



**KONINKLIJKE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ VOOR
DIERGENEESKUNDE**

WERKGROEP VETERINAIR ANTIBIOTICUM BELEID

FORMULARIUM KONIJNEN

(VOEDSELPRODUCTIE EN TENTOONSTELLINGEN)

juni 2022

Formulariumcommissie Konijnen

Drs H.T. Arts
Drs A. Claessens
Mw dr I.M. van Geijlswijk
Dhr H. Oonk
Drs J.F. Willems

Formularium voedselproducerende konijnen	Vastgesteld door formulariumcommissie voedselproducerende konijnen	Goedgekeurd door WVAB
Versie 1.4	31-05-2022	27-06-2022

INHOUDSOPGAVE

ALGEMENE INLEIDING	2
CASCADE EN OFF LABEL USE	4
SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM KONIJNEN	6
BACTERIELE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN	10
1 RESPIRATIETRACTUS	10
2 DIGESTIETRACTUS	13
3 GESLACHTSORGANEN	186
4 UIER	197
5 HUID	208
6 LOCOMOTIE APPARAAT	219
LITERATUUR	21

ALGEMENE INLEIDING (DIERSOORTOVERSCHRIJDEND)

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

De formularia zijn onderdeel van het antibioticumbeleid van de KNMvD. De formularia worden vastgesteld door formulariumcommissies en goedgekeurd door de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (WVAB). De formulariumcommissie stelt voor de meest relevante bacteriële aandoeningen bij de betreffende diersoort een antibioticarichtlijn op. Deze indicaties worden per orgaansysteem behandeld. Voor de belangrijkste indicaties wordt indien mogelijk een beargumenteerde keuzevolgorde aangegeven. Hierbij is vanwege de risico's voor dier- en volksgezondheid zo veel mogelijk rekening gehouden met onder meer resistentieontwikkeling, voor zover die op basis van beschikbare en openbare gegevens bekend is. In beginsel worden per indicatie geregistreerde werkzame stoffen opgenomen zoals die opgenomen zijn in de CBG-MEB diergeneesmiddelen informatiebank.

Daar waar de formulariumcommissie constateert dat er voor een bepaalde aandoening geen geregistreerd antibioticum beschikbaar is, er argumentatie bestaat voor het niet opnemen van een geregistreerd antibioticum of het wenselijk acht om een niet geregistreerd antibioticum voor een indicatie op te nemen, wordt dit beschreven in een *cave*. Toepassing van dergelijke middelen kan via de cascaderegeling. De voorwaarden daarvoor zijn beschreven in EU 2019/6.

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

De WVAB hanteert een keuzevolgorde die uitgaat van:

- Effectiviteit:* Gebaseerd op klinische effectiviteitsstudies. Indien deze niet beschikbaar zijn, is de keuze gebaseerd op PK/PD farmacokinetische/farmacodynamische) studie of studies waarbij zoveel als mogelijk zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek bij de betreffende infectie bij de specifieke diersoort wordt geïntegreerd.
- Beperking negatieve gevolgen:* Bij voorkeur dienen middelen te worden gebruikt die de kans op het ontstaan en de toename van negatieve gevolgen voor mens en dier door veterinaire antibioticagebruik zo veel mogelijk tegengaan. Daartoe zijn waar mogelijk binnen de eerste, tweede en derde keuze middelen verdere voorkeuren aangebracht.
- Eerste keuze:* Empirische therapie met antimicrobiële middelen die werkzaam zijn tegen de indicatie en geen specifiek negatief resistentie inducerend effect hebben volgens de huidige inzichten. Deze middelen kunnen in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.
- Tweede keuze* Nee tenzij, waarbij de noodzaak voor toediening nader wordt onderbouwd. Dat kan o.a. op basis van gevoeligheid van de verwekker, opgebouwde

patiënt- of bedrijfshistorie t.a.v. voorkomen van resistentie in dierpathogenen, of klinische noodzaak indien een bacteriologisch onderzoek niet mogelijk is. Deze middelen kunnen slechts bij uitzondering en onder voorwaarden van de Regeling diergeneesmiddelen 2022 in een bedrijfsbehandelplan opgenomen worden.

Derde keuze

Dit zijn antimicrobiële middelen die van kritisch belang zijn voor de humane gezondheidszorg. Nee tenzij: alleen voor individuele dieren als op basis van bacteriologisch onderzoek inclusief gevoeligheidsbepaling is aangetoond dat er geen alternatieven zijn. Indien de gevoeligheidsbepaling niet mogelijk is, dient de dierenarts de keuze te onderbouwen (zie wetgeving en toelichting m.b.t. uitzonderingen op de verplichte gevoeligheidsbepaling). Deze middelen worden niet in een bedrijfsbehandelplan opgenomen, maar slechts in individuele gevallen voorgeschreven.

Carbapenems, glycopeptiden, oxazolidonon en daptomycine, mupirocine, tigecycline worden als 'last-resort' middelen gereserveerd voor humaan gebruik en mogen volgens de WVAB nooit in dieren worden toegepast, ook niet via de cascade regeling. Voor colistine geldt dat alle monopreparaten die colistine bevatten voor orale toediening (via drinkwater/via voer) alleen nog ingezet mogen worden voor gastro-intestinale *E. coli* infecties bij de betreffende diersoorten. Colistine mag in principe alleen worden ingezet als andere tweede keuze middelen niet werkzaam zijn. Nadere randvoorwaarden zijn bij de betreffende indicatie opgenomen in een *cave* in het formularium.

Indien binnen een groep eerste-, tweede- of derde-keuze antibacteriële middelen een voorkeur bestaat voor een bepaald antibioticum boven andere antibiotica, is dat door middel van een keuzevolgorde 1, 2, 3 of 4 aangegeven. Waar de commissie dit kan beargumenteren, zal dit worden aangegeven. Los van de keuzevolgorde worden de stoffen alfabetisch gerangschikt. De voorkeursvolgorde en de argumentatie daarvoor is het expertadvies van de formulariumcommissie. De gegeven voorkeursvolgorde is uitdrukkelijk niet bedoeld als verplichte volgorde maar is een reflectie van de overwegingen van de formulariumcommissie. In de overwegingen wordt onder andere meegewogen: de te verwachten werkzaamheid, de veiligheidsmarge en de andere risico's voor de gezondheid van mens en dier.

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

Na publicatie op de website van de WVAB kunnen op- en aanmerkingen en eventuele aanvullingen gestuurd worden naar het secretariaat van de WVAB (wvab@knmvd.nl). De formulariumcommissie zal dit commentaar bespreken, indien wenselijk verwerken in het formularium en de inzender hierover informeren.

BEPALEN VAN DE ANTIBIOTICUMKEUZE OP BASIS VAN HET FORMULARIUM

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

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

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

COMBINEREN VAN ANTIBIOTICA

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

CASCADE EN OFF LABEL USE

Indien er in Nederland geen diergeneesmiddel beschikbaar is voor de diersoort en / of de indicatie dan maakt EU 2019/6 het mogelijk dat een voorschrijvende dierenarts in uitzonderingsgevallen om onaanvaardbaar lijden te voorkomen, onder zijn / haar persoonlijke verantwoordelijkheid gebruik kan maken van de cascade. De voorschrijvende dierenarts gaat na of er in Nederland of een andere EU-lidstaat een geschikt geregistreerd diergeneesmiddel is toegelaten bij dezelfde of bij een andere voedselproducerende landdiersoort voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie. Indien dat niet het geval is kan een dierenarts een middel inzetten dat is toegelaten voor gebruik bij een niet-voedselproducerende diersoort voor dezelfde indicatie. Wanneer er dan nog geen geschikt diergeneesmiddel beschikbaar is dan kan een geneesmiddel voor menselijk gebruik dat is toegelaten in overeenstemming met Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 726/2004 worden voorgeschreven. Of tenslotte een middel dat overeenkomstig een diergeneeskundig voorschrift *ex tempore* wordt bereid. Voor voedselproducerende dieren geldt nog de extra voorwaarde dat voor de werkzame stof(fen) in het te gebruiken product een Maximale Residu Limiet (MRL) is vastgesteld, die is (zijn) opgenomen in Verordening (EU) Nr. 37/2010 van de Commissie.

Het gebruik van een (dier)geneesmiddel anders dan bij de registratie is bepaald en anders dan in de registratiebeschikking / Samenvatting van Product Kenmerken (SPC) is op basis van EU 2019/6 niet toegestaan. Voor situaties waar dit in het belang van diergezondheid, dierenwelzijn of volksgezondheid toch noodzakelijk wordt geacht zijn in dit formularium *caves* opgenomen.

Bij het voorschrijven van de middelen buiten de registratievoorwaarden 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 en off label use.

WACHTTIJDEN

Bij gebruik van een diergeneesmiddel bij dezelfde diersoort voor dezelfde indicatie of voor een andere indicatie.

Dezelfde wachttijd als is aangegeven op de SPC/bijsluiter. Wachttijden uit andere lidstaten mogen worden overgenomen.

Vlees

Als er geen wachttijd is aangegeven voor vlees van de betreffende diersoort die behandeld wordt:

- vermenigvuldigt u de langste wachttijd voor vlees uit de SPC/bijsluiter van het diergeneesmiddel dat u gebruikt met een factor 1,5.
- houdt u een wachttijd aan van ten minste 1 dag als in de SPC/bijsluiter van het diergeneesmiddel een wachttijd van nul dagen is aangegeven en het diergeneesmiddel voor een andere taxonomische familie is toegelaten. (taxonomische families zijn bijv. paardachtigen, runderen, varkens etc.).
- is de wachttijd ten minste 28 dagen, wanneer een (dier)geneesmiddel is gebruikt waarvoor geen vergunning is verleend voor voedselproducerende dieren.

Melk

Als er geen wachttijd is aangegeven voor melk van de betreffende diersoort die behandeld wordt dan:

- vermenigvuldigt u de langste wachttijd voor melk uit de SPC/bijsluiter van het diergeneesmiddel dat u gebruikt met een factor 1,5.
- houdt u een wachttijd aan van ten minste 1 dag als in de SPC/bijsluiter van het diergeneesmiddel een wachttijd van nul dagen is aangegeven.
- is de wachttijd ten minste 7 dagen, wanneer een (dier)geneesmiddel is gebruikt waarvoor geen vergunning is verleend voor voedselproducerende dieren.

Eieren

Als er geen wachttijd is aangegeven voor eieren van betreffende diersoort die behandeld wordt dan:

- vermenigvuldigt u de langste wachttijd voor eieren uit de SPC/bijsluiter van het diergeneesmiddel dat u gebruikt met een factor 1,5.
- is de wachttijd ten minste 10 dagen voor een (dier)geneesmiddel waarvoor geen vergunning is verleend voor voedselproducerende dieren.

SPECIFIEKE OPMERKINGEN BIJ HET FORMULARIUM KONIJN

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

Medicineren van jonge konijntjes (lampreien), die nog 100% gezoogd worden is erg lastig omdat zij nog geen drinkwater tot zich nemen en niet eten. Er zijn twee opties:

1. de zogende moeder medicineren met medicatie die goed wordt uitgescheiden in de melk, of
2. de kleine konijntjes behandelen door middel van topicale toediening van oplossingen die bedoeld zijn voor oraal of parenterale toepassing, waarbij het volume met de gewenste dosering zo klein mogelijk wordt gehouden om de kleine konijntjes niet te nat te maken. Idealiter: 1 ml vernevelen over 1 kg dieren, dus bijvoorbeeld 10 kleine konijntjes van 100g. Daarnaast worden de konijntjes gepoederd met niet gemedicineerd talkpoeder om nattende laesies van huid te voorkomen. Voorwaarde is derhalve dat de geneesmiddelen in voldoende hoge concentratie kunnen worden opgelost (benodigde dosis voor 1 kg past in 1 ml) en stabiel in oplossing zijn gedurende de behandeling met vernevelen.

Voor konijnen geldt dat ze zeer kieskeurig zijn: medicatie over het voer wordt niet ingenomen, ze zullen de voerbokjes er tussenuit eten. Drinkwater moet smakelijk zijn, anders zullen ze ophouden met drinken (verdorsten). Consequentie is dat met drinkwatermedicatie bedoeld voor andere diersoorten niet per definitie goed kan worden uitgekomen. Dit betekent dat de voorschrijvende dierenarts in veel gevallen de cascade toepast; indien de formulariumcommissie dit noodzakelijk acht is wordt een advies gegeven ten aanzien van de dosering en behandelduur.

Combinatie trimethoprim en sulfonamiden

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

Gegevens resistentie

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

Gebruik van het formularium

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

Bij alle geneesmiddelen is de dosering weergegeven.

Tenslotte nog dit:

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

Algemene bereidingsinstructie voor drinkwatermedicatie

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

Bereken nu de benodigde hoeveelheid product als volgt:

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

of

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

of

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

of

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

Het totale water volume (L) waarin deze hoeveelheid product moet worden opgelost of verdund = $0,170 \text{ (L/kg)} * \text{aantal kg dier te behandelen (kg)}$

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

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

Algemene bereidingsinstructie voor vernevelmedicatie

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

of

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

of

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

of

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

Het totale water volume (**ml**) waarin deze hoeveelheid product moet worden opgelost of verdund = 1 (mL/kg)*aantal kg dier te behandelen (kg)

BACTERIELE INFECTIES VAN DE ORGAANSYSTEMEN

1 RESPIRATIETRACTUS

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

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

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

PNEUMONIE

1.1 PASTEURILLA MULTOCIDA, BORDETELLA BRONCHISEPTICA

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.
	2	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg s.c. of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg s.c. 1 maal daags gedurende 2-5 dagen (ref 5-6)
	3	Tilmicosin	25 mg/kg s.c. eenmalig (ref 1,2)
Oraal			
Eerste keus	*	Doxycycline	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5)trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30 mg/kg via drinkwater gedurende 4-7 dagen
		Trimethoprim/sulfa	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie

		Tilmicosine	
Derde keus	**	Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen

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

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

** niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

Opmerking:

- Preventie door vaccinatie geeft een goed resultaat bij *Pasteurella* vrije konijnen.
- Preventieve maatregelen op konijnen bedrijven onder Nederlandse omstandigheden zullen hoofdzakelijk bestaan uit optimaliseren van het bedrijfsmanagement en vervanging van geïnfecteerde voedsters.

1.2 KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ESCHERICHIA COLI

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.
		Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg s.c. of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg s.c. 1 maal daags gedurende 2-5 dagen (ref 5-6)
Derde keus	**	Enrofloxacin	10 mg/kg 5-10 dagen
Oraal			
Eerste keus	*	Doxycycline	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5)
		Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30mg/kg via drinkwater gedurende 4-7 dagen
Tweede keus	**	Flumequine	Dosering Jan volgt 30mg/kg? 12 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen
Derde keus	**	Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen

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

** niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

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

Opmerkingen: Indien de ziekteverwekkers aantoonbaar resistent zijn tegen de genoemde eerste en tweede

keus middelen kunnen bij zwaarwegende diergeneeskundige redenen fluorochinolonen worden ingezet.

1.3 MYCOPLASMA SPP.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.
	2	Tilmicosin	25 mg/kg s.c eenmalig (ref 1,2)
Oraal			
Eerste keus	1	Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7)
	1	Tilmicosin	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie
	2*	Doxycycline	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen(ref 3-5)

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

2 DIGESTIETRACTUS

ENTERITIS

Algemeen syndroom met diarree, ERE / dikke-buikenziekte

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	Bacitracine	420 IU/kg via het drinkwater gedurende 14-21 dagen
	Tiamulin	16 mg/kg 10 dagen via het drinkwater
	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30mg/kg via drinkwater gedurende 4-7 dagen
	Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7)
	Valnemulin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7)
	Tilmicosine	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie
Tweede keus	** Apramycine	20.000 IE/kg via drinkwater gedurende 5 dagen conform RegNL

Algemeen syndroom met nestkast diarree bij lamprei

<u>Topicaal</u>			
Eerste keus	*	Doxycycline	500 mg opnemen in 1 ml per nest 500 mg opnemen in 1 ml per nest
		Oxytetracycline	
Tweede keus	1**	Apramycine	500mg opnemen in 1 ml per nest
	2**	Neomycine	500 mg opnemen in 1 ml per nest

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

** niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

2.1 CLOSTRIDIUM SPP.

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

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal			
Eerste keus	1	Bacitracine	420 IU/kg via het drinkwater gedurende 14-21 dagen
	2	Tiamulin	16 mg/kg 10 dagen via het drinkwater

Opmerking:

Het rantsoen en andere stressfactoren spelen bij het ontstaan van Clostridium-enterotoxaemie een

belangrijke rol; rantsoenwisselingen dienen vermeden te worden.

2.2 CLOSTRIDIUM PILIFORMIS

Tyzzerse ziekte die begint met een enteritis.

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal			
Eerste keus	1	Oxytetracycline	20 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen
	2	Tilmicosin	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie
	2	Bacitracine	420 IU/kg via het drinkwater gedurende 14-21 dagen
	2	Tiamulin	16 mg/kg 10 dagen via het drinkwater
	3	Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7)
Derde keus	**	Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (NL, WT 15 dagen)

** niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

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

2.3 LAWSONIA SPP.

Lawsonia spp. kunnen een enteritis veroorzaken.

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	1 Tiamulin	16 mg/kg via het drinkwater gedurende 10 dagen
	2 Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7)

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

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

2.4 ESCHERICHIA COLI, SALMONELLA of KLEBSIELLA SPP.

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

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

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Oraal		
Eerste keus	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30mg/kg/dag via drinkwater gedurende 4-7 dagen
Tweede keus	** Apramycine	20.000 IE/kg/dag via drinkwater gedurende 5 dagen
	** Flumequine	12 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen
	** Neomycine	30 mg/kg/dag via het drinkwater gedurende 3-5 dagen 1 maal daags
Derde keus	** Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwatergedurende 3-5 dagen

** niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

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

Opmerkingen:

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

2.5 ENTEROCOCCUS SPP

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

Therapie	Stof	Dosering
Parenteraal		
Eerste keus	1 Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.
	2 Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg s.c. of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg s.c. 1 maal daags gedurende 2-5 dagen (ref 5-6)

Cave: voor enterococci zijn geen geneesmiddelen geregistreerd voor konijnen.

3 GESLACHTSORGANEN

SYPHILIS

TREPONEMA PALLIUM / TREPONEMA CUNICULI / BRACHYSPIRA CUNICULUM

Syphilis komt voornamelijk voor bij rammen

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal		
Eerste keus	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.

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

4 UIER

MASTITIS

4.1 PASTEURELLA MULTOCIDA

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

4.2 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

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

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg s.c. of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg s.c. 1 maal daags gedurende 2-5 dagen (ref 5-6)
	2	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen 40 mg/kg s.c. 2x met interval van 48 uur
Oraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30mg/kg/dag via drinkwater gedurende 4-7 dagen
	2**	Doxycycline	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5)

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

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

Opmerkingen:

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

5 HUID

DERMATITIS

STAPHYLOCOCCUS AUREUS en PASTEURELLA SPP

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

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

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Topicaal		
Eerste keus	tiamfenicol	
	Doxycycline	500mg opnemen in 1 ml per nest 500mg opnemen in 1 ml per nest
	Oxytetracycline	
Tweede keus	1** Apramycine	500mg opnemen in 1 ml per nest gedurende 5 dagen
	2** Neomycine	500mg opnemen in 1 ml per nest gedurende 3-5 dagen
Oraal		
Eerste keus	* Doxycycline	10 mg/kg via drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5)
	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30mg/kg/dag via drinkwater gedurende 4-7 dagen
Derde keus	** Enrofloxacin	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen

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

** Niet opnemen in het bedrijfsspecifieke behandelplan

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

6 LOCOMOTIE APPARAAT

(POLY-) ARTRITIS

6.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

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

<u>Therapie</u>		<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg s.c. of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg s.c. 1 maal daags gedurende 2-5 dagen (ref 5-6)
	2	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.
Oraal			
Eerste keus	1	Trimethoprim/sulfa	trimethoprim/sulfadiazine 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfamethoxazol 30 mg/kg/dag of trimethoprim/sulfachloorpyridazine 30mg/kg/dag via drinkwater gedurende 4-7 dagen
	2*	Doxycycline	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5)

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

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

Opmerkingen:

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

6.2 MYCOPLASMA SPP.

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

<u>Therapie</u>	<u>Stof</u>	<u>Dosering</u>
Parenteraal		
Eerste keus	Oxytetracycline	10 mg/kg i.m. of s.c. eenmaal daags gedurende 3-5 dagen of 30 mg/kg eenmalig s.c.
Oraal		
Eerste keus	1 Tylosine	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 7)
	2 Tilmicosin	12,5 mg/kg gedurende 7 dagen, bereken de concentratie in het voer op basis van gewicht EN voeropname per specifieke situatie
	2* Doxycycline	10 mg/kg via het drinkwater gedurende 5 dagen (ref 3-5)

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

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

Argumentatie:

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

LITERATUUR

1. McKay SG1, Morck DW, Merrill JK, Olson ME, Chan SC, Pap KM; Use of tilmicosin for treatment of pasteurellosis in rabbits; *Am J Vet Res.* 1996 Aug;57(8):1180-4.
2. Altunok V, Yazar E, Elmas M, Trasë B, Basë AL, Cöl R; Investigation of Haematological and Biochemical Side Effects of Tilmicosin in Healthy New Zealand Rabbits. *J. Vet. Med. B* 49, 68±70 (2002)
3. EPMAR doxycycline 2015
4. Mei Dong, Lin Zhong, Wen Qiang Chen, Xiao Ping Ji, Mei Zhang, Yu Xia Zhao, Li Li, Gui Hua Yao, Peng Fei Zhang, Cheng Zhang, Lei Zhang, Yun Zhang; Doxycycline Stabilizes Vulnerable Plaque via Inhibiting Matrix Metalloproteinases and Attenuating Inflammation in Rabbits; *PlosOne* June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e39695
5. Carpenter, JW; Table 9-1 Antimicrobial Agents used in Rabbits; in Carpenter JW, Marion CJ eds, *Exotic animal formulary*, St Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2013: 518-522
6. Ivey ES, Morrissey JK. Therapeutics for rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2000;3(1):183-216.P
7. Burgmann P, Percey DH; Antimicrobial drug use in rodents and rabbits; In: Prescott JF, Baggot JD eds, *Antimicrobial Therapy in veterinary medicine*. Ames: Iowa State University Press; 1993: 524-541