, porcins, lapins et volailles.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les veaux, les agneaux, les chevreaux, les porcins, les lapins et les volailles :

- Prévention en milieu infecté et traitement des septicémies, des infections respiratoires et des infections digestives dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'allergie connue à l'oxytétracycline ou à toute autre substance du groupe des tétracyclines.

Ne pas utiliser en cas de résistance connue aux tétracyclines.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Aucune.

4.5. Précautions particulières d'emploi

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Cette poudre pour solution buvable est destinée à être dissoute dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau et ne peut pas être utilisée en l'état.

ii) Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament

vétérinaire aux animaux

Ne pas manipuler ce produit en cas d'allergie connue aux tétracyclines.

Ne pas fumer boire ou manger pendant l'utilisation du produit.

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TETRASOLUB>

1 van 4 2-12-2015 23:21

En cas de réaction après exposition au produit (éruption cutanée par exemple), consulter un médecin.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Comme pour toutes les tétracyclines, des effets indésirables ont été notés tels que troubles gastrointestinaux et moins fréquemment des réactions allergiques et de photosensibilité.

4.7. Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte

L'oxytétracycline n'a montré aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité sur des animaux de laboratoire.

Chez les mammifères, l'oxytétracycline passe la barrière placentaire, entraînant une coloration des dents et un ralentissement de la croissance fœtale.

Les tétracyclines sont retrouvées dans le lait maternel. La sécurité du produit n'a pas été évaluée chez les femelles gestantes ou en lactation. L'utilisation du produit chez les femelles gestantes ou en lactation devra faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice / risque par le vétérinaire.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Des cations divalents ou trivalents (Mg, Fe, Al, Ca) peuvent chélater les tétracyclines. Les tétracyclines ne doivent pas être administrées avec des anti-acides, des gels à base d'aluminium, des préparations à base de vitamines ou de minéraux car des complexes insolubles se forment, ce qui diminue l'absorption de l'antibiotique.

4.9. Posologie et voie d'administration

Veaux, agneaux, chevreaux, porcins :

20 mg d'oxytétracycline / kg de poids vif par jour, par voie orale, pendant 3 à 5 jours dans la buvée, soit 400 mg de poudre pour 10 kg de poids vif, en 2 fois par jour, dans le lait, l'aliment liquide ou l'eau

de boisson.

Volailles, lapins :

20 mg d'oxytétracycline/ kg de poids vif par jour, par voie orale, pendant 3 à 5 jours dans l'eau de boisson, soit environ 400 mg de poudre par litre d'eau de boisson .

4.10. Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Cf. rubrique « Effets indésirables ».

4.11. Temps d'attente

Viande et abats : 7 jours.

Œufs : zéro jour.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : antibiotique, tétracycline.

Code ATC-vet : QJ01AA06.

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TETRASOLUB>

2 van 4 2-12-2015 23:21

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

L'oxytétracycline se lie de façon réversible aux récepteurs de la fraction ribosomale 30S, ceci conduisant à un blocage de la liaison de l'aminoacyl-ARNt au site correspondant du complexe ribosome-ARN messenger. Il en résulte une inhibition de la synthèse protéique et donc un arrêt de la croissance de la culture bactérienne. L'oxytétracycline a une activité principalement bactériostatique. L'activité bactériostatique de l'oxytétracycline implique une pénétration de la substance dans la cellule bactérienne. La pénétration de l'oxytétracycline s'exerce à la fois par diffusion passive et active. Le principal mode de résistance possible est lié à la présence éventuelle d'un facteur R responsable d'une diminution du transport actif de l'oxytétracycline.

L'oxytétracycline est un antibiotique à large spectre. Elle est principalement active contre les microorganismes à Gram positif et négatif, aérobies et anaérobies, ainsi que contre les mycoplasmes, les Chlamydiae et les Rickettsiae.

Une résistance acquise à l'oxytétracycline a été rapportée. Une telle résistance est habituellement d'origine plasmidique. Une résistance croisée à d'autres tétracyclines est possible. Un traitement continu avec de faibles doses d'oxytétracycline peut aussi entraîner une résistance accrue à d'autres antibiotiques.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Pour la majorité des espèces, l'oxytétracycline est rapidement (2-4 h) absorbée après son administration par voie orale chez l'animal à jeun et sa biodisponibilité est comprise entre 60 % et 80 %. Cette biodisponibilité peut être diminuée en présence d'aliments dans l'estomac car l'oxytétracycline forme des chélates insolubles avec les cations divalents ou trivalents (Mg, Fe, Al, Ca) qu'ils contiennent.

Chez le porc, l'influence de la nourriture est négligeable sur la biodisponibilité de l'oxytétracycline qui est inférieure à 5 %.

L'oxytétracycline se lie aux protéines plasmatiques de façon variable selon les espèces (20-40 %). Sa distribution est large. L'oxytétracycline diffuse dans tout l'organisme, les concentrations les plus élevées étant retrouvées dans les reins, le foie, la rate et les poumons. L'oxytétracycline traverse la barrière placentaire.

L'oxytétracycline est éliminée sous forme inchangée, principalement par voie urinaire. Elle est également excrétée par voie biliaire mais une forte proportion de l'oxytétracycline est réabsorbée par l'intestin grêle (cycle entérohépatique).

6. Informations pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Acide citrique anhydre

Polyvidone K30

6.2. Incompatibilités majeures

Non connues.

6.3. Durée de conservation

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TETRASOLUB>

3 van 4 2-12-2015 23:21

3 ans.

Après ouverture : 3 mois.

Après dissolution dans l'eau de boisson : 24 heures

Après dissolution dans le lait : 2 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

Aucune.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Pot polyéthylène haute densité

Couvercle polypropylène contenant une capsule thermo-scellable carton/aluminium/polyéthylène

Sac polyester/aluminium/polyamide/polyéthylène

6.6. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

LABORATOIRES BIOVE

3 RUE DE LORRAINE

62510 ARQUES

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/7850465 7/2007

Pot de 50 g

Pot de 1 kg

Sac de 10 kg

Sac de 5 kg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

19/03/2007 - 24/01/2012

10. Date de mise à jour du texte

27/04/2009

RCP <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TETRASOLUB>

4 van 4 2-12-2015 23:21