

# Formularium Pluimvee

Maart 2022



## Leden formulariumcommissie pluimvee

Mieke Matthijs (Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht; voorzitter I)

Thijs Manders (Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht; voorzitter II)

Suzanne Bosman (Poultry Vets)

Rik van den Bos (Pluimveepraktijk de Achterhoek / Poultry Vets)

Ewoud Kampschoer (Cobb-Europe)

Marieke Klaasen (Veterinair Centrum Someren)

Marij Fermont (adVee dierenartsen)

Jeroen Leus (Demetris DierGezondheid)

Melchior de Bruin (AviVet / Nutreco)

|               |                                                                                                                                                                    |           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Algemeen      | <b>Inhoudsopgave</b>                                                                                                                                               |           |
|               | <b>1 Algemene inleiding</b>                                                                                                                                        | <b>3</b>  |
|               | 1.2 Bepalen van de antibioticumkeuze op basis van het formularium                                                                                                  | 4         |
|               | 1.3 Combineren van antibiotica                                                                                                                                     | 4         |
|               | 1.4 Cascade                                                                                                                                                        | 4         |
|               | 1.5 Off-label use                                                                                                                                                  | 5         |
|               | 1.6 Specifieke opmerkingen bij het formularium pluimvee                                                                                                            | 5         |
|               | 1.7 Koppelbehandeling                                                                                                                                              | 5         |
|               | 1.8 Inzet colistine bij legpluimvee                                                                                                                                | 6         |
|               | 1.9 Inzet enrofloxacin bij pluimvee                                                                                                                                | 7         |
| Opfok         | 1.10 In het kort: waar staat wat                                                                                                                                   | 7         |
|               | <b>2 Opfok</b>                                                                                                                                                     | <b>8</b>  |
|               | <b>3 Ei-leggende kippen, waarvan de eieren <u>niet</u> bestemd zijn voor menselijke consumptie</b>                                                                 | <b>10</b> |
|               | <b>4 Ei-leggende kippen, waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie</b>                                                                             | <b>12</b> |
|               | <b>5 Vleeskuikens</b>                                                                                                                                              | <b>14</b> |
|               | <b>6 Kalkoenen</b>                                                                                                                                                 | <b>17</b> |
|               | <b>7 Eenden</b>                                                                                                                                                    | <b>19</b> |
|               | <b>8 Bijlagen</b>                                                                                                                                                  | <b>21</b> |
|               | Bijlage I Behandeling van <i>Enterococcus cecorum</i> infecties bij pluimvee                                                                                       | 21        |
|               | Bijlage II: Behandeling van <i>Avibacterium paragallinarum</i> ‘infectieuze coryza’ met antibiotica                                                                | 25        |
| Vermeerdering | Bijlage III Behandeling van <i>Staphylococcus aureus</i> infecties bij pluimvee                                                                                    | 27        |
|               | Bijlage IV Behandeling van <i>Pasteurella multocida</i> infecties bij pluimvee met penicilline                                                                     | 29        |
|               | Bijlage V Amoxicilline / ampicilline behandeling van een <i>Escherichia coli</i> infectie bij pluimvee                                                             | 30        |
|               | Bijlage VI Behandeling van een systemische <i>Escherichia coli</i> infectie met flumequine                                                                         | 31        |
|               | Bijlage VII CAVE: Verkorting behandelduur met fenoxymethylpenicilline bij necrotiserende enteritis                                                                 | 33        |
|               | Bijlage VIII CAVE: Dosering doxycycline bij jonge kuikens (vlees en leg) in geval van sepsis/acute sterfte ten gevolg van een infectie met <i>Escherichia coli</i> | 35        |
|               | Bijlage IX CAVE: Dosering flumequine bij jonge kuikens (vlees en leg) in geval van sepsis/acute sterfte ten gevolg van een infectie met <i>Escherichia coli</i>    | 36        |
|               | <b>Dankwoord</b>                                                                                                                                                   | <b>37</b> |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
| Legpluimvee   |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
| Vleeskuikens  |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
| Kalkoenen     |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
| Eenden        |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
| Bijlagen      |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |
|               |                                                                                                                                                                    |           |

# 1 Algemene inleiding

Dit formularium is een beargumenteerde richtlijn voor het antibioticumgebruik bij pluimvee. 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 Antibioticabeleid (WVAB).

De formulariumcommissie stelt voor de meest relevante bacteriële aandoeningen bij de betreffende diersoort een antibiotica-richtlijn 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 diergeneesmiddeleninformatiebank.

De de formulariumcommissie brengt in dit document advies uit wanneer zij constateert dat er voor een bepaalde aandoening geen geregistreerd antibioticum beschikbaar is, er argumentatie bestaat voor het niet opnemen van een geregistreerd antibioticum, het wenselijk acht om een niet geregistreerd antibioticum voor een indicatie op te nemen of reden ziet een diergeneesmiddel op een andere manier in te zetten dan in de SPC staat beschreven. Dit laatste betreft bijvoorbeeld de dosering of de behandelduur. Gezien afwijken van de SPC (off-label use) in beginsel niet is toegestaan, moet er een duidelijke onderbouwing aanwezig zijn. Deze zaken worden in het formularium beschreven in een *cave*. In het geval dat er voor een bepaalde indicatie bij een bepaalde diersoort geen geregistreerd diergeneesmiddel in Nederland voorhanden is, kan er in bepaalde gevallen via de cascaderegeling toch een passend middel worden ingezet. De voorwaarden daarvoor zijn beschreven in de Europese diergeneesmiddelenverordening 2019/6 (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 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 wettelijke noodzaak indien een bacteriologisch onderzoek niet mogelijk is. Deze middelen kunnen slechts bij uitzondering en onder voorwaarde 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.

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

## 1.2 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 dienen.

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.

## 1.3 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).

## 1.4 Cascade

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort of de indicatie dan maakt de Europese diergeneesmiddelenverordening (EU 2019/6) 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 (artikel 113 EU 2019/6). 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 of een geregistreerd product in een andere EU-lidstaat. Wanneer er dan nog geen middel beschikbaar is kan een dierenarts een in Nederland geregistreerd humaan middel voorschrijven. Daarna heeft een dierenarts de mogelijkheid een magistraal bereid middel te gebruiken. En in laatste instantie kan eventueel een middel worden ingezet dat voor de betrokken de indicatie en doeldier in een land buiten de EU is toegelaten, immunologische diergeneesmiddelen (vaccins) uitgezonderd.

Er gelden nog verdere eisen voor het toepassen van de cascade.

- De dierenarts dient uitdrukkelijk op het voorschrift en/of logboekformulier te verklaren dat het een diergeneesmiddel met toepassing van de cascade betreft.
- Van de diergeneesmiddelen die de dierenarts met toepassing van de cascade uit een derde land (van buiten de EU) betreft, dient melding te worden gemaakt (van de naam van de dierenarts, naam diergeneesmiddel en werkzame stoffen en welk ondraagbaar lijden worden voorkomen met de behandeling) bij de Minister.
- De dierenarts kan het diergeneesmiddel persoonlijk toedienen, of dit onder zijn verantwoordelijkheid laten doen.
- De werkzame stoffen die via de cascade bij voedselproducerende dieren worden toegepast, moeten zijn toegelaten op grond van de zogenaamde MRL-verordening (MRL staat voor maximum residulimiet, hetgeen betekent dat de stof moet zijn beoordeeld op mogelijke residuen in voedsel).
- Antibiotica die door de Europese Commissie zijn voorbehouden voor gebruik bij de mens, mogen niet via de cascade worden toegediend bij dieren. De Europese Commissie kan daarnaast antibiotica aanwijzen die niet of onder voorwaarden via de cascade mogen worden ingezet.

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

Voor de wachttijden die in acht moeten worden genomen bij het gebruik van diergeneesmiddelen onder de cascade bij voedselproducerende dieren, gelden specifieke voorschriften:

Als het betrokken diergeneesmiddel een wachttijd heeft voor de betrokken diersoort (maar voor een andere indicatie of afkomstig uit een andere EU-lidstaat), mag deze wachttijd worden gehanteerd indien dezelfde dosering, toedieningswijze en behandelduur wordt gehanteerd;

Als er geen wachttijd voor het betrokken dier beschikbaar is, hanteert de dierenarts:

- 1,5 keer de langste wachttijd die voor het betrokken voedselproduct (vlees, melk, eieren) van de diersoort in de SPC van het cascade diergeneesmiddel geldt;
- 28 dagen voor vlees, 7 dagen voor melk en 10 dagen voor eieren indien voor het geneesmiddel geen vergunning is verleend voor voedselproducerende dieren;
- 1 dag indien de wachttijd 0 dagen bedraagt.

### 1.5 Off-label use

Het is in beginsel niet toegestaan om af te wijken van hetgeen in de registratiebeschikking / samenvatting van product kenmerken (SPC) is beschreven. Onder het anders voorschrijven van een diergeneesmiddel dan op de bijsluiter vermeld staat, ook wel 'off-label use' valt onder andere:

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

Enkel op basis van een aantal strikte voorwaarden, waaronder een hele duidelijke onderbouwing, kan hiervan afgeweken worden middels in het Formularium opgenomen 'Caves'.

Bij off label use moet ook een wachttijd worden vastgesteld. Dit is ter bepaling aan de dierenarts. Tenzij er in het formularium een andere wachttijd wordt geadviseerd, kan hiervoor minimaal 28 dagen voor het vlees en 7 dagen voor eieren worden aangehouden.

### 1.6 Specifieke opmerkingen bij het formularium pluimvee

De pluimveesector richt zich op de productie van eieren en vlees. Aan de basis staan fok- en vermeerderingspluimvee. De formulariumcommissie heeft ervoor gekozen om in dit formularium specifiek aandacht te besteden aan opfokkippen, niet consumptie-ei-leggende kippen, consumptie-ei-leggende kippen, vleeskuikens, kalkoenen en eenden, omdat deze sectoren een eigen problematiek kennen.

### 1.7 Koppelbehandeling

Bij pluimvee wordt vrijwel altijd gebruik gemaakt van orale koppelbehandeling. Hierbij bestaat de mogelijkheid van resistentieontwikkeling en resistentieoverdracht. In de richtlijn "smal-, versus breedspectrum antibiotica en eerste, tweede en derde keus op basis van Gezondheidsraad-advies" wordt een aantal antibiotica aangeduid met de opmerking dat ze uitsluitend aan individuele dieren mogen worden toegediend. De formulariumcommissie ziet momenteel echter geen alternatieven voor koppelbehandeling bij deze middelen en de betreffende indicaties. Het betreft ampicilline, amoxicilline, apramycine, colistine, enrofloxacin, flumequine en neomycine. De richtlijn verantwoord antibioticumgebruik die daarvoor als leidraad dient is in ontwikkeling.



## 1.8 Inzet colistine bij legpluimvee

De formulariumcommissie erkent het belang van colistine voor de humane gezondheidszorg en volgt de richtlijn van het WVAB hieromtrent. Er is daarom besloten om colistine niet meer op te nemen in het formularium, met als enige uitzondering de toepassing bij legpluimvee onder enkele specifieke voorwaarden. Dit is conform het standpunt van de WVAB (<https://www.knmvd.nl/app/uploads/sites/4/2018/09/130227-wvab-notitie-reductie-colistine-in-veehouderij.pdf>).

De commissie acht deze uitzondering noodzakelijk omdat er voor pluimvee gehouden voor productie van eieren voor humane consumptie, slechts twee antibiotica beschikbaar zijn voor behandeling van infecties met *Escherichia coli*. Naast het tweede-keus diergeneesmiddel colistine, is alleen het eerste-keus middel oxytetracycline nog beschikbaar. In situaties waar de inzet van oxytetracycline niet zinvol is, bijvoorbeeld door *in vitro* resistentie, kan inzet van colistine voor legpluimvee de enige andere behandeloptie zijn. Om diergezondheid en dierenwelzijn te kunnen waarborgen blijft de behandeloptie met colistine voor legpluimvee daarom van cruciaal belang. Omdat de relevantie voor de humane gezondheidszorg bovengemiddeld zwaar moet worden meegewogen in een besluit om legpluimvee te behandelen met colistine, zijn extra voorwaarden voor inzet van dit (dier) geneesmiddel gerechtvaardigd.

De geregistreerde indicatie voor toepassing van colistine betreft *infecties van het maagdarmkanaal door non-invasieve Escherichia coli*. Dit blijkt bij legpluimvee een lastige diagnose die zelden met zekerheid kan worden gesteld. Bovendien zijn infecties door *E. coli*-stammen die wél invasief zijn het voornaamste probleem in de legpluimveesector. Het optreden van klinisch herstel na toepassing van colistine kan dan ook het best verklaard worden door bestrijding van invasieve *E. coli*-stammen welke via het maagdarmkanaal voor een systemische infectie zorgen.

Recidief na behandeling van *E. coli* infecties komt vaak voor waardoor naast toepassing van antibiotica altijd een brede inzet van preventieve maatregelen nodig is. Naast toepassing van (auto)vaccins kan worden gedacht aan verbetering van het stalklimaat, het reinigen van legnesten en het optimaliseren van darmgezondheid.

De formulariumcommissie is van mening dat inzet van colistine voldoende beargumenteerd is wanneer aan alle onderstaande voorwaarden is voldaan:

1. Het legpluimvee betreft waarvan de eieren bestemd zijn voor humane consumptie.
2. Er is sprake van minimaal 0,1% uitval per dag gedurende 2 of meer dagen.
3. Er is een bacteriologisch onderzoek met antibiogram uitgevoerd waaruit blijkt dat er inderdaad sprake is van een *E. coli* infectie.
4. De inzet van het eerste-keus diergeneesmiddel oxytetracycline is niet zinvol zoals bijvoorbeeld blijkt uit de bedrijfsgeschiedenis of het antibiogram.
5. De bedrijfsdierenarts stelt samen met de legpluimveehouder een breed plan van aanpak op om het risico op infecties door *E. coli* in het vervolg te minimaliseren.
6. Er vindt vaccinatie voor bescherming tegen *E. coli* plaats in de opfokperiode van een volgend koppel legpluimvee.
7. De bedrijfsdierenarts legt het effect van de behandeling schriftelijk vast en bespreekt dit met de legpluimveehouder.

De dosering en behandelduur vindt plaats conform de huidige registratie dus is er sprake van inzet van diergeneesmiddelen conform de Europese diergeneesmiddelenverordening 2019/6.. Zie hoofdstuk 1.4 Inzet volgens de cascade.

## 1.9 Inzet enrofloxacin bij pluimvee

De inzet van derde keuze antibiotica is bij pluimvee zeer incidenteel noodzakelijk. Het betreft situaties waarbij bacteriële infecties ernstig ongerief veroorzaken en waarbij tevens alternatieve (eerste- en tweede keuze) antibiotica niet werkzaam zijn. In dit formularium is om deze reden voor enkele indicaties enrofloxacin als derde keuze antibiotica opgenomen. Per 1 januari 2013 is het verplicht om bij inzet van enrofloxacin een bacteriologisch onderzoek met antibiogram uit te voeren. Aan de voorwaarde om uitsluitend individuele dieren te behandelen, kan uit praktisch oogpunt in de meeste gevallen niet worden voldaan. De inzet van enrofloxacin is gerechtvaardigd als aan alle onderstaande voorwaarden wordt voldaan.

1. Er is sprake van minimaal 0,1% uitval per dag gedurende 2 of meer dagen.
2. Er is een bacteriologisch onderzoek met een antibiogram uitgevoerd waaruit blijkt dat er geen mogelijkheid bestaat tot inzet van een alternatieve therapie in de categorie van eerste- of tweede keuze antibiotica.
3. Het betreft geen primaire infectie met *Escherichia coli* (conform advies European Medicines Agency (EMA) en het daarop volgende besluit van de Europese Commissie).
4. De bedrijfsdierenarts rapporteert het effect van de behandeling schriftelijk (al dan niet in een landelijke database) en bespreekt dit met de pluimveehouder.
5. De dosering en behandelduur vindt plaats conform de SPC (Summary of Product Characteristics).

## 1.10 In het kort: Waar staat wat?

Let op: In de formularia van andere diersoorten zijn binnen de groepen van eerste-, tweede- en derdekeuze antibiotica middelen aangeduid met een cijfer om binnen deze groepen voorkeur aan te geven. In dit formularium hebben de leden van de pluimveecommissie besloten dit onderscheid te maken met een A of B, om verwarring met 'eerste, tweede en derde-keuze' indeling te voorkomen. Waarbij de middelen bij A in principe de voorkeur hebben op eventuele middelen in groep B, waarbij de reden voor een B classificatie in de voetnoot terug te vinden is. Noot: in andere formularia treft u voor de indeling "A" en "B" de cijfers "1" respectievelijk "2" aan.

**Orgaansysteem**

**Ziekteverwekker**

**Respiratiesysteem**

**Ranking Formuliumcommissie**  
A = voorkeur  
B = mogelijk, maar er zijn bepaalde nadelen

**Rangorde WVAB**  
Eerste-, tweede- of derde keuze  
Waar het allemaal om gaat..

|             | A            | B           |
|-------------|--------------|-------------|
| Eerste keus | TMP/S *      | Doxycycline |
| Tweede keus | Amoxicilline |             |
| Derde keus  | Enrofloxacin |             |

**Opmerkingen**  
Voor elke diercategorie apart  
Uitgebreide onderbouwing in de bijlagen

## 2 Opfok

Het formularium verstaat onder opfok de volgende dieren: kippen in opfok, kippen voor aanvang van de eiproductie en (opfok) hanen. Deze categorie geldt zowel voor opfokleghennen als opfokreproductiedieren.

Het is mogelijk opfok (leg)dieren te behandelen met diergeneesmiddelen waar geen wachttijd voor eieren voor bekend is. Ook de opmerking 'Niet voor gebruik bij dieren die melk of eieren voor menselijke consumptie produceren' in de kolom van overige bepalingen in de EU 37/2010 annexlijst, is niet van toepassing op opfok. Het moet borging zijn dat residuen van diergeneesmiddelen niet in eieren terecht kunnen komen die bestemd zijn voor humane consumptie.

### Respiratiesysteem

#### *Avibacterium paragallinarum*

|             | A            | B                        |
|-------------|--------------|--------------------------|
| Eerste keus | TMP/S        | Doxycycline <sup>6</sup> |
| Tweede keus | Amoxicilline |                          |
| Derde keus  | Enrofloxacin |                          |

#### *Escherichia coli*

|             | A                               | B                            |
|-------------|---------------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>         | Amoxicilline <sup>2</sup>    |

#### *Pasteurella multocida*

|             | A                                                        | B                         |
|-------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline, Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |                           |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>                                  | Amoxicilline <sup>2</sup> |

#### *Mycoplasma spp.*

|             | A                          | B |
|-------------|----------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline, Oxytetracycline |   |
| Tweede keus | Tylosine, Tylvalosine      |   |

### Maagdarmkanaal

#### *Clostridium perfringens*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline, Doxycycline |   |
| Tweede keus | Tylosine                             |   |

### Sepsis / Acute sterfte

#### *Escherichia coli*

|             | A                               | B                                      |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup>           |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>         | Amoxicilline <sup>2</sup> , Apramycine |

### Centraal zenuwstelsel

#### *Enterococcus spp.*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>4</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline <sup>4</sup>            |   |



## Locomotie

### *Staphylococcus aureus*

|             | A                                                        | B |
|-------------|----------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S, Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline                                             |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                             |   |

### *Escherichia coli*

|             | A                               | B                            |
|-------------|---------------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>         | Amoxicilline <sup>2</sup>    |

### *Enterococcus spp.*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>4</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline <sup>4</sup>            |   |

## 2.2 CAVE's bij de behandeling van opfok dieren

- De dosering van flumequine kan in geval van sepsis/acute sterfte t.g.v. een *E. coli* infectie verhoogd worden naar 12 mg/kg om de kans op behandelingsucces te vergroten. Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5). Zie bijlage VI.  
De dosering van doxycycline en flumequine kan in geval van sepsis/acute sterfte t.g.v. een *E. coli* infectie verdubbeld worden wanneer het behandeling in de eerste twee levensweken betreft. Zie bijlagen VI, VIII en IX. Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5).
- Behandelduur met fenoxymethylpenicilline voor necrotische enteritis kan verkort worden naar 3 dagen als er klinisch herstel is opgetreden. Zie bijlage VII. Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5).

## 2.3 Opmerkingen bij de behandeling van opfok dieren

- Amoxicilline is in sommige gevallen uit het formularium gehaald als fenoxymethylpenicilline een van de eerste keus middelen is. Als er resistentie is voor fenoxymethylpenicilline, dan zal in de meeste gevallen amoxicilline ook niet werken. Toch is er in sommige gevallen voor gekozen om beide middelen in het formularium op te nemen in verband met het verschil in farmacokinetiek.
- Registraties van sulfadimidine en sulfaquinoxaline zijn niet opgenomen in het formularium als er ook een TMP/S registratie beschikbaar is. Uitgezonderd is de diercategorie kalkoenen.
- Preparaten met de synergistische combinatie van trimethoprim en sulfonamiden (zoals sulfamethoxazol, sulfadiazine) worden in dit formularium afgekort tot TMP/S.

<sup>1</sup> = Op basis van farmacokinetiek heeft doxycycline de voorkeur boven oxytetracycline.

<sup>2</sup> = Op basis van tegenvallende resultaten *in vivo*, wordt het gebruik van amoxicilline bij *E. coli* infecties afgeraden.

<sup>3</sup> = Fenoxymethylpenicilline is niet geregistreerd voor infecties met *Pasteurella multocida* of *Staphylococcus aureus*, maar kan op basis van een gevoeligheidsbepaling wel ingezet worden en klinisch verbetering geven. Toepassing vindt plaats via de cascade. Zie bijlage III en IV voor onderbouwing.

<sup>4</sup> = Er is geen geregistreerd diergeneesmiddel voor behandeling van infecties met *Enterococcus spp.* en informatie over remmingszones voor het maken van een antibiogram ontbreekt op het moment van schrijven. Het effect van behandeling is meestal van tijdelijke aard. Zie bijlage I. Toepassing vindt plaats via de cascade.

<sup>5</sup> = Flumequine is geregistreerd voor luchtweginfecties veroorzaakt door *P. multocida*, maagdarminfecties van *E. coli* en *Salmonella spp.* Toepassing vindt veelal plaats via de cascade. Bij aanpassing dosering (zie CAVE en bijlagen VI en IX) betreft het tevens off-label use.

<sup>6</sup> = TMP/S wordt geadviseerd, i.v.m. hoge MIC waarde van doxycycline. Zie bijlage II.

### 3 Ei-leggende kippen, waarvan de eieren niet bestemd zijn voor menselijke consumptie

Ei-leggende kippen waarvan de eieren niet bestemd zijn voor menselijke consumptie zijn onder andere vermeerderingsdieren en dieren die eieren leggen voor productie van vaccins (vaccineieren). De meeste eieren die geproduceerd zullen worden door deze dieren zijn broedeieren en zijn dus niet voor humane consumptie bestemd. Echter kan het zijn dat er toch een aantal eieren te klein zijn als broedei en dan toch voor humane consumptie worden gebruikt. Om die reden is het belangrijk dat de dierenarts de pluimveehouder in het bijzonder op de hoogte stelt van de wachttijd voor eieren van het voorgeschreven antibioticum. De formulariumcommissie is er bij het opstellen van dit hoofdstuk van het formularium van uitgegaan dat er bij deze categorie pluimvee op basis van Verordening (EU) Nr. 37/2010 naast een MRL voor eieren ook op basis van een MRL voor vlees een antibioticum kan worden ingezet.

#### Respiratiesysteem

##### *Avibacterium paragallinarum*

|             | A                         | B                        |
|-------------|---------------------------|--------------------------|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5,6</sup>      | Doxycycline <sup>5</sup> |
| Tweede keus | Amoxicilline              |                          |
| Derde keus  | Enrofloxacin <sup>5</sup> |                          |

##### *Escherichia coli*

|             | A                                               | B                            |
|-------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> , Doxycycline <sup>1,5</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>                         | Amoxicilline <sup>2,5</sup>  |

##### *Pasteurella multocida*

|             | A                                                                                    | B |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> , Doxycycline <sup>5</sup> , Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>                                                              |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin <sup>5</sup>                                                            |   |

##### *Mycoplasma spp.*

|             | A                          | B |
|-------------|----------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline, Oxytetracycline |   |
| Tweede keus | Tylosine, Tylvalosine      |   |

#### Maagdarmkanaal

##### *Clostridium perfringens*

|             | A                       | B                        |
|-------------|-------------------------|--------------------------|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline | Doxycycline <sup>5</sup> |
| Tweede keus | Tylosine                |                          |

#### Sepsis / Acute sterfte

##### *Escherichia coli*

|             | A                                               | B                            |
|-------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> , Doxycycline <sup>1,5</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>                         | Amoxicilline <sup>2,5</sup>  |

## Sepsis / Acute sterfte (vervolg)

### *Erysipelothrix rhusiopathiae*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |

### *Pasteurella multocida*

|             | A                                                                                    | B |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> , Doxycycline <sup>5</sup> , Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>                                                              |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin <sup>5</sup>                                                            |   |

## Locomotie

### *Staphylococcus aureus*

|             | A                                                                                    | B |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> , Doxycycline <sup>5</sup> , Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |

### *Escherichia coli*

|             | A                                               | B                            |
|-------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> , Doxycycline <sup>1,5</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>5</sup>                         | Amoxicilline <sup>2,5</sup>  |

### 3.2 CAVE's bij de behandeling van ei-leggende kippen, waarvan de eieren niet bestemd zijn voor menselijke consumptie

- Behandelduur met fenoxymethylpenicilline voor necrotische enteritis kan verkort worden naar 3 dagen als er klinisch herstel is opgetreden, waarbij de wachttijd in de SPC kan worden aangehouden (zie bijlage VII). Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5).

### 3.3 Opmerkingen bij de behandeling van ei-leggende kippen, waarvan de eieren niet bestemd zijn voor menselijke consumptie

- Amoxicilline is in sommige gevallen uit het formularium gehaald als fenoxymethylpenicilline een van de eerste keus middelen is. Als er resistentie is voor fenoxymethylpenicilline, dan zal in de meeste gevallen amoxicilline ook niet werken. Toch is er in sommige gevallen voor gekozen om beide middelen in het formularium op te nemen in verband met het verschil in farmacokinetiek.
- Preparaten met de synergistische combinatie van trimethoprim en sulfonamiden (zoals sulfamethoxazol, sulfadiazine) worden in dit formularium afgekoort tot TMP/S.
- Registraties van sulfadimidine en sulfaquinoxaline zijn niet opgenomen in het formularium als er ook een TMP/S registratie beschikbaar is. Uitgezonderd is de diercategorie kalkoenen.

<sup>1</sup> = Op basis van farmacokinetiek heeft doxycycline de voorkeur boven oxytetracycline.

<sup>2</sup> = Op basis van tegenvallende resultaten *in vivo*, wordt het gebruik van amoxicilline bij *E. coli* infecties afgeraden.

<sup>3</sup> = Fenoxymethylpenicilline is niet geregistreerd voor infecties met *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Pasteurella multocida* of *Staphylococcus aureus*, maar kan op basis van een gevoeligheidsbepaling wel ingezet worden en klinisch verbetering geven. Zie bijvoorbeeld bijlage III en IV. Toepassing vindt plaats via de cascade.

<sup>5</sup> = Middel is geregistreerd, maar eieren zijn na behandeling niet meer toegestaan voor menselijke consumptie.

<sup>6</sup> = TMP/S verdient de voorkeur vanwege de hoge MIC waarde van doxycycline. Zie bijlage II.

## 4 Ei-leggende kippen, waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie

Er zijn zeer weinig antibiotica geregistreerd voor ei-leggende kippen waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie, waardoor het kan voorkomen dat behandeling niet zinvol- of beschikbaar is. Inzet van diergeneesmiddelen via de cascade wordt bemoeilijkt door het ontbreken van maximale residu limieten (MRL) in eieren voor veel antibiotica. EU Verordening 37/2010 sluit daarom veel cascade toepassingen in deze pluimveecategorie uit. Zie tevens 1.4 Inzet volgens de cascade.

### Respiratiesysteem

#### *Avibacterium paragallinarum*

|             | A                     | B |
|-------------|-----------------------|---|
| Eerste keus | -                     |   |
| Tweede keus | Tylosine <sup>1</sup> |   |

#### *Escherichia coli*

|             | A | B                            |
|-------------|---|------------------------------|
| Eerste keus | - | Oxytetracycline <sup>4</sup> |
| Tweede keus | - | -                            |

#### *Mycoplasma gallisepticum*

|             | A                      | B                            |
|-------------|------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | Tiamuline <sup>7</sup> | Oxytetracycline <sup>4</sup> |
| Tweede keus | Tylosine, Tylvalosine  |                              |

#### *Mycoplasma synoviae*

|             | A                                  | B |
|-------------|------------------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline                          |   |
| Tweede keus | Tylosine, Tylvalosine <sup>5</sup> |   |

#### *Pasteurella multocida*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>2</sup> |   |

### Maagdarmkanaal

#### *Clostridium perfringens*

|             | A                       | B |
|-------------|-------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline |   |
| Tweede keus | Tylosine                |   |

#### *Brachyspira* spp.

|             | A         | B |
|-------------|-----------|---|
| Eerste keus | Tiamuline |   |

### Sepsis / Acute sterfte

#### *Erysipelothrix rhusiopathiae*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>2</sup> |   |

## Sepsis / Acute sterfte (vervolg)

### *Escherichia coli*

|             | A                      | B                            |
|-------------|------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | -                      | Oxytetracycline <sup>4</sup> |
| Tweede keus | Neomycine <sup>6</sup> | Colistine <sup>6</sup>       |

### *Pasteurella multocida*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>2</sup> |   |

### *Salmonella pullorum* & *Salmonella gallinarum* <sup>3</sup>

|             | A         | B |
|-------------|-----------|---|
| Eerste keus | Tiamuline |   |
| Tweede keus | Tylosine  |   |

## Locomotie

### *Mycoplasma synoviae*

|             | A                                  | B |
|-------------|------------------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline                          |   |
| Tweede keus | Tylosine, Tylvalosine <sup>5</sup> |   |

4.2 CAVE's bij de behandeling van ei-leggende kippen, waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie

- Behandelduur met fenoxymethylpenicilline voor necrotische enteritis kan verkort worden naar 3 dagen als er klinisch herstel is opgetreden, waarbij de wachttijd in de SPC kan worden aangehouden (zie bijlage VII). Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5).

4.3 Opmerkingen bij de behandeling van ei-leggende kippen, waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie

<sup>1</sup> = Tylosine is niet geregistreerd voor infecties met *Avibacterium paragallinarum*, maar kan wel vermindering van klinische verschijnselen geven. Zie bijlage II. Toepassing vindt plaats via de cascade.

<sup>2</sup> = Fenoxymethylpenicilline is niet geregistreerd voor infecties met *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Pasteurella multocida* of *Staphylococcus aureus*, maar kan op basis van een gevoeligheidsbepaling wel ingezet worden en klinisch verbetering geven. Zie bijvoorbeeld bijlage III en IV. Toepassing vindt plaats via de cascade.

<sup>3</sup> = Behandeling van *Salmonella Pullorum* en *Salmonella Gallinarum* is vaak onsuccesvol en van tijdelijke aard. Na behandeling is het gebruik van probiotica aanbevolen. Preventieve maatregelen voor volgende koppels hebben de voorkeur.

<sup>4</sup> = Oxytetracycline is geregistreerd voor 'infecties veroorzaakt door *E. coli*'. In de praktijk is de werkzaamheid bij legpluimvee vaak beperkt of van (zeer) korte duur. Co-infecties met andere pathogenen, managementfactoren en resistentie liggen hier vaak aan ten grondslag. De farmacokinetiek is daarnaast niet optimaal voor bestrijding van luchtweginfecties door *E. coli*.

<sup>5</sup> = Tylvalosine is geregistreerd ter behandeling van infecties met *Mycoplasma gallisepticum*, maar is naar alle waarschijnlijkheid ook werkzaam tegen *Mycoplasma synoviae*. Aanleiding hiervoor zijn de farmacologische eigenschappen (groep macroliden), gepubliceerde *in vitro* gevoeligheidsbepalingen en enkele veldstudies. Toepassing vindt plaats via de cascade.

<sup>6</sup> = Toepassing van colistine conform Good Veterinary Practice (GVP) is verbonden aan enkele strenge voorwaarden. Zie hoofdstuk 1.7 Inzet colistine bij legpluimvee. Inzet van neomycine na een gevoeligheidsbepaling en met een product met wachttijd voor eieren verdient de voorkeur boven colistine. Toepassing van beide antibiotica vindt plaats via de cascade.

<sup>7</sup> = Omdat tiamuline 0 dagen wachttijd heeft voor eieren, verdient het in praktijksituaties meestal de voorkeur.



## 5 Vleeskuikens

Betreft pluimvee dat uitsluitend voor productie van vlees wordt gehouden.

### Respiratiesysteem

#### *Avibacterium paragallinarum*

|             | A                  | B                        |
|-------------|--------------------|--------------------------|
| Eerste keus | TMP/S <sup>5</sup> | Doxycycline <sup>7</sup> |
| Tweede keus | Amoxicilline       |                          |
| Derde keus  | Enrofloxacin       |                          |

#### *Escherichia coli*

|             | A                                 | B                                                    |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1,7</sup> | Oxytetracycline                                      |
| Tweede keus | Flumequine <sup>9</sup>           | Amoxicilline <sup>2</sup> , Ampicilline <sup>2</sup> |

#### *Mycoplasma spp.*

|             | A                                                  | B               |
|-------------|----------------------------------------------------|-----------------|
| Eerste keus | Tiamuline, Spiramycine, Doxycycline <sup>1,7</sup> | Oxytetracycline |
| Tweede keus | Tilmicosine, Tylosine, Tylvalosine                 | Lincomycine     |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                       |                 |

#### *Ornithobacterium rhinotracheale*

|             | A                        | B |
|-------------|--------------------------|---|
| Eerste keus | Doxycycline <sup>7</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline             |   |

#### *Pasteurella multocida*

|             | A                                                                        | B |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1,7</sup> , Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Flumequine <sup>9</sup>                                                  |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                                             |   |

### Maagdarmkanaal

#### *Clostridium perfringens*

|             | A                                    | B                          |
|-------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline, Lincomycine | Doxycycline <sup>6,7</sup> |
| Tweede keus | Tylosine, Ampicilline                |                            |

### Sepsis / Acute sterfte

#### *Clostridium botulinum*

|             | A            | B |
|-------------|--------------|---|
| Eerste keus | -            | - |
| Tweede keus | Amoxicilline |   |

## Sepsis / Acute sterfte (vervolg)

### *Escherichia coli*

|             | A                                 | B                                                   |
|-------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1,7</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup>                        |
| Tweede keus | Flumequine <sup>9</sup>           | Amoxicilline <sup>2</sup> , Apramycine <sup>8</sup> |

### *Erysipelothrix rhusiopathiae*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>4</sup> |   |

### *Pasteurella multocida*

|             | A                                                                      | B |
|-------------|------------------------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>7</sup> , Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Flumequine <sup>9</sup>                                                |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                                           |   |

## Centraal zenuwstelsel

### *Enterococcus spp.* / *Streptococcus spp.*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline <sup>4</sup>            |   |

## Locomotie

### *Enterococcus spp.*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline <sup>4</sup>            |   |

### *Escherichia coli*

|             | A                                 | B                            |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Eerste keus | TMP/S, Doxycycline <sup>1,7</sup> | Oxytetracycline <sup>1</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>9</sup>           | Amoxicilline <sup>2</sup>    |

### *Staphylococcus aureus*

|             | A                                                                      | B |
|-------------|------------------------------------------------------------------------|---|
| Eerste keus | TMP/S, Fenoxymethylpenicilline <sup>3</sup> , Doxycycline <sup>7</sup> |   |
| Tweede keus | Amoxicilline                                                           |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                                           |   |

## 5.2 CAVE's bij de behandeling van vleeskuikens

- De dosering van flumequine kan in geval van sepsis/acute sterfte t.g.v. een *E. coli* infectie verhoogd worden naar 12 mg/kg om de kans op behandelingsucces te vergroten. Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5). Zie bijlage VI.  
De dosering van doxycycline en flumequine kan in geval van sepsis/acute sterfte t.g.v. een *E. coli* infectie verdubbeld worden wanneer het behandeling in de eerste twee levensweken betreft. Zie bijlagen VI, VIII en IX. Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5). Bij een dubbele dosering adviseert de formulariumcommissie een wachttijd van 28 dagen aan te houden.
- Behandelduur met fenoxymethylpenicilline voor necrotische enteritis kan verkort worden naar 3 dagen als er klinisch herstel is opgetreden, waarbij de wachttijd in de SPC kan worden aangehouden (zie bijlage VII). Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5).

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Algemeen      | <h3>5.3 Opmerkingen bij de behandeling van vleeskuikens</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicilline is in sommige gevallen uit het formularium gehaald als fenoxymethylpenicilline een van de eerste keus middelen is. Als er resistentie is voor fenoxymethylpenicilline, dan zal in de meeste gevallen amoxicilline ook niet werken. Toch is er in sommige gevallen voor gekozen om beide middelen in het formularium op te nemen in verband met het verschil in farmacokinetiek.</li> </ul>                                                                                                                          |
| Opfok         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Registraties van sulfadimidine en sulfaquinoxaline zijn niet opgenomen in het formularium als er ook een TMP/S registratie beschikbaar is.</li> <li>Preparaten met de synergistische combinatie van trimethoprim en sulfonamiden (zoals sulfamethoxazol, sulfadiazine) worden in dit formularium afgekort tot TMP/S.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Vermeerdering | <p><sup>1</sup> = Op basis van farmacokinetiek heeft doxycycline de voorkeur boven oxytetracycline.</p> <p><sup>2</sup> = Op basis van tegenvallende resultaten <i>in vivo</i>, wordt het gebruik van amoxicilline en ampicilline bij <i>E. coli</i> infecties afgeraden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Legpluimvee   | <p><sup>3</sup> = Fenoxymethylpenicilline is niet geregistreerd voor infecties met <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Enterococcus</i> spp. of <i>Staphylococcus aureus</i>, maar kan op basis van een gevoeligheidsbepaling wel ingezet worden en klinisch verbetering geven. Zie tevens bijlagen III en IV. Toepassing vindt plaats via de cascade.</p>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Vleeskuikens  | <p><sup>4</sup> = Er is geen geregistreerd diergeneesmiddel voor behandeling van infecties met <i>Enterococcus</i> spp. en informatie over remmingszones voor het maken van een antibiogram ontbreekt op het moment van schrijven. Het effect van behandeling is meestal van tijdelijke aard. Zie bijlage I.</p> <p><sup>5</sup> = TMP/S verdient de voorkeur in verband met hoge MIC waarde van doxycycline. Zie bijlage II.</p> <p><sup>6</sup> = Doxycycline is geregistreerd voor indicatie enteritis veroorzaakt door <i>Clostridium</i> spp., maar de wachttijd is aanzienlijk langer dan die van fenoxymethylpenicilline.</p> |
| Kalkoenen     | <p><sup>7</sup> = Incidenteel worden er meldingen gedaan van MRL overschrijdingen bij slachtkuikens, ondanks het aanhouden van de wachttermijn. In de meeste gevallen betreft het situaties waar na behandeling zure drinkwateradditieven zijn gebruikt. Zorg voor voldoende veiligheidsmarge bij het inzetten van doxycycline preparaten in de periode voor slacht, wanneer hier enige aanleiding voor is. Het staat de voorschrijvende dierenarts altijd vrij om het aantal dagen wachttermijn verhogen ten opzichte van het minimum aantal in de bijsluiter.</p>                                                                  |
| Eenden        | <p><sup>8</sup> = Apramycine wordt slecht geabsorbeerd en is vooral bedoeld voor antimicrobiële activiteit in de darm. Desalniettemin is er binnen de formulariumcommissie enige ervaring met succesvolle behandeling van systemische <i>E. coli</i> infecties. Dit betreft gevallen waarbij er sprake is van resistentie tegen de overige beschikbare antibiotica. Toepassing vindt plaats via de cascade.</p>                                                                                                                                                                                                                      |
| Bijlagen      | <p><sup>9</sup> = Flumequine is geregistreerd voor luchtweginfecties veroorzaakt door <i>P. multocida</i>, maagdarminfecties van <i>E. coli</i> en <i>Salmonella</i> spp. Toepassing vindt veelal plaats via de cascade. Bij aanpassing dosering (zie CAVE en bijlagen VI en IX) betreft het tevens off-label use.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 6 Kalkoenen

Betreft uitsluitend kalkoenen die voor productie van vlees worden gehouden.

### Respiratiesysteem

#### *Escherichia coli*

|             | A                             | B                         |
|-------------|-------------------------------|---------------------------|
| Eerste keus | Doxycycline, Sulfaquinoxaline | TMP/S <sup>2</sup>        |
| Tweede keus | Flumequine <sup>3</sup>       | Amoxicilline <sup>1</sup> |

#### *Mycoplasma gallisepticum*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline <sup>4</sup> , Doxycycline |   |
| Tweede keus | Tilmicosine, Tylosine, Tylvalosine   |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                         |   |

#### *Mycoplasma meleagridis*

|             | A                      | B |
|-------------|------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline <sup>4</sup> |   |

#### *Mycoplasma synoviae*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline <sup>4</sup> , Doxycycline |   |
| Tweede keus | Tilmicosine, Tylosine                |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                         |   |

#### *Ornithobacterium rhinotracheale*

|             | A                         | B |
|-------------|---------------------------|---|
| Eerste keus | Doxycycline               |   |
| Tweede keus | Amoxicilline, Tylvalosine |   |

#### *Pasteurella multocida*

|             | A                                            | B                  |
|-------------|----------------------------------------------|--------------------|
| Eerste keus | Doxycycline, Sulfadimidine, Sulfaquinoxaline | TMP/S <sup>2</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>3</sup> , Amoxicilline       |                    |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                 |                    |

### Maagdarmkanaal

#### *Clostridium perfringens*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline, Doxycycline |   |
| Tweede keus | Tylosine, Amoxicilline               |   |

### Sepsis / Acute sterfte

#### *Escherichia coli*

|             | A                             | B                  |
|-------------|-------------------------------|--------------------|
| Eerste keus | Doxycycline, Sulfaquinoxaline | TMP/S <sup>2</sup> |
| Tweede keus | Flumequine <sup>3</sup>       |                    |

Algemeen

Opfok

Vermeerdering

Legpluimvee

Vleeskuikens

Kalkoenen

Eenden

Bijlagen

## Locomotie

### *Escherichia coli*

|             | A                       | B                         |
|-------------|-------------------------|---------------------------|
| Eerste keus | Doxycycline             | TMP/S <sup>2</sup>        |
| Tweede keus | Flumequine <sup>3</sup> | Amoxicilline <sup>1</sup> |

### *Mycoplasma synoviae*

|             | A                                    | B |
|-------------|--------------------------------------|---|
| Eerste keus | Tiamuline <sup>4</sup> , Doxycycline |   |
| Tweede keus | Tylosine                             |   |
| Derde keus  | Enrofloxacin                         |   |

### *Salmonella* spp.

|             | A                       | B |
|-------------|-------------------------|---|
| Eerste keus | -                       | - |
| Tweede keus | Amoxicilline, Neomycine |   |

### *Staphylococcus aureus*

|             | A                                                  | B                  |
|-------------|----------------------------------------------------|--------------------|
| Eerste keus | Fenoxymethylpenicilline <sup>2</sup> , Doxycycline | TMP/S <sup>2</sup> |
| Tweede keus | Amoxicilline                                       |                    |
| Derde keus  | Enrofloxacin                                       |                    |

#### 6.2 CAVE's bij de behandeling van kalkoenen

- Behandelduur met fenoxymethylpenicilline voor necrotische enteritis kan verkort worden naar 3 dagen als er klinisch herstel is opgetreden, waarbij de wachttijd in de SPC kan worden aangehouden (zie bijlage VII). Betreft off-label use (zie hoofdstuk 1.5).

#### 6.3 Opmerkingen bij de behandeling van kalkoenen

<sup>1</sup> = op basis van tegenvallende resultaten *in vivo*, wordt het gebruik van amoxicilline bij *E. coli* infecties afgeraden.

<sup>2</sup> = TMP/S wordt niet gedronken door kalkoenen (praktijkervaring). De losse sulfa-verbinding (bijvoorbeeld sulfaquinoxaline) kan wel uitkomst bieden.

<sup>3</sup> = Flumequine wordt soms slecht opgenomen door bepaalde koppels (praktijkervaring).

<sup>4</sup> = Intoxicatie in combinatie met monensin/narasin en salinomycine. Dus pas 7 dagen na toepassing van een van deze middelen tiamuline inzetten.

## 7 Eenden

Betreft uitsluitend eenden die voor productie van vlees worden gehouden.

Opmerking: Inhoudelijk wijkt het behandeladvies voor eenden vrijwel niet af van het Formularium Pluimvee 2012. Een rondgang door de commissieleden langs de relevante dierenartsen leverde geen nieuwe informatie, wensen of behoeften op wat betreft de invulling van het formularium voor eenden. Let op: er zijn nagenoeg geen diergeneesmiddelen geregistreerd voor gebruik in eenden. Inzet vindt plaats via de cascade (zie hoofdstuk 1.4).

### Respiratiesysteem

#### *Escherichia coli*

|             | A                  | B                         |
|-------------|--------------------|---------------------------|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S |                           |
| Tweede keus | -                  | Amoxicilline <sup>1</sup> |

#### *Riemerella anatipestifer*

|             | A                  | B |
|-------------|--------------------|---|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S |   |
| Tweede keus | Amoxicilline       |   |

### Maagdarmkanaal

#### *Salmonella* spp.

|             | A                                     | B |
|-------------|---------------------------------------|---|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S                    |   |
| Tweede keus | Neomycine <sup>2</sup> , Amoxicilline |   |

### Sepsis / Acute sterfte

#### *Escherichia coli*

|             | A                  | B                         |
|-------------|--------------------|---------------------------|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S |                           |
| Tweede keus | -                  | Amoxicilline <sup>1</sup> |

#### *Pasteurella multocida*

|             | A                  | B |
|-------------|--------------------|---|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S |   |
| Tweede keus | Amoxicilline       |   |

#### *Erysipelothrix rhusiopathiae*

|             | A            | B |
|-------------|--------------|---|
| Eerste keus | TMP/S        |   |
| Tweede keus | Amoxicilline |   |

#### *Trueperella pyogenes* (voorheen *Arcanobacterium*, *Actinomyces* en *Corynebacterium pyogenes*)

|             | A            | B |
|-------------|--------------|---|
| Eerste keus | TMP/S        |   |
| Tweede keus | Amoxicilline |   |

Algemeen

Opfok

Vermeerdering

Legpluimvee

Vleeskuikens

Kalkoenen

Eenden

Bijlagen



## Locomotie

### *Escherichia coli*

|             | A                  | B                         |
|-------------|--------------------|---------------------------|
| Eerste keus | Doxycycline, TMP/S |                           |
| Tweede keus | -                  | Amoxicilline <sup>1</sup> |

### *Staphylococcus spp. / Streptococcus spp.*

|             | A            | B |
|-------------|--------------|---|
| Eerste keus | TMP/S        |   |
| Tweede keus | Amoxicilline |   |

### 7.2 CAVE's bij de behandeling van eenden

- Geen.

### 7.3 Opmerkingen bij de behandeling van eenden

- Preparaten met de synergistische combinatie van trimethoprim en sulfonamiden (zoals sulfamethoxazol, sulfadiazine) worden in dit formularium afgekort tot TMP/S.

<sup>1</sup> = Op basis van tegenvallende resultaten *in vivo*, wordt het gebruik van amoxicilline bij *E. coli* infecties afgeraden.

<sup>2</sup> = Zolang de infectie zich beperkt tot het darmkanaal heeft bij de tweede keus de orale toepassing van neomycine de voorkeur. Deze middelen worden niet opgenomen en werken dus niet systemisch.

## 8 Bijlagen

Hier treft u de bijlagen, behorende bij het formularium.

### Bijlage I Behandeling van *Enterococcus cecorum* infecties bij pluimvee

#### Inleiding *Enterococcus cecorum* infecties in vleeskuikens en vleeskuikenouderdieren

*Enterococcus cecorum* behoort tot de normale darmflora van vleeskuikens en koloniseert de darmen vanaf een leeftijd van ongeveer 3 weken (Devriese *et al.*, 1991). Sinds 2002 wordt er steeds vaker *Enterococcus cecorum* geïsoleerd uit typische laesies bij vleeskuikens en vleeskuikenouderdieren. De eerste ziekteverschijnselen bij vleeskuikens worden vaak al waargenomen tussen de 10<sup>de</sup> en 14<sup>de</sup> levensdag. De verschijnselen die als eerste worden opgemerkt zijn acuut (eenzijdig) kreupele dieren. De aangedane dieren zijn vaak de grote sneller groeiende dieren, waarbij meer hanen dan hennen zijn aangedaan. In het verloop van de uitbraak neemt de morbiditeit toe, met name het aantal dieren met verlamingsverschijnselen stijgt, uiteindelijk zullen de dieren sterven aan sepsis, dehydratie, verhongering of een combinatie hiervan (Jung *et al.*, 2018). De mortaliteit aan het eind van de productieperiode kan oplopen tot wel 8.1% (Herdt *et al.*, 2009; Kense & Landman, 2011).

Typische laesies van een *E. cecorum* infectie die kunnen worden aangetroffen tijdens postmortaal onderzoek zijn: artritis, osteomyelitis in de femur, tibia en de zesde thoracale wervel (vrije thoracale wervel) en pericarditis (Borst *et al.*, 2017; Jung *et al.*, 2018). De pathogenese van een *E. cecorum* is nog niet volledig gekend, maar intestinale kolonisatie, bacteriële translocatie en bacteriëmie zijn cruciale stappen in het ontstaan van laesies (Wideman, 2016; Borst *et al.*, 2017).

In de literatuur zijn verschillende studies waarbij de antibioticagevoeligheid van verschillende *E. cecorum* isolaten is bepaald. In deze studies zijn de antibioticagevoeligheid van 3 groepen isolaten bepaald, namelijk, 1) *E. cecorum* stammen geïsoleerd uit darminhoud van klinisch gezonde dieren, 2) *E. cecorum* stammen geïsoleerd uit darminhoud van dieren met typische laesies of 3) *E. cecorum* stammen geïsoleerd uit typische laesies. Enkel de gevoeligheden van *E. cecorum* stammen geïsoleerd uit typische laesies worden gepresenteerd in onderstaande tabel (Boerlin *et al.*, 2012; Borst *et al.*, 2012; Jackson *et al.*, 2015; Dolka *et al.*, 2017; Royal GD, 2019).

Een behandeling met antibiotica bij dieren met ernstige laesies zal weinig tot niet effectief zijn (Jung & Rautenschlein, 2014; Jung *et al.*, 2018). Er wordt vaak maar een tijdelijk effect van een antibiotica behandeling waargenomen, dit ondanks dat de keuze van antibioticum was gemaakt op basis van een gevoeligheidsbepaling (Kense & Landman, 2011). Twee mogelijk redenen hiervoor zijn: 1) de antibiotica concentratie in de aangedane weefsel is onvoldoende of 2) er vindt re-infectie plaatst nadat de behandeling is stopgezet. Echter, een antibiotica behandeling in een vroeg stadium van een *E. cecorum* uitbraak zou verder progressie van de uitbraak in een koppel kunnen voorkomen (Jung *et al.*, 2018).

Op dit moment is er geen antibioticum geregistreerd voor de behandeling van *E. cecorum* infecties in pluimvee.

#### Onderbouwing eerste keus antibioticum fenoxymethylpenicilline:

Indien er in een vroeg stadium van de *E. cecorum* uitbraak toch voor een antibiotica behandeling wordt gekozen zou het smalspectrum antibioticum fenoxymethylpenicilline een eerste keus antibiotica zijn. Het antibioticum is werkzaam tegen gram positieve bacteriën en er is nog geen resistentie gerapporteerd in klinische *E. cecorum* isolaten (zie tabel 1). Bij orale opname van 15 mg/kg lichaamsgewicht is 69 % biologisch beschikbaar, wat leidt tot een maximum plasmaconcentratie van 0.4 ( $\pm$  0.15) mg/l (Bayer Animal Health GmbH, 2020). Een behandeling met fenoxymethylpenicilline zou effectief de intestinale kolonisatie en bacteriëmie kunnen bestrijden.

In de praktijk wordt gebruik gemaakt van een fenoxymethylpenicilline-preparaat voor de behandeling van een *E. cecorum* uitbraak. Het gebruik van fenoxymethylpenicilline bij een *E. cecorum* infectie in de praktijk lijkt effectief.

#### Conclusie

Klinische *E. cecorum* isolaten zijn gevoelig voor fenoxymethylpenicilline en de biologische beschikbaarheid is goed. Daarom adviseren wij fenoxymethylpenicilline als eerste keus middel toe te voegen in het formularium als optie voor de behandeling van een *E. cecorum* infectie in pluimvee. Hierbij kunnen de geregistreerde wachttijden worden aangehouden zoals beschreven in de SPC. De inzet van fenoxymethylpenicilline voor deze indicatie betreft een cascade-toepassing. Het behandeladvies betreft een *expert opinion* op basis van positieve behandelresultaten van de practici werkzaam binnen de dierenartspraktijken vertegenwoordigd in de formulariumcommissie.

Algemeen

Opfok

Vermeerdering

Legpluimvee

Vleeskuikens

Kalkoenen

Eenden

Bijlagen

Overzicht van antibiotica-gevoeligheid van *E. cecorum* isolaten van jaarrapportage GD (verschillende jaren) en verschillende wetenschappelijke publicaties. In de tabel zijn de percentages van resistente isolaten en aantal onderzocht isolaten per publicatie weergegeven.

| Antibioticum                  | Royal GD, 2019 <sup>1</sup> |                 |                |                 |                                |                              |                              | Dolka et al.,<br>2016 (n=82) |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                               | 2018<br>(n=101)             | 2017<br>(n=103) | 2016<br>(n=95) | 2015<br>(n=106) | Boerlin et al.,<br>2012 (n=42) | Borst et al.,<br>2012 (n=95) | Jakon et al.,<br>2015 (n=30) |                              |
| Amoxicilline                  |                             |                 |                |                 |                                | 1.1                          |                              |                              |
| Amoxicilline/Clavulaanzuur    | 0                           | 0               | 0              | 0               |                                |                              |                              | 0                            |
| Ampicilline                   | 0                           | 0               | 0              | 0               |                                |                              |                              | 1,2                          |
| Ciprofloxacin                 |                             |                 |                |                 |                                |                              | 0                            |                              |
| Clindamycine                  | 7,9                         | 14,6            | 13,7           |                 |                                |                              |                              |                              |
| Enrofloxacin                  | 45,5                        | 4,9             | 5,3            | 9,4             | 59,5                           | 5,3                          |                              | 86,6                         |
| Erythromycine                 | 6,9                         | 14,6            | 15,8           | 15,2            | 97,6                           | 100                          | 36,7                         | 46,3                         |
| Florfenicol                   | 3                           | 1,9             | 0              | 0               | 23,8                           | 4,3                          |                              |                              |
| Oxacilline                    | 23,8                        | 6,8             | 13,8           |                 |                                |                              |                              |                              |
| Oxytetracycline               |                             |                 |                |                 |                                | 98,9                         |                              |                              |
| Penicilline                   | 0                           | 0               | 0              |                 | 0                              | 0                            | 0                            | 0                            |
| Streptomycine                 |                             |                 |                |                 | 78,6                           | 11,6                         | 16,7                         |                              |
| Sulfadimethoxine <sup>2</sup> |                             |                 |                |                 |                                | 98,9                         |                              |                              |
| Sulfathiazole <sup>2</sup>    |                             |                 |                |                 |                                | 95,8                         |                              |                              |
| Tetracycline                  | 87,1                        | 81,6            | 66,3           | 49,2            | 97,6                           |                              | 73,3                         | 29                           |
| Tilmicosine                   | 51,5                        | 21,4            | 73,7           | 95,3            |                                |                              |                              |                              |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazol  | 25,7                        | 3,9             | 5,3            | 1,9             |                                |                              |                              |                              |

Amoxicilline gevoeligheid kan worden afgeleid van ampicilline gevoeligheid (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2020).

<sup>1</sup> Bron: monitoring diergezondheid pluimvee, jaarrapportage 2018.

<sup>2</sup> Geen klinische breekpunten *Enterococcus* spp. bekend, breekpunten uit studie van Borst *et al.* (2012) overgenomen.

## Onderbouwing tweede keus antibioticum amoxicilline:

Indien er in een vroeg stadium van een *E. cecorum* uitbraak toch een antibiotica behandeling wordt ingesteld is onder andere amoxicilline een goede optie. In tabel 1 is een overzicht van de antibioticagevoeligheden van verschillende studies samengevat. Hierin is te zien dat klinische *E. cecorum* isolaten goed gevoelig zijn voor behandeling met amoxicilline. De biologische beschikbaarheid van amoxicilline na orale toediening van 10mg/kg lichaamsgewicht in vleeskuikens is 63% en worden goede systemische therapeutische concentraties bereikt (>15µg/ml, 24 uur na orale toediening) (Anadón *et al.*, 1996). Voor pluimvee zijn geen data bekend over verdeling van amoxicilline in botweefsel en de synoviale ruimte, uit humaan onderzoek blijkt dat amoxicilline goed verdeeld in botweefsel en synoviale ruimte (Thabit *et al.*, 2019).

De indicatie waarvoor amoxicilline is geregistreerd is: het behandelen van luchtweginfecties en maagdarminfecties veroorzaakt door amoxicilline gevoelige micro-organismen. Een infectie met *E. cecorum* is zowel systemisch als lokaal, waarbij de lokale infectie in met name onderdelen (bot en gewrichten) van het locomotie-apparaat is te aan te tonen. Momenteel zijn er geen amoxicilline-preparaten geregistreerd voor de behandeling van een *Enterococcus* spp. infectie bij pluimvee.

In de praktijk wordt veel gebruik gemaakt van een amoxicilline-preparaat voor de behandeling van een *E. cecorum* uitbraak. Het gebruik van amoxicilline bij een *E. cecorum* infectie in de praktijk lijkt effectief.

## Conclusie

Klinische *E. cecorum* isolaten zijn gevoelig voor amoxicilline, de biologische beschikbaarheid en verdeling van de amoxicilline is goed. Daarom adviseren wij amoxicilline als tweede keus middel toe te voegen in het formularium als optie voor de behandeling van een *E. cecorum* infectie in pluimvee. Hierbij kunnen de geregistreerde wachttijden worden aangehouden zoals beschreven in de SPC. De inzet van amoxicilline voor deze indicatie betreft een cascadedoepassing. Het behandeladvies betreft een *expert opinion* op basis van positieve behandelresultaten van de praktici werkzaam binnen de dierenartspraktijken vertegenwoordigd in de formulariumcommissie.

## Referenties

- Anadón, A., Martinez-Larrañaga, M.R., Diaz, M.J., Bringas, P., Fernandez, M.C., Martinez, M.A. & Fernandez-Cruz, M.L. (1996). Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. *Avian Pathology*, 25, 449-458.
- Bayer Animal Health GmbH. (2020). Baycubis 325 mg/g poeder voor orale oplossing voor kippen, SmPC. Available at: <https://db.cbg-meb.nl/MarketedAuth/v108640-90wmah-29052020.pdf>
- Boerlin, P., Nicholson, V., Brash, M., Slavic, D., Boyen, F., Sanei, B. & Butaye, P. (2012). Diversity of *Enterococcus cecorum* from chickens. *Veterinary Microbiology*, 157, 405-411.
- Borst, L.B., Suyemoto, M.M., Robbins, K.M., Lyman, R.L., Martin, M.P. & Barnes, H.J. (2012). Molecular epidemiology of *Enterococcus cecorum* isolates recovered from enterococcal spondylitis outbreaks in the southeastern United States. *Avian Pathology*, 41, 479-485.
- Borst, L.B., Suyemoto, M.M., Sarsour, A.H., Harris, M.C., Martin, M.P., Strickland, J.D., Oviedo, E.O. & Barnes, H.J. (2017). Pathogenesis of Enterococcal Spondylitis Caused by *Enterococcus cecorum* in Broiler Chickens. *Veterinary Pathology*, 54, 61-73.
- Devriese, L.A., Hommez, J., Wjffels, R. & Haesebrouck, F. (1991). Composition of the enterococcal and streptococcal intestinal flora of poultry. *Journal of Applied Bacteriology*, 71, 46-50.
- Dolka, B., Chrobak-Chmiel, D., Czopowicz, M. & Szeleszczuk, P. (2017). Characterization of pathogenic *Enterococcus cecorum* from different poultry groups: Broiler chickens, layers, turkeys, and waterfowl. *PLoS One*, 12, e0185199.
- Royal GD (2019). Monitoring Diergezondheid Pluimvee jaarrapportage 2018.
- Herdt, P.d., Defoort, P., Steelant, J.v., Swam, H., Tanghe, L., Goethem, S.v. & Vanrobaeys, M. (2009). *Enterococcus cecorum* osteomyelitis and arthritis in broiler chickens. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78, 44-48.
- Jackson, C.R., Kariyawasam, S., Borst, L.B., Frye, J.G., Barrett, J.B., Hiott, L.M. & Woodley, T.A. (2015). Antimicrobial resistance, virulence determinants and genetic profiles of clinical and nonclinical *Enterococcus cecorum* from poultry. *Journal of Letters in Applied Microbiology*, 60, 111-119.
- Jung, A., Chen, L.R., Suyemoto, M.M., Barnes, H.J. & Borst, L.B. (2018). A Review of *Enterococcus cecorum* Infection

|               |                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | in Poultry. <i>Avian Dis</i> , 62, 261-271.                                                                                                                                                                                             |
| Algemeen      | Jung, A. & Rautenschlein, S. (2014). Comprehensive report of an <i>Enterococcus cecorum</i> infection in a broiler flock in Northern Germany. <i>BMC Veterinary Research</i> , 10, 311.                                                 |
|               | Kense, M.J. & Landman, W.J.M. (2011). <i>Enterococcus cecorum</i> infections in broiler breeders and their offspring: molecular epidemiology. <i>Avian Pathology</i> , 40, 603-612.                                                     |
| Opfok         | The European Committee on Antimicrobial Susecptibility Testing (2020). Breakpoints tables for interpratation of MIC's and zone diameters.                                                                                               |
|               | Thabit, A.K., Fatani, D.F., Bamakhrama, M.S., Barnawi, O.A., Basudan, L.O. & Alhejaili, S.F. (2019). Antibiotic penetration into bone and joints: an updated review. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 81, 128-136. |
| Vermeerdering | Wideman, R.F., Jr. (2016). Bacterial chondronecrosis with osteomyelitis and lameness in broilers: a review. <i>Poultry Science</i> , 95, 325-344.                                                                                       |
| Legpluimvee   |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Vleeskuikens  |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kalkoenen     |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Eenden        |                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bijlagen      |                                                                                                                                                                                                                                         |

## Inleiding

*Avibacterium paragallinarum*, voorheen *Haemophilus paragallinarum*, is de veroorzaker van infectieuze coryza, de veroorzaker van ernstige voorste luchtweginfecties. Infectieuze coryza komt wereldwijd voor en wordt aangetroffen bij vleeskuikens, (opfok-) leghennen en vermeerderingsdieren. Conjunctivitis, sinusitis, neus- en oog uitvloeiing zijn klinische verschijnselen die kunnen worden waargenomen en passen bij een acute ernstige voorste luchtweginfectie ten gevolge van een *A. paragallinarum* infectie. Naast deze klinische verschijnselen kan er een forse daling van de eiproduktie (10-40%) en een verminderde uitkomst percentages worden waargenomen. Een uitbraak van *A. paragallinarum* wordt meestal gekenmerkt door een lage mortaliteit en een hoge morbiditeit. Eenmaal besmet kunnen geïnfecteerde dieren drager worden van *A. paragallinarum* en vormen een risico voor herinfecties (Blackall & Soriano-Vargas, 2013).

Om infectie met *A. paragallinarum* te voorkomen is het strikt handhaven van biosecurity maatregelen van belang en kunnen koppels leggende kippen worden gevaccineerd. In het geval van een ernstige uitbraak kan overwogen worden om te behandelen met een antibioticum.

Voor het behandelen van *A. paragallinarum* in vleeskuikens, opfokdieren en ei-leggende dieren (niet bestemd voor humane consumptie) zijn amoxicilline, trimethoprim/sulfa, doxycycline en enrofloxacin preparaten geregistreerd. Voor behandeling van *A. paragallinarum* infecties in van ei-leggend kippen bestemd voor humane productie is geen antibioticum preparaat geregistreerd.

## Overzicht literatuur

In verschillende studies is de antibiotica gevoeligheid van *A. paragallinarum* isolaten bepaald (Blackall, 1988; Noonkhokhetkong *et al.*, 2014; Luna-Galaz *et al.*, 2016; Heuvelink *et al.*, 2018). Voor veel antibiotica zijn geen breekpunten van gevoeligheden bekend. In de studie van Blackall (1988) zijn referenties voor de minimum inhibitie concentratie (MIC) gepubliceerd en in de studie van Luna-Galaz *et al.* (2016) voor de remmingzones in een disk diffusie test. Een overzicht van de gevoeligheden van de belangrijkste antibiotica is weergegeven in onderstaande tabel. De isolaten uit de studie van Heuvelink *et al.* (2018) zijn afkomstig uit kippen uit Nederland, welke een duidelijk beeld kunnen geven over de lokale gevoeligheid van *A. paragallinarum* voor antibiotica.

Opmerkelijke verschillen zijn waar te nemen in de gevoeligheid voor erythromycine, alle isolaten uit Nederland zijn gevoelig vergeleken met de isolaten uit Thailand. Hetzelfde beeld is te zien bij trimethoprim/sulfamethoxazol, de 66.7 % van de Thaise isolaten is de MIC  $\geq 128$   $\mu\text{g/ml}$ , terwijl de MIC van alle Nederlandse isolaten  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  (Heuvelink *et al.*, 2018). In twee van de vier studies zijn veel (>64%) isolaten niet gevoelig voor tetracycline, dit in tegenstelling tot de bevindingen in isolaten uit Australië (Blackall, 1988) en uit Latijns-Amerika (Luna-Galaz *et al.*, 2016).

Overzicht van antibioticagevoeligheid van *A. paragallinarum* isolaten uit verschillende wetenschappelijke publicaties. In de tabel zijn de percentages van resistente isolaten en aantal onderzocht isolaten per publicatie weergegeven.

|                              | Blackall.<br>1988 <sup>1</sup> | Noonkhokhetkong<br><i>et al.</i> , 2013 <sup>1</sup> | Luna-Galaz<br><i>et al.</i> , 2016 <sup>2</sup> | Heuvelink <i>et al.</i> , 2018 <sup>1</sup> |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Antibioticum                 | (n=75)                         | (n=18)                                               | (n=66)                                          | (n=25)                                      |
| Ampicilline                  | 0                              | 5.6                                                  | 6.1                                             | 0                                           |
| Amoxicilline                 |                                | 0                                                    |                                                 |                                             |
| Erythromycine                | 0                              | 66.7                                                 | 72.3                                            | 0                                           |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol |                                | 66.7                                                 | 37.9                                            |                                             |
| Tetracycline                 | 1.3                            | 66.7                                                 | 19.7                                            | 64                                          |

<sup>1</sup> Antibiotica gevoeligheid bepaald met microdillutie test.

<sup>2</sup> Antibiotica gevoeligheid bepaald met disk diffusie test.



|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Algemeen      | <p><b>Conclusie</b></p> <p>Opfokdieren, vermeerderingsdieren en vleeskuikens:</p> <p>Voor de behandeling van <i>A. paragallinarum</i> in opfok dieren, vleeskuikens en vermeerderingsdieren zijn meerdere antibiotica geregistreerd. Wij adviseren als eerste keus antibioticum trimethoprim/sulfamethoxazol. Doxycycline wordt afgeraden vanwege een hoge MIC waarde (<math>\geq 16 \mu\text{g/ml}</math>) bij een hoog percentage van de <i>A. paragallinarum</i> isolaten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Opfok         | <p>Ei-leggende kippen, waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie:</p> <p>Er is geen antibioticum geregistreerd voor de behandeling van <i>A. paragallinarum</i> van ei-leggende kippen, waarvan de eieren bestemd zijn voor menselijke consumptie. Van de geregistreerde antibiotica voor ei-leggende dieren zijn alle <i>A. paragallinarum</i> isolaten uit Nederland gevoelig voor erythromycine. Dit antibioticum wordt gebruikt om de gevoeligheid van macrolide antibiotica te toetsen. De formulariumcommissie adviseert daarom een tweede keus antibioticum tylosine of een andere toegelaten macrolide te gebruiken in ei-leggende dieren bij een <i>A. paragallinarum</i> infectie met in de SPC voorgeschreven dosering en behandelduur voor chronische ademhalingsziekten. De inzet van macroliden betreft in dit geval toepassing via de cascade. Het behandeladvies betreft een <i>expert opinion</i> op basis van positieve behandelresultaten van de practici werkzaam binnen de dierenartspraktijken vertegenwoordigd in de formulariumcommissie.</p> |
| Vermeerdering |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Legpluimvee   | <p><b>Referenties</b></p> <p>Blackall, P.J. (1988). Antimicrobial Drug Resistance and the Occurrence of Plasmids in <i>Haemophilus paragallinarum</i>. <i>Avian Diseases</i>, 32, 742-747.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Vleeskuikens  | <p>Blackall, P.J. &amp; Soriano-Vargas, E. (2013). Infectious coryza and related bacterial infections. In D.E. Swayne, J.R. Glisson, L.R. McDougald, L.K. Nolan, D.L. Suarez &amp; V. Nair (Eds.), <i>Diseases of Poultry</i> pp. 859-868. Ames: John Wiley &amp; Sons, Inc.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kalkoenen     | <p>Heuvelink, A., Wiegel, J., Kehrenberg, C., Dijkman, R., Soriano-Vargas, E. &amp; Feberwee, A. (2018). Antimicrobial susceptibility of <i>Avibacterium paragallinarum</i> isolates from outbreaks of infectious coryza in Dutch commercial poultry flocks, 2008-2017. <i>Veterinary Microbiology</i>, 217, 135-143.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Eenden        | <p>Luna-Galaz, G.A., Morales-Erasto, V., Penuelas-Rivas, C.G., Blackall, P.J. &amp; Soriano-Vargas, E. (2016). Antimicrobial Sensitivity of <i>Avibacterium paragallinarum</i> Isolates from Four Latin American Countries. <i>Avian Diseases</i>, 60, 673-676.</p> <p>Noonkhokhetkong, T., Chukiatsiri, K., Sasipreeyajan, J. &amp; Chansiripornchai, N. (2014). Determination of Antimicrobial Susceptibility, Antimicrobial Resistance Genes and in vivo Testing of Antimicrobial Susceptibility of <i>Avibacterium paragallinarum</i>. <i>Thai Journal of Veterinary Medicine</i>, 43, 525-531.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Bijlagen      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



### Inleiding

Kreupelheid bij pluimvee is zowel een groot gezondheid technisch als economisch probleem. Het welzijn van pluimvee met kreupelheid wordt geschaad als gevolg van pijn van de aandoening en een onvermogen om te lopen. Vanwege de verminderde mobiliteit ontstaan problemen van het niet kunnen voeden en drinken wat kan leiden tot uithongering en uitdroging (Dinev, 2012). De mortaliteit als gevolg van kreupelheid draagt uiteindelijk ook bij tot de hoge kosten.

Kreupelheid kan het gevolg zijn van meerdere aandoeningen. De aandoeningen zijn op basis van onderliggende pathologie onder te verdelen in drie categorieën: infectieus aandoeningen, ontwikkelingsstoornissen en degeneratieve stoornissen (Bradshaw *et al.*, 2002). Een veel voorkomende oorzaak van artritis bij bijvoorbeeld vleeskuikenouderdieren, is een bacteriële infectie veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* wordt gezien als de meest pathogene *Staphylococcus* soort bij pluimvee en wordt het vaak geïsoleerd wanneer er sprake is van klinische infecties (Andreasen, 2013). Klinische verschijnselen zijn bol zitten, uni of bilaterale kreupelheid en tegenzin om te lopen. Het chronische beeld omvat dikke gewrichten, achterover zitten op de hakken en niet overeind willen staan. De aandoening wordt met name beschreven bij vleeskuikenouderdieren met een leeftijd van 6-12 weken met een incidentie variërend van 0,5 tot 20% (Gu *et al.*, 2013).

De vraagstelling van deze literatuurstudie is tweeledig. Allereerst, welke behandelmogelijkheden er bestaan voor een *S. aureus* infectie en daarnaast, of de biologische beschikbaarheid invloed heeft op de werkzaamheid van het toegediende antibioticum.

### Resultaten

Zowel in een experimentele setting als in het veld is het effectieve gebruik van antibiotica tegen een stafylokokken infectie gedemonstreerd (Andreasen, 2013). Dit heeft als gevolg een lagere mortaliteit bij kuikens en verminderde kreupelheid bij oudere dieren (Butterworth, 1999). De behandeling wordt uitgevoerd als een koppelbehandeling, waarbij in Nederland alleen orale antibiotica geregistreerd zijn die meestal aan het drinkwater toegevoegd worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met resistentie en daarom is het verstandig eerst een antibiogram uit te voeren alvorens toediening van antibiotica.

#### Farmacotherapeutische mogelijkheden

Het artikel dat als enige voldeed aan de selectiecriteria voor het beantwoorden van de eerste onderzoeksvraag is geschreven door (Mosleh *et al.*, 2016). In het experiment zijn 60 Ross 308 vleeskuikens van 8 weken oud, willekeurig onderverdeeld in 7 groepen. Bij alle groepen behalve de negatieve en mechanische controle is op dag 0 een bacteriële suspensie  $1,2 \times 10^{10}$  CFU/ml in het rechter tibiotarsale gewricht geïnjecteerd en de ontwikkeling van een eventuele laesie is op dag 3 geëvalueerd. Op dag 4 is een behandeling ingesteld met diverse antibiotica; TMP/S, oxytetracycline, florfenicol en enrofloxacin. De resultaten van het experiment laten zien dat grootste reductie in kreupelheid optreedt bij toediening van TMP/S. Andere gemeten parameters, zoals lichaamsgewicht en klinische ernst van artritis in het tibiotarsale gewricht, waren niet significant afwijkend tussen de verschillende antibiotische therapieën. Daarbij moet benoemd worden dat de mate van overvulling van het rechter gewricht significant lager ( $P < 0.05$ ) is bij de TMP/S-behandeling, vergeleken de andere therapieën.

De tweede vraagstelling; het bepalen of de biologische beschikbaarheid invloed heeft op de werkzaamheid van zowel TMP/S als doxycycline, de meest gebruikte behandelopties in Nederland, is de plasmaconcentratie van de middelen via twee toedieningswijze, oraal en intraveneus, met elkaar vergeleken.

In studie van Baert *et al.* (2003) is het verloop van de plasmaconcentratie van sulfadiazine en trimethoprim uitgezet in de tijd voor twee toedieningswijze; intraveneus en oraal. De orale toediening wordt in dit cross-over experiment uitgevoerd via een krop sonde, zodat de volledige dosis oraal opgenomen wordt. De toegediende dosis was 33.34 mg/kg lichaamsgewicht sulfadiazine en 6.67 mg/kg lichaamsgewicht trimethoprim. De resultaten laten zien dat na twee uur de plasmaconcentratie vergelijkbaar is voor beide toedieningswijze en voor beide middelen.

Anadon *et al.* (1994) hebben een vergelijkbaar experiment uitgevoerd als Baert *et al.* (2003), hier is gekeken naar de plasmaconcentratie van doxycycline uitgezet in de tijd voor twee toedieningswijze. In het experiment zijn dezelfde methode van toediening is toegepast, intraveneus en oraal via een krop sonde. De gebruikte dosis in deze studie is 20 mg/kg lichaamsgewicht doxycycline, opgelost in water, 0.5 mL voor intraveneus of 2 mL voor orale toediening. De resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van Baert *et al.* (2003); na twee uur zijn de plasmaconcentratie vergelijkbaar. Laczay *et al.* (2001) heeft gekeken of vasten wel of niet een invloed heeft op de plasmaconcentratie in de tijd na orale toediening. Uit deze resultaten komt naar voren dat met vasten de piek sneller en hoger is in vergelijking met dieren die niet vasten. Interessant is dat na 4 uur de plasmaconcentratie vergelijkbaar is en het verdere verloop hetzelfde.

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Algemeen      | Een additionele vraag is of er naast de middelen die genoemd zijn in het artikel van Mosleh <i>et al.</i> (2016), ook nog potentiële antibiotica groepen bestaan die ook mogelijk toepasbaar zijn in de situatie van een <i>S. aureus</i> infectie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Opfok         | Wanneer bij andere landen gekeken wordt naar het formularium, heeft bijvoorbeeld Canada wel een eerste keus penicilline op het formularium staan als therapie bij artritis veroorzaakt door <i>S. aureus</i> (Agunos <i>et al.</i> , 2012). Het gaat hier om behandeling met penicilline G (benzylpenicilline) die in Nederland niet geregistreerd voor orale toepasbaarheid. Fenoxymethylpenicilline (penicilline V) is daarentegen wel beschikbaar als oraal preparaat voor pluimvee. Dit middel is een derivaat van benzylpenicilline en wordt beter door het maagdarmkanaal geabsorbeerd. In het formularium van 2012 staat dit antibioticum alleen geregistreerd voor een <i>Clostridium perfringens</i> infectie in het maagdarmkanaal maar zou uit bovenstaand ook tegen <i>S. aureus</i> werkzaam zijn.                                                                                                                                                                        |
| Vermeerdering | <b>Conclusie</b><br>Uit de literatuur komt naar voren dat behandelen van een <i>S. aureus</i> infectie mogelijk is en er ruime keuze uit meerdere antibiotica, zoals TMP/S, doxycycline en fenoxymethylpenicilline. Daarnaast blijkt uit meerdere experimenten dat er na twee uur geen verschil meer in plasmaconcentratie na intraveneuze of orale toediening van TMP/S en doxycycline. Het formularium van 2012 bevat niet alle 1e keus middelen die ingezet kunnen worden bij een artritis die veroorzaakt door <i>S. aureus</i> . De aanbeveling is dan ook om, naast TMP/S en doxycycline, fenoxymethylpenicilline toe te voegen aan de nieuwe versie van het formularium. De inzet van fenoxymethylpenicilline bij <i>S. aureus</i> infectie betreft een cascade toepassing. Het behandeladvies betreft een <i>expert opinion</i> op basis van positieve behandelresultaten van de praktici werkzaam binnen de dierenartspraktijken vertegenwoordigd in de formulariumcommissie. |
| Legpluimvee   | <b>Referenties</b><br>Agunos, A., Leger, D. & Carson, C. (2012). Review of antimicrobial therapy of selected bacterial diseases in broiler chickens in Canada. <i>Canadian Veterinary Journal</i> , 53, 1289-1300.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Vleeskuikens  | Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J., Bringas, P., Fernandez, M.C., Fernandez-Cruz, M.L., Iturbe, J. & Martinez, M.A. (1994). Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. <i>Avian Pathology</i> , 23, 79-90.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kalkoenen     | Andreasen, C.B. (2013). Staphylococcus. In D.E. Swayne, J.R. Glisson, L.R. McDougald, L.K. Nolan, D.L. Suarez & V. Nair (Eds.), <i>Diseases of Poultry</i> pp. 971-977. Ames: John Wiley & Sons, Inc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Eenden        | Baert, K., De Baere, S., Croubels, S. & De Backer, P. (2003). Pharmacokinetics and oral bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim in broiler chickens. <i>Veterinary Research Communications</i> , 27, 301-309.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Bijlagen      | Bradshaw, R.H., Kirkden, R.D. & Broom, D. (2002). A review of the aetiology and pathology of leg weakness in broilers in relation to welfare. <i>Avian and Poultry Biology Reviews</i> , 13, 45-103.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|               | Butterworth, A. (1999). Infectious components of broiler lameness: a review. <i>World's Poultry Science Journal</i> , 55, 327-352.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|               | Dinev, I. (2012). Leg weakness pathology in broiler chickens. <i>The Journal of Poultry Science</i> , 49, 63-67.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|               | Gu, C.Q., Hu, X.Y., Xie, C.Q., Zhang, W.P., Wang, D.H., Zhou, Q. & Cheng, G.F. (2013). Observations on arthritis in broiler breeder chickens experimentally infected with <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Pakistan Veterinary Journal</i> , 33, 195-199.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|               | Laczay, P., Semjén, G., Lehel, J. & Nagy, G. (2001). Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in fasted and nonfasted broiler chickens. <i>Acta Veterinaria Hungarica</i> , 49, 31-37.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|               | Mosleh, N., Shomali, T., Namazi, F., Marzban, M., Mohammadi, M. & Boroojeni, A.M. (2016). Comparative evaluation of therapeutic efficacy of sulfadiazine-trimethoprim, oxytetracycline, enrofloxacin and florfenicol on <i>Staphylococcus aureus</i> -induced arthritis in broilers. <i>British Poultry Science</i> , 57, 179-184.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### Inleiding

Ziekte bij pluimvee door infecties met *Pasteurella multocida* is relatief zeldzaam, maar heeft potentieel een grote impact op dierwelzijn. Naast ernstige ziekteverschijnselen, kan ook sterfte optreden. Omdat het (sectie)beeld lijkt op een infectie met *Escherichia coli*, vindt diagnose gewoonlijk plaats door middel van aanvullende diagnostiek: microbiologisch onderzoek waarbij de kiem wordt gekweekt uit aangetaste organen.

Voor behandeling van *P. multocida* infecties zijn diverse antimicrobiële middelen bekend en beschikbaar, waarbij het tweede keus middel flumequine en het derde keus middel enrofloxacin in Nederland daadwerkelijk geregistreerd zijn. Het antibioticum fenoxymethylpenicilline (FMP) is niet geregistreerd voor behandeling van *P. multocida* infecties bij pluimvee, maar wel voor diverse andere indicaties bij alle soorten pluimvee. Daarnaast staat FMP niet vermeldt als behandeloptie bij het agens *P. multocida* in het huidige WVAB Formularium Pluimvee uit 2012. Vooral in de legpluimveesector, waar sprake is van een zeer beperkt aanbod van geschikte antimicrobiële diergeneesmiddelen, zou FMP als behandeloptie bij *P. multocida* infecties een waardevolle toevoeging zijn.

Vanuit praktiserende pluimveedierenartsen komen signalen van behandel succes bij inzet van FMP bij *P. multocida* infecties van (leg)pluimvee. In het kader van een vernieuwd formularium voor de toepassing van antibiotica bij pluimvee, is zo veel mogelijk wetenschappelijke onderbouwing nodig voor het vermelden van de behandeloptie FMP bij *P. multocida* infecties.

Is er voldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de werkzaamheid van fenoxymethylpenicilline bij behandeling van *Pasteurella multocida* infecties bij pluimvee?

### Resultaten

Er zijn geen publicaties gevonden waarbij de werkzaamheid van FMP bij klinische *P. multocida* infecties in pluimvee is onderzocht. Een mogelijke verklaring is de ruime beschikbaarheid van werkzame breedspectrum behandelopties, welke in de meeste landen relatief eenvoudig in te zetten zijn.

Informatie over de in vitro gevoeligheid van *P. multocida* stammen geïsoleerd uit pluimvee zijn echter wel beschikbaar (Sellyei *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2013). Onderzoekers in deze publicaties vinden 50% respectievelijk 100% van de aangetroffen *P. multocida* stammen in vitro gevoelig voor penicillinen. Nederlandse pluimveedierenartspraktijken die zelf microbiologisch onderzoek doen, rapporteren ook regelmatig penicilline gevoelige *P. multocida* stammen (persoonlijke communicatie).

Gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek naar farmacokinetiek van FMP bij pluimvee is zeer beperkt. In werk van Dorrestein *et al.* (1984) zorgt een orale gift van 30 mg/kg lichaamsgewicht (LG) benzylopenicilline een half uur na toediening een plasmaspiegel van 6 µg/ml. De halfwaardetijd vertoont individuele verschillen en lag tussen de 0,27 en 0,69 uur. Uit een recente registratie van diergeneesmiddelenfabrikant Bayer Animal Health GmbH (2020) komt naar voren dat een gift van 15 mg/kg lichaamsgewicht FMP bij pluimvee resulteert in een plasmaspiegel van 0,4 mg/l (± 0,15 mg/l).

Norcia *et al.* (1999) onderzochten wat de time-kill kinetiek is van penicilline op een *P. multocida* stam met een mean inhibitory concentration (MIC) van 0,06 µg/ml. Na 6 uur blootstelling aan 8x de MIC (=0,48 µg/ml penicilline) treffen de onderzoekers een duizendmaal lagere hoeveelheid kolonie vormende hoeveelheden aan. Dit is bewijs voor een sterke, snelle bacteriostatische werking, waarbij de aanname is dat langer durende blootstelling bacteriocide is.

### Conclusie

Fenoxymethylpenicilline is in Nederland geregistreerd voor pluimvee (REG NL 10333, REG NL 119058 en REG NL 108640), waaronder legpluimvee waarvan de eieren bestemd zijn voor humane consumptie. De geregistreerde dosering ligt bij alle registreerde middelen tussen de 13,5 en 20 mg/kg LG. De geregistreerde dosering ligt een forse 33% lager dan de 30 mg/kg LG uit de farmacokinetiek studie van Dorrestein *et al.* (1984), waardoor men voorzichtig moet zijn met conclusies die betrekking hebben op de weefselconcentraties en het bacteriostatisch dan wel -cide effect. De conclusie wordt echter wel ondersteund door de praktijkervaringen van veterinaire pluimvee praktici, welke goede behandelresultaten melden bij *P. multocida* infecties met stammen die in vitro gevoeligheid vertonen voor penicilline.

Ondanks het gebrek aan gepubliceerd klinisch onderzoek, is met de gevonden resultaten aannemelijk te maken dat het gebruik van (fenoxymethyl)penicilline een realistische behandeloptie is voor pluimvee geïnfecteerd door *P. multocida* infectie. Omdat resistentie geregeld voorkomt, is het zo snel mogelijk uitvoeren van bacteriologisch onderzoek met gevoeligheidsbepaling sterk aanbevolen. Toevoeging van FMP aan de hernieuwde versie van het formularium pluimvee bij de indicatie *P. multocida* is waardevol omdat het een smalspectrum (eerste keus) antibioticum

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Algemeen      | <p>betreft en daarnaast behoort tot een van de weinige diergeneesmiddelen die kunnen worden ingezet bij legpluimvee die eieren voor humane consumptie produceert. De inzet van fenoxymethylpenicilline bij <i>Pasteurella multocida</i> betreft een cascade-toepassing. Het behandeladvies betreft een <i>expert opinion</i> op basis van positieve behandelresultaten van de praktici werkzaam binnen de dierenartspraktijken vertegenwoordigd in de formulariumcommissie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Opfok         | <p><b>Referenties</b></p> <p>Bayer Animal Health GmbH. (2020). Baycubis 325 mg/g poeder voor orale oplossing voor kippen, SmPC. REG NL 108640.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vermeerdering | <p>Dorrestein, G.M., van Gogh, H. &amp; Rinzema, J.D. (1984). Pharmacokinetic aspects of penicillins, aminoglycosides and chloramphenicol in birds compared to mammals. A review. <i>Veterinary Quarterly</i>, 6, 216-224.</p> <p>Jones, K.H., Thornton, J.K., Zhang, Y. &amp; Mauel, M.J. (2013). A 5-year retrospective report of <i>Gallibacterium anatis</i> and <i>Pasteurella multocida</i> isolates from chickens in Mississippi. <i>Poultry Science</i>, 92, 3166-3171.</p> <p>Norcia, L.J., Silvia, A.M. &amp; Hayashi, S.F. (1999). Studies on time-kill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including <i>Pasteurella</i>, <i>Actinobacillus</i> and <i>Escherichia coli</i>. <i>Journal of Antibiotics</i>, 52, 52-60.</p> |
| Legpluimvee   | <p>Sellyei, B., Varga, Z., Szentesi-Samu, K., Kaszanyitzky, E. &amp; Magyar, T. (2009). Antimicrobial susceptibility of <i>Pasteurella multocida</i> isolated from swine and poultry. <i>Acta Veterinaria Hungarica</i>, 57, 357-367.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vleeskuikens  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kalkoenen     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Eenden        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Bijlagen      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

### Achtergrondinformatie

De formularium commissie heeft amoxycilline en ampicilline aangewezen als laatste optie binnen de categorie 2e keuze middelen. Amoxicilline en ampicilline zijn middelen die in het rapport “Antibiotica gebruik in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen” van de gezondheidsraad, zijn aangewezen als kritische middelen, omdat het de vorming van ESBL-producerende bacteriën zou bevorderen. Daarnaast is de ervaring van de formulariumcommissie dat er vaak discrepanties optreden tussen de gevoeligheid volgens het antibiogram en klinisch herstel van de koppel bij inzet van de desbetreffende antibiotica.

Volgens de uitgebreide review van Nhung *et al.* (2017) is 82% van wereldwijd verzamelde APEC-stammen resistent voor ampicilline en 80% van de gevonden stammen resistent voor amoxicilline. Wel zat er een grote spreiding tussen de gevoeligheden per onderzoek. In Nederland laat het landelijk antibiogram van de Gezondheidsdienst voor dieren (2019) zien dat 47% van de 149 *E. coli* isolaten afkomstig van dieren uit de vleessector, resistent waren voor ampicilline. Voor isolaten afkomstig van de legsector is het percentage resistente stammen 23,4% (n=188).

De vergelijking met resultaten verkregen voor amoxicilline is niet mogelijk omdat amoxicilline steeds getest wordt in combinatie clavulaanzuur in het antibiogram proces (Royal GD, 2019)

### Conclusie

De formulariumcommissie beveelt aan om op basis van het binnenlands en buitenlandse antibiogram het gebruik van amoxicilline en ampicilline tegen *E. coli* te mijden.

### Referenties

- Royal GD, (2019). Overzicht antibioticumgevoeligheden pluimveepathogenen, from <https://www.gddiergezondheid.nl/ab-gevoeligheid-pluimvee>
- Nhung, N.T., Chansiripornchai, N. & Carrique-Mas, J.J. (2017). Antimicrobial resistance in bacterial poultry pathogens: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 126.

Algemeen

Opfok

Vermeerdering

Legpluimvee

Vleeskuikens

Kalkoenen

Eenden

Bijlagen



## Bijlage VI Behandeling van een systemische *Escherichia coli* infectie met flumequine

### Inleiding

Er zijn meerdere antibioticapreparaten geregistreerd voor de behandeling van een systemische *Escherichia coli* (*E. coli*) infectie bij pluimvee. Echter is er geen preparaat geregistreerd met flumequine als werkzame stof voor dergelijke infecties.

Praktiserende pluimveedierenartsen in Nederland geven aan dat indien een koppel geïnfecteerd is met *E. coli* een behandeling met flumequine effectief is. Daaruit rijst de vraag of er naast praktijkervaring ook wetenschappelijke onderbouwing voorhanden is om flumequine in te zetten bij systemische *E. coli* infecties bij pluimvee.

### Resultaten

Goren *et al.* (1982) en Anadón *et al.* (2008) toonden aan dat de behandeling van met *E. coli* systemisch geïnfecteerd koppels met flumequine succesvol was. Een bijkomend voordeel voor het gebruik van flumequine is dat het in tegenstelling tot de aminopenicillines geen selectie van ESBL of AmpC producerende organismen bevordert. Daarnaast heeft flumequine een smal werkingsspectrum waardoor er minder resistentieontwikkeling plaatsvindt.

Het landelijk antibiogram van de Gezondheidsdienst voor dieren toonde aan dat in 2019 81,2% van de *E. coli* isolaten gevoelig was voor flumequine. Voor het verkrijgen van dit antibiogram werden 149 verschillende *E. coli* stammen getest. Alle stammen waren geïsoleerd uit kippen afkomstig van Nederlandse pluimveebedrijven ingestuurd voor pathologisch onderzoek (Royal GD, 2019).

Flumequine wordt na orale toediening goed (OBB=57%) en snel ( $T_{\max}=1,43$  uur) vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. De stof verdeelt zich goed over de verschillende organen, dit is zeker bij systemische *E. coli* infecties van belang omdat *E. coli* uit de bloedbaan de weefsels koloniseert.

Fluorquinolonen hebben een concentratie afhankelijke effect, een voldoende plasmaconcentratie is van belang om resistentie vorming te voorkomen.

Twee publicaties beschrijven de farmacokinetiek van flumequine bij pluimvee i.e. Goren *et al.* (1982) en Anadón *et al.* (2008). In beide onderzoeken wordt flumequine in een hogere dosis aan de dieren gegeven dan de voor pluimvee geregistreerde dosis in Nederland (10mg/kg lichaamsgewicht). Goren *et al.* (1982), onderzocht het effect van verschillende flumequine concentraties toegediend via het drinkwater i.e. 12, 18 en 24 mg/kg lichaamsgewicht (LG) wat resulteerde in bloed plasma concentratie van respectievelijk 0.5 tot 0.8, 0.8 tot 1.3 en 1.2 tot 1.9 µg/ml. Vergelijkbare resultaten werden gevonden door Anadón *et al.* (2008) met 12 mg/kg LG. De MIC<sub>50</sub> waarde die aangehouden wordt bij gevoeligheidsbepalingen van de gezondheidsdienst is 4 µg/ml. Indien een concentratie van 10 mg/kg LG wordt aangehouden zal niet altijd een voldoende hoge bloedspiegel behaald wordt om de MIC<sub>50</sub> waarde te bereiken.

Goren *et al.* (1982) beschrijft dat concentraties hoger dan 12 mg/kg niet resulteerde in betere resultaten, terwijl concentraties lager dan de voorgestelde 12mg/kg LG niet voldoende effectief waren tegen *E. coli*.

Zelfs indien men de dubbele concentratie (24 mg/kg LG) van de werkzame hoeveelheid flumequine aan pluimvee toegediend wordt, blijkt uit onderzoek van Cornejo *et al.* (2011) dat een wachttijd van twee dagen voldoende is om de MRL waarde van alle weefsels onder de normen van de Europese Unie te houden.

### Conclusie

Uit bovenstaande onderzoeken en verslaglegging van de GD is duidelijk dat flumequine goed werkzaam is tegen het merendeel van de onderzochte *E. coli* stammen. Ook Nederlandse pluimveepractici geven aan goede therapeutische effecten waar te nemen in het veld na behandeling met flumequine van koppels lijdend aan een systemische *E. coli* infectie.

Indien men een werkzame bloedplasma concentratie wil krijgen voor het behandelen van colibacillosis met flumequine is de dosis, zoals in Nederland is geregistreerd (10 mg/kg LG), te laag. De formulariumcommissie adviseert om de dosering te verhogen naar 12 mg/kg LG. Flumequine is een tweede keus middel waardoor men eerst dient de bacterie te kweken in combinatie met een antibiogram alvorens flumequine ingezet kan worden.

Door bovenstaande wordt door de formulariumcommissie geadviseerd flumequine toe te voegen als behandeling voor systemische *E. coli* infectie bij pluimvee. Bij het afwijken van de van de adviesdosering is er sprake van off-label use.

## Referenties

- Anadón, A., Martínez, M., Cruz, C., Diaz, M. & Martínez-Larrañaga, M. (2008). Oral bioavailability, tissue distribution and depletion of flumequine in the food producing animal, chicken for fattening. *Food and chemical toxicology* 46, 662-670.
- Cornejo, J., Lapierre, L., Iragüen, D., Pizarro, N., Hidalgo, H. & Martín, B.S. (2011). Depletion study of three formulations of flumequine in edible tissues and drug transfer into chicken feathers. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 168-175.
- Royal GD, (2019). Overzicht antibioticumgevoeligheden pluimveepathogenen, from <https://www.gddiergezondheid.nl/ab-gevoeligheid-pluimvee>
- Goren, E., De Jong, W.A. & Doornenbal, P. (1982). Pharmacokinetical aspects of flumequine and therapeutic efficacy in *Escherichia coli* infection in poultry. *Avian Pathology*, 11, 463-474.



## Introductie

Darmstoornis is een veel voorkomend probleem bij pluimvee en zorgt voor een duidelijk verminderd dierwelzijn. Het dierwelzijn wordt aangetast door de gezondheidsproblemen geassocieerd met de ziekte zelf, maar ook door het ontstaan van voetzoollaesies. Een effectieve therapeutische behandeling passend bij het causaal agens is dan ook noodzakelijk. Darmstoornissen kunnen o.a. worden veroorzaakt door een bacteriële infectie met *Clostridium perfringens* (*C. perfringens*). De diagnose moet worden gesteld door middel van koppelinspectie en klinisch onderzoek, altijd gecombineerd met postmortaal pathologisch onderzoek. De eerste keus antibiotische behandeling die ook opgenomen is in het formularium van 2012 is fenoxymethylpenicilline (FMP). De actuele onderzoeksvraag is: is er wetenschappelijke literatuur beschikbaar die het verkorten van de behandelduur met fenoxymethylpenicilline bij een necrotiserende enteritis veroorzaakt door *C. perfringens* kan onderbouwen?

## Resultaten

Nhung *et al.* (2017) beschrijft in een uitgebreide literatuur studie dat resistentie van *C. perfringens* tegen penicilline vrij weinig voorkomt. Slechts in 1 van de 7 gebruikte studies wordt resistentie tegen penicilline gezien. Zelfs in deze enkele studie is maar 7% van de 125 stammen resistent. Hafez (2011) rapporteert vergelijkbare conclusies, i.e. er worden ook geen isolaten gevonden die beta-lactamase produceren.

De geregistreerde preparaten in Nederland hebben een voorgeschreven behandelingsduur van vijf dagen, terwijl Nederlandse dierenartsen veelvuldig melden dat een klinisch herstel vaak al na twee of drie dagen optreedt. Onderzoek van Gadbois *et al.* (2008), rapporteert vergelijkbare resultaten. De auteurs gebruikten 4 verschillende groepen vleeskuikens (Cobb, N=1600), die oraal geïnoculeerd werden met *C. perfringens* op 16 dagen leeftijd, met uitzondering de negatieve controle groep. Behandeling vond plaats in alle groepen, behalve de negatieve en positieve controle groepen, nadat er klinische symptomen van de inoculatie waarneembaar waren. De behandeling werd ingesteld vanaf dag 17 in twee verschillende concentraties benzylpenicilline (penicilline G), namelijk 0,2 g/L en 0,4 g/L. Met behulp van postmortale diagnostiek uitgevoerd op dag 20, zijn de opgeofferde dieren gescoord op de laesies behorende bij het tropisme van *C. perfringens*. Het verschil van de laesies score tussen positieve controle en behandelde groepen wijst erop dat beide concentraties benzylpenicilline een therapeutisch effect hadden waarbij een gering concentratie afhankelijk effect zichtbaar is. De resultaten wijzen erop dat er klinisch herstel plaatsvindt 3-4 dagen na de inzet van de behandeling. De conclusies van deze studie zijn niet volledig extrapoleerbaar vanwege het gebruik van benzylpenicilline. Benzylpenicilline heeft een slechtere biologische beschikbaarheid vergeleken met fenoxymethylpenicilline vanwege het extra zuurstof molecuul naast de carbonylgroep waardoor de zuurbestendigheid toeneemt.

Een ander voordeel van een verkorting van de behandelingsduur is de kans vermindering op het ontstaan van resistente stammen. Kortere behandelingsduur zorgt ervoor dat de commensale darmflora korter wordt blootgesteld aan het antibioticum, waardoor minder resistentie optreedt in de bacteriële populatie volgens Horst *et al.* (2013). Het verkorten van een therapieduur is, in tegenstelling tot wat er lang gedacht werd niet per se minder goed dan een langere therapieduur, wijst ook het onderzoek van Randall *et al.* (2006) uit.

Hoewel het verkorten van de behandeling met FMP onder off-label toepassing valt (zie hoofdstuk 1.5 van dit formularium), is er geen aanleiding om een langere wachttijd te hanteren bij het verkorten van de behandelduur. Het is immers vanuit farmacologisch oogpunt aannemelijk dat er geen verhoogd risico is op overschrijding van de MRL bij het verkorten van de behandelduur. De wachtermijn in de bijsluiter kan daarom worden aangehouden.

## Conclusie

Er is beperkte literatuur aanwezig om de onderzoeksvraag volledig te beantwoorden. De studies die het thema behandelen wijzen erop dat een verkorting van een behandelduur met fenoxymethylpenicilline in het kader van necrotiserende enteritis veroorzaakt door *C. perfringens*, mogelijk is en met vergelijkbare resultaten. In combinatie met de veldervaring van de praktiserende pluimveedierenartsen, leidt dit tot de aanbeveling van het opnemen van het advies van een mogelijke verkorting van de behandelduur; i.e. van 5 naar 3-5 behandel dagen, afhankelijk van het klinisch herstel van de koppel. Het verkorten van de behandelduur waarbij afgeweken wordt van de SPC is off-label use (zie hoofdstuk 1.5 van dit formularium).

## Referenties

- Gadbois, P., Brennan, J.J., Bruce, L., Wilson, J.B. & Aramini, J.J. (2008). The role of penicillin G potassium in managing *Clostridium perfringens* in broiler chickens. *Avian Diseases*, 52, 407-411.
- Hafez, M.H. (2011). Enteric diseases of poultry with special attention to *Clostridium perfringens*. *Pakistan Veterinary Journal*, 31, 175-184.
- Horst, M., Fabri, T., Schuurmans, J., Koenders, B., Brul, S. & Ter Kuile, B. (2013). Effects of therapeutical and reduced levels of antibiotics on the fraction of antibiotic-resistant strains of *Escherichia coli* in the chicken gut. *Foodborne pathogens and disease*, 10, 55-61.
- Nhung, N.T., Chansiripornchai, N. & Carrique-Mas, J.J. (2017). Antimicrobial resistance in bacterial poultry pathogens: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 126.
- Randall, L.P., Cooles, S.W., Coldham, N.C., Stapleton, K.S., Piddock, L.J.V. & Woodward, M.J. (2006). Modification of enrofloxacin treatment regimens for poultry experimentally infected with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 to minimize selection of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50, 4030.

Algemeen

Opfok

Vernieuwende

Legpluimvee

Vleeskuikens

Kalkoenen

Eenden

Bijlagen

## Bijlage VIII CAVE: Dosering doxycycline bij jonge kuikens (vlees en leg) in geval van sepsis/acute sterfte ten gevolg van een infectie met *Escherichia coli*

### Introductie

Bij jonge dieren (opfoklegdieren; vleeskuikens) is het behandelen van colibacillose met doxycycline in de geregi-streerde dosering in de praktijk vaak onvoldoende effectief. Dit geldt specifiek voor dieren in de eerste twee le-vensweken, vanwege de relatief lage drinkwateropname en de relatief lage gewichtstoename. Deze matige in vivo effectiviteit kan tevens leiden tot (onnodige) resistentieontwikkeling.

De in Nederland voor kippen geregistreerde doxycycline producten variëren in doseringen van 10 tot 25 mg/kg li-chaamsgewicht (LG) (o.b.v. werkzame stof). In het verleden waren er echter ook drinkwaterregistraties beschikbaar met doseringen van 250 gram werkzame stof per 1000 liter drinkwater, wat (bij opfokdieren) in de praktijk neer-komt op een 5-voudige dosering ( $\pm 125$  mg/kg LG) t.o.v. de huidige registraties o.b.v. lichaamsgewicht.

### Resultaten

Goren *et al.* (1988) hebben voor doxycycline een positieve dosis-effect relatie aangetoond bij experimenteel geïn-duceerde colibacillose bij jonge kuikens. De onderzochte doseringen varieerden van 6 mg doxycyclinehydraat per kg LG tot 196 mg doxycyclinehydraat per kg LG, waarbij de hoogste doseringen (96, 131, 135 en 196 mg/kg LG) resulteerden in de laagste laesie scores ten gevolge van colibacillosis. Hsiao *et al.* (2016) toonden aan dat bij het toe-dienen van een dubbele dosering (35-40 mg/kg), een doxycycline serum concentratie van 8,3  $\mu$ g/ml bereikt werd, vergelijkbaar met de concentratie die nodig is om een bacteriostatisch effect tegen *E. coli* te bewerkstelligen (te weten 8  $\mu$ g/ml).

De huidige registraties o.b.v. lichaamsgewicht blijken voor vleeskuikens in sommige gevallen voldoende effectief te zijn, maar voor opfokdieren (leg en vlees) veelal niet. Aangezien opfokdieren gedurende 17 tot 20 weken wor-den opgefokt, alvorens ze eieren gaan leggen (voor de industrie of t.b.v. vermeerdering), zijn er, bij gebruik in de eerste levensweken, geen beperkingen voor wat betreft residu-ontwikkeling. Bovendien hebben Hsiao *et al.* (2016) aangetoond dat bij het toedienen van een dubbele dosering (35-40 mg/kg) de residu-concentraties 5 dagen na de behandeling onder de toegestane MRL's (voor spier, lever en nieren) bevonden. Daarnaast zijn de genoemde hogere doseringen veilig gebleken voor de kuikens en hadden geen invloed op de drinkwateropname (Goren *et al.*, 1988; Hsiao *et al.*, 2016).

### Conclusie

Voor de pluimveecategorie opfokdieren en vleeskuikens waarbij gedurende de eerste twee levensweken sprake is van hoge uitval t.g.v. sepsis/acute sterfte door een *E. coli* infectie, en waarbij het eerste keusmiddel TMP/S (welke de voorkeur heeft boven doxycycline) niet toegepast kan worden (o.b.v. de resultaten van een gevoeligheidstest of bijvoorbeeld om praktische redenen, zoals een recent uitgevoerde coccidiose vaccinatie) dan kan doxycycline voor-geschreven worden in dubbele dosering. Let op: dit zal voor betreffende behandeling ook leiden tot een dubbele dierdagdosering. Het verhogen van de dosering valt onder off-label use. Het advies is om als wachttijd voor vlees-kuikens minimaal 28 dagen aan te houden.

### Referenties

- Goren, E., de Jong, W.A., Doornenbal, P. & Laurensse, T. (1988). Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in expe-riental *Escherichia coli* infection in broilers. *Veterinary Quarterly*, 10, 48-52.
- Hsiao, P.F., Chang, S.K., Hsu, T.H., Li, K.P. & Chou, C.C. (2016). Pharmacokinetics and tissue depletion of doxycy-cline administered at high dosage to broiler chickens via the drinking water. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64, 472-481.

## Bijlage IX CAVE: Dosering flumequine bij jonge opfokdieren (vlees en leg) in geval van sepsis/acute sterfte ten gevolg van een infectie met *Escherichia coli*

### Introductie

In geval van sepsis/acute sterfte ten gevolge van een *E. coli* infectie bij opfokdieren gedurende de eerste twee levensweken, volstaat het in de praktijk meestal om de beschikbare eerste keusmiddelen in te zetten. In uitzonderlijke gevallen kan, op geleide van een antibiogram, het tweede keusmiddel flumequine ingezet worden.

Vanwege de mogelijke kruisresistentie die op kan treden tussen fluoroquinolonen (Cornejo *et al.*, 2011), is het noodzakelijk dat effectieve doseringen worden geappliedeerd om resistentieontwikkeling te beperken. Vanwege de relatief lage drinkwateropname en de lage gewichtstoename bij opfokdieren (ten opzichte van vleeskuikens) in de eerste twee levensweken, is de in Nederland geregistreerde dosering voor deze pluimveecategorie vaak onvoldoende effectief. Deze matige in vivo effectiviteit kan leiden tot (onnodige) resistentieontwikkeling.

### Resultaten

Goren *et al.* (1982) hebben voor flumequine een positieve dosis-effect relatie aangetoond bij experimenteel geïnduceerde colibacillose bij jonge kuikens. In een studie uit 1988 toonden Goren *et al.* (1988) qua effectiviteit en veiligheid goede resultaten aan met het inzetten 19 mg flumequine per kg lichaamsgewicht (LG). In meer recent onderzoek van Anadón *et al.* (2008) werd een dosering van 24 mg/kg LG gehanteerd met vergelijkbare resultaten.

De in Nederland voor kippen geregistreerde flumequine producten zijn beperkt, en hanteren een dosering van 10 mg flumequine/kg LG. (NB: dit houdt bij een stal met 10.000 kuikens à 50 gram lichaamsgewicht in dat 5 gram werkzame stof = 10 gram product wordt toegediend). In het verleden waren echter ook drinkwaterregistraties beschikbaar met doseringen van 100-200 gram werkzame stof per 1000 liter drinkwater, wat (bij opfokdieren) in de praktijk neerkomt op een vijf-tot tienvoudige dosering ( $\pm 50$ -100 mg/kg LG) t.o.v. de huidige registraties o.b.v. lichaamsgewicht. In andere EU landen is deze drinkwaterdosering registratie nog steeds beschikbaar.

De in Nederland huidige registraties o.b.v. lichaamsgewicht blijken voor vleeskuikens in de praktijk voldoende effectief te zijn, maar voor opfokdieren veelal niet. Aangezien opfokdieren gedurende 17 tot 20 weken worden opgefokt, alvorens ze eieren gaan leggen (voor de industrie of t.b.v. vermeerdering), zijn er, bij gebruik in de eerste levensweken, geen beperkingen voor wat betreft residu-ontwikkeling. Bovendien hebben Goren *et al.* (1982) een snelle opname uit het maagdarmkanaal en een zeer korte halfwaardetijd aangetoond (1 uur in geval van 12 mg/kg LG). Anadón *et al.* (2008) hebben aangetoond dat de residu-concentraties bij een dosering van 24 mg/kg LG gedurende 5 dagen, met inachtneming van een wachttijd van 2 dagen, onder de MRL's van de Europese unie bleven.

### Conclusie

Voor de pluimveecategorie opfokdieren (vlees en leg) waarbij gedurende de eerste twee levensweken sprake is van hoge uitval t.g.v. sepsis/acute sterfte door een *E. coli* infectie, en waarbij de beschikbare eerste keusmiddelen niet geschikt blijken (o.b.v. de resultaten van een gevoeligheidstest), kan flumequine voorgeschreven worden in dubbele dosering. Let op: dit zal voor betreffende behandeling ook leiden tot een dubbele dierdagdosering. Het verhogen van de dosering valt onder off label use. Het advies is om als wachttijd voor vleeskuikens minimaal 28 dagen aan te houden.

### Referenties

- Anadón, A., Martínez, M., Cruz, C., Diaz, M. & Martínez-Larrañaga, M. (2008). Oral bioavailability, tissue distribution and depletion of flumequine in the food producing animal, chicken for fattening. *Food and chemical toxicology* 46, 662-670.
- Cornejo, J., Lapierre, L., Iragüen, D., Pizarro, N., Hidalgo, H. & Martín, B.S. (2011). Depletion study of three formulations of flumequine in edible tissues and drug transfer into chicken feathers. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 168-175.
- Goren, E., De Jong, W.A. & Doornenbal, P. (1982). Pharmacokinetical aspects of flumequine and therapeutic efficacy in *Escherichia coli* infection in poultry. *Avian Pathology*, 11, 463-474.

|               |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Algemeen      | Goren, E., de Jong, W.A., Doornenbal, P. & Laurensse, T. (1988). Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental Escherichia coli infection in broilers. Veterinary Quarterly, 10, 48-52. |
| Opfok         |                                                                                                                                                                                                       |
| Vermeerdering |                                                                                                                                                                                                       |
| Legpluimvee   |                                                                                                                                                                                                       |
| Vleeskuikens  |                                                                                                                                                                                                       |
| Kalkoenen     |                                                                                                                                                                                                       |
| Eenden        |                                                                                                                                                                                                       |
| Bijlagen      |                                                                                                                                                                                                       |

## Dankwoord

De pluimvee formulariumcommissie wil graag eenieder bedanken die heeft bijgedragen aan de inhoud en leesbaarheid van dit formularium. In het bijzonder zijn dit (in willekeurige volgorde): Jeanine Wiegel, Dax Vendrig, Els Broens, Wil Landman, Jenneke van Dam, Kim van Dinther, Harry Arts, Marcel Boereboom en Andreas Papanikolaou.

De commissie spreekt graag haar waardering en dankbaarheid uit voor de bijdragen van Joost van Herten (KNMvD), wiens constructieve houding, positiviteit en zorgvuldigheid van grote waarde zijn geweest bij de totstandkoming van dit formularium.

Algemeen

Opfok

Vernieuwing

Legpluimvee

Vleeskuikens

Kalkoenen

Eenden

Bijlagen