
BEHANDELING VAN *STREPTOCOCCUS SUIS*-INFECTIES BIJ BIGGEN

VRAAG

“Hoe kan men problemen met *Streptococcus suis*-infecties behandelen in de batterij zonder antibiotica?”

ANTWOORD

Streptokokkeninfecties bij biggen kunnen leiden tot diverse aandoeningen, zoals meningitis, artritis, ontsteking van de hartkleppen, het hartspierweefsel en het hartzakje, achterblijvende biggen, polyserositis. Tevens kan *S. suis* als secundaire kiem mogelijk ook schade veroorzaken ter hoogte van de longen. De meeste problemen treden op bij biggen tijdens de eerste weken na het spenen (Gottschalk 2012). Bij die biggen ziet men vooral meningitis. De eerste ziekte-tokens worden gekenmerkt door koorts, roodheid van de huid, algemeen suf zijn en evenwichtsstoornissen. Daarna kunnen meer uitgesproken afwijkingen van het centrale zenuwstelsel voorkomen, zoals verlammingen, zijligging, fietsbewegingen, nekkramp en soms spierkrampen. Er kunnen ook blindheid en doofheid optreden. De ziekte is in de regel van korte duur en er treedt na behandeling vrij snel herstel op.

Aangetaste dieren worden het beste individueel behandeld door middel van een inspuiting met antibiotica. Volgens het formularium van AMCRA (www.amcra.be) worden ter behandeling van *S. suis*-infecties volgende antibiotica voorgesteld:

1. Eerste keuze: procaine-benzylpenicilline, intramusculair (IM)

2. Tweede keuze: trimethoprim + sulfonamiden, IM, per os (PO); amoxicilline, IM, PO; ampicilline, IM; procaine-benzylpenicilline + neomycine, IM

3. Derde keuze: lincomycine, IM, PO; oxytetracycline, IM, PO; cefquinome, IM; ceftiofur, IM

Streptokokken bezitten een zeer goede gevoeligheid voor beta-lactamantibiotica. De minimum inhibitorische concentraties (MICs) van trimethoprim en sulfonamiden voor *S. suis* zijn in de literatuur doorgaans laag, hoewel verschillen in gevoeligheid kunnen optreden naargelang het serotype. Er is daarentegen een hoge graad van verworven resistentie tegen lincomycine en tetracyclinen. Deze moleculen worden derhalve bij de derde keuze ingedeeld. *S. suis* vertoont natuurlijke resistentie tegen polymyxinen en flumequine.

Een vroeg ingestelde behandeling vermindert duidelijk de kans op sterfte en verhoogt de kans op volledig herstel. Een bijkomende, ondersteunende behandeling met ontstekingsremmers kan zinvol zijn (Valera et al., 2013). Aangetaste dieren worden het beste van de groep afgezonderd. Bij dieren in zijligging kunnen water en/of elektrolyten oraal toegediend

worden. Aangetaste dieren moeten comfortabel en warm gehouden worden en moeten zoveel mogelijk in hondenzit (borstbeen op de grond, achterpoten langs het lichaam) gelegd worden. Medicatie kan gezonde dragers niet volledig vrijmaken van de kiem. De behandeling van de overige dieren moet eveneens in overweging worden genomen. Dit is vooral belangrijk als er in de groep nog andere aangetaste dieren aanwezig zijn of wanneer er een grondig vermoeden bestaat dat er nog bijkomende dieren aangetast zijn.

Preventief moet men risicofactoren voorkomen of beperken. De belangrijkste risicofactoren zijn: overbezetting, slecht stalklimaat (hoge relatieve vochtigheid, te hoge stalgasconcentraties), onvoldoende colostrumopname, hoge temperatuurvariaties, stress door mengen, transport, wegen, injecties, omgevingsfactoren die predisponeren tot huidwonden (scherpe uitsteeksels, onaangepaste vloer), vechten en agressie, andere infecties (porcien reproductief en respiratoir syndroomvirus, aujeszkyvirus) (Iglesias et al., 1992; Thanavongnuwech et al., 2000), voedingsfactoren (darmbeschadiging), onvoldoende drinkwater en drinkwater van slechte kwaliteit en onvoldoende hygiëne (Gottschalk, 2012). Onder invloed van deze factoren kunnen gezonde dragerdieren plotseling ziek worden. Gezien de kiem via vliegen kan verspreid worden, is een goede vliegenbestrijding belangrijk. Dode dieren vormen een besmettingsbron en moeten zo snel mogelijk verwijderd worden uit de stal. Bij aankoop van dieren op een bedrijf dat nog niet besmet is met bepaalde *S. suis* types, is het aan te raden om de gezondheidsstatus van het bedrijf van herkomst na te gaan.

Ferrando et al. (2014) toonden aan dat *S. suis* ook via het gastro-intestinale stelsel de bloedbaan kan bereiken. Daaraan wordt steeds meer belang gehecht. Het is dus belangrijk om een stabiele microflora te hebben in het maag-darmstelsel en om darmwandschade te voorkomen. Koolhydraten in de voeding kunnen invloed hebben op de expressie van bepaalde virulentiegenen van *S. suis*. Alfa-glucaan zetmeel of pullulan zorgen voor een opregulering van 19 virulentiefactoren die bijdragen tot de adhesie en de invasie doorheen het darmepitheel (Ferrando et al., 2014). Korte-ketenvetzuren, zoals azijnzuur, propionzuur en boterzuur, worden vaak toegevoegd aan voeders voor hun pH-verlagend effect ter hoogte van de maag en hun antibacterieel effect dat echter hoofdzakelijk gericht is tegen gramnegatieve kiemen. Middellangeketenvetzuren, zoals laurinezuur (vooral de monoglyceride vorm), zouden echter een meer grampositief spectrum hebben en ook actief zijn tegen streptokokken. Kaneelolie remt in vitro ook de groei van *streptococcus spp.* (Chaudhari et al., 2012). Verder onderzoek is echter nodig, niet enkel in vitro maar ook bij levende dieren en onder veldomstandigheden. Er kan vanuit

gegaan worden dat eventuele gunstige effecten van deze producten op de gezondheid en productie van de biggen wellicht niet uitsluitend veroorzaakt zullen worden door het verminderen van *S. suis*-infecties.

Voor het ogenblik is er geen commercieel vaccin beschikbaar in België. De resultaten na het gebruik van autovaccins zijn wisselend (Haesebrouck et al., 2004; Pallarés et al., 2004). Bij het maken van autovaccins worden één tot drie *S. suis*-stammen geïsoleerd uit de letsels (meestal artritis of meningitis) opgekweekt, geïnactiveerd en gebruikt in het vaccin (bacterin). Men neemt aan dat de effecten afhangen van de stammen die gebruikt worden. Isolatie van *S. suis*-stammen ter hoogte van plaatsen waar geen letsels zijn, bijvoorbeeld uit longen, is weinig zinvol. Indien de problemen zich in de kraamstal voordoen, worden de zeugen gevaccineerd. Bij problemen in de biggenbatterij, worden de biggen gevaccineerd in de periode voorafgaand aan de risicoperiode. Autovaccins hebben voornamelijk een effect op morbiditeit en mortaliteit. Een autovaccin wordt daarenboven meestal enkel getest op steriliteit. Er kan dus geen garantie worden gegeven met betrekking tot efficaciteit of het mogelijk optreden van nevenreacties. Daarom is het aangewezen vooraf het autovaccin steeds eerst uit te proberen bij een beperkt aantal dieren, vooraleer het op grote schaal wordt ingezet. De geldende reglementering met betrekking tot autovaccinatie moet vanzelfsprekend worden nageleefd.

REFERENTIES

- Chaudhari L., Jawale B., Sharma S., Sharma H., Kumar C., Kulkarni P. (2012). Antimicrobial activity of commercially available essential oils against *Streptococcus mutans*. *Journal of Contemporary Dental Practice* 13, 71-75.
- Dritz S., Shi J., Kielian T., Goodband R., Nelssen J., Tokach M., Chengappa M., Smith J., Blecha F. (1995). Influence of dietary β -glucan on growth performance, non-specific immunity, and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. *Journal of Animal Science* 73, 3341-3350.
- Ferrando M., van Baarlen P., Orrù G., Piga R., Bongers R., Wels M., De Greeff A., Smith H., Wells J. (2014). Carbohydrate availability regulates virulence gene expression in *Streptococcus suis*. *Plos One* 9(3), e89334. doi:10.1371/journal.pone.0089334.
- Gottschalk M. (2012). Streptococcosis. In: J. Zimmerman, L. Karriker, A. Ramirez, K. Schwartz, G. Stevenson (editors). *Diseases of Swine*. Tenth edition, Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, Inc. Publication, 841-856.
- Haesebrouck F., Pasmans F., Chiers K., Maes D., Ducatelle R., Decostere A. (2004). Efficacy of vaccines against bacterial diseases in swine: What can we expect? *Veterinary Microbiology* 100, 255-268.
- Iglesias J., Trujano M., Xue J. (1992). Inoculation of pigs with *Streptococcus suis* type 2 alone or in combination with pseudorabies virus. *American Journal of Veterinary Research* 53, 364-367.
- Pallarés F., Schmitt C., Roth J., Evans R., Kinyon J., Halbur P. (2004). Evaluation of a ceftiofur-washed whole cell *Streptococcus suis* bacterin in pigs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 68, 236-240.
- Thanawongnuwech R., Brown G., Halbur P., Roth J., Royer R., Thacker B. (2000). Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus-induced increase in susceptibility to *Streptococcus suis* infection. *Veterinary Pathology* 37, 143-152.
- Valera N., Gadbois P., Thibault C., Gottschalk M., Dick P., Wilson J. (2013). Antimicrobial resistance and prudent drug use for *Streptococcus suis*. *Animal Health Research Reviews* 14, 68-77.

Prof. dr. D. Maes

Eenheid Gezondheidszorg Varken,

Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en

Bedrijfsdiergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde,

UGent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

HET GEBRUIK VAN CEFOVECIN BIJ REPTIELEN, VOGELS, KLEINE HERBIVOREN EN FRETTELEN

VRAAG

“Kunt u een indicatie geven van de werkingsduur van Convenia® bij andere diersoorten dan hond en kat, zoals konijn, fret, kip en duif?”

ANTWOORD

Cefovecin (Convenia®, Zoetis) is een semi-synthetisch derdegeneratiecefalosporine geregistreerd voor subcutane toediening bij honden en katten. Derdegeneratiecefalosporinen zijn breedspectrumantibiotica die meer resistent zijn tegen beta-lactamase produce-

rende kiemen dan de tweede generatie, maar die wel geïnactiveerd kunnen worden door “extended-spectrum beta-lactamases” (ESBL). De antimicrobiële activiteit van cefovecin na eenmalige injectie houdt tot veertien dagen aan, dit door de uitzonderlijk lange eliminatiehalfwaardetijd (Stegemann et al., 2006a,b). Indicaties bij honden en katten zijn de behandeling van urineweginfecties, infecties van huid en weke delen, en abscessen. De dosering bedraagt 8 mg cefovecin/kg lichaamsgewicht (LG). Cefalosporinen zijn relatief veilig in gebruik en neveneffecten worden weinig waargenomen (Stegemann et al., 2006b). Verdere informatie hierover is te vinden op de bijsluiter (FAGG, 2016).

Het gebruik van cefovecin is erg aantrekkelijk doordat een eenmalige injectie de therapietrouw bevordert (Hughes et al., 2011). Cefovecin is echter een 'laatste redmiddel' (derdekeuzegeneesmiddel met rode kleurcode volgens het formularium van AM-CRA, 2014), wat betekent dat het gebruik beperkt dient te worden tot wanneer geen andere behandelingsoptie beschikbaar is. Dit om de werkzaamheid van het geneesmiddel zo lang mogelijk te waarborgen (Wernick en Müntener, 2010).

Convenia® is enkel geregistreerd voor het gebruik bij honden en katten, maar wordt in de praktijk ook off-label gebruikt bij exotische diersoorten, waarbij de dosis en het doseringsinterval vaak empirisch bepaald worden. Dit gebruik dient afgeraden te worden omdat de farmacokinetiek sterk verschillend kan zijn per diersoort en er over het algemeen weinig bekend is over het gebruik van cefovecin bij deze diersoorten.

Hierna volgt een overzicht van de farmacokinetische gegevens en doseringsschema's die gepubliceerd zijn in de literatuur.

Vogels en reptielen

Thuesen et al. (2009) onderzochten het gebruik van cefovecin bij legkippen (Lohmann hennen, *Gallus gallus domesticus*) en groene leguanen (*Iguana iguana*), waarbij 10 mg/kg LG subcutaan werd toegediend en de belangrijkste farmacokinetische parameters werden bepaald. De resultaten zijn uitermate sterk verschillend van deze bij de hond en de kat, met een opmerkelijk kortere eliminatiehalfwaardetijd bij kippen en groene leguanen dan bij honden en katten (0,9 uur bij hennen, 3,9 uur bij groene leguanen versus 5,5 dagen bij honden). Het grote verschil in halfwaardetijd kan mogelijk verklaard worden door een verschil in plasma-eiwitbinding en lichaamsklaring. Gebaseerd op de korte eliminatiehalfwaardetijd van cefovecin bij deze exotische diersoorten kan besloten worden dat een doseringsinterval van veertien dagen onvoldoende is voor de adequate behandeling van bacteriële infecties. De toediening van cefovecin in veel kortere doseringsintervallen is vereist om de

concentratie boven de minimale inhibitorische concentratie (MIC) te houden gedurende de te behandelen periode, vermits cefalosporinen tijdsafhankelijke antibiotica zijn.

Thuesen et al. (2009) onderzochten in een preliminaire studie ook het gebruik van cefovecin bij drie andere exotische vogelsoorten (grijze roodstaartpapegaai (*Psittacus erithacus*), rode ibis (*Eudocimus ruber*) en blauwvoorhoofdamazonen (*Amazona aestiva*)), en bij verschillende soorten reptielen (vierteenlandschildpad (*Testudo horsfieldii*), Moorse landschildpad (*Testudo graeca*), Russische rattenslang (*Elaphe schrenckii*), boa constrictor (*Boa constrictor*), en baardagaam (*Pogona vitticeps*)). Ook bij deze diersoorten was het doseringsinterval zeer kort. Indien vogels of reptielen behandeld zouden worden met cefovecin, zou het theoretisch doseringsinterval bij voorkeur 1 tot 2 uur (vogels) of 12 tot 48 uur (reptielen) moeten bedragen (Thuesen et al., 2009). Het gebruik van cefovecin lijkt bij vogels dan ook praktisch onmogelijk. Het grote voordeel van cefovecin bij honden en katten, namelijk het lange doseringsinterval, is dus niet van toepassing bij vogels en reptielen. Specifieke studies van het gebruik van cefovecin bij duiven zijn, zover de auteurs bekend, niet voorhanden.

Fretten

Bij fretten blijft de maximale plasmaconcentratie boven de MIC₉₀ voor *Staphylococcus intermedius* en *Escherichia coli* gedurende minstens twee dagen. Er worden geen neveneffecten opgemerkt. Het gebruik van cefovecin bij fretten lijkt dus mogelijk met een dosis van 8 mg/kg LG en een doseringsinterval van twee à drie dagen (Montesinos et al., 2010).

Kleine herbivoren

Bij kleine herbivoren, zoals konijnen en cavia's, zijn alle cefalosporinen tegenaangewezen omdat ze de darmflora nadelig kunnen beïnvloeden (EMA, 2006).

In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de doseringsschema's voor cefovecin bij hond en kat en

Tabel 1. Doseringsschema's voor cefovecin bij hond en kat en theoretische doseringsschema's bij exotische diersoorten (naar Linsart en Mallem, 2013).

| Diersoort | Dosis en toedieningswijze | (Theoretisch) behandelingsinterval |
|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Hond | 8 mg/kg LG SC | 14 dagen |
| Kat | 8 mg/kg LG SC | 14 dagen |
| Fret | 8 mg/kg LG SC | 2 à 3 dagen |
| Grijze roodstaartpapegaai | 20 mg/kg LG IM | 2 uur |
| Blauwvoorhoofdamazonen | 20 mg/kg LG IM | 2 uur |
| Kip | 10 mg/kg LG SC | 2 uur |
| Boa constrictor | 10 mg/kg LG SC | 24 uur |
| Groene leguaan | 10 mg/kg LG SC | 4 uur |
| Griekse landschildpad | 10 mg/kg LG SC | < 24 uur |

LG: lichaamsgewicht, IM: intramusculair, SC: subcutaan.

van de theoretische doseringsschema's bij exotische diersoorten.

Voor het verantwoord gebruik van antibiotica, zoals cefovecin, dienen de farmacokinetische parameters bekend te zijn, teneinde een geschikt doseringsschema te kunnen opstellen. Belangrijke diersoortverschillen kunnen ertoe leiden dat empirische therapie niet curatief zal zijn, en bijkomend een selectiedruk vormt voor resistente kiemen. Het gebruik van cefovecin is niet aangewezen voor vogels en reptielen omwille van de ongunstige farmacokinetische eigenschappen, is tegenaangewezen bij kleine herbivoren, zoals konijnen maar is wel mogelijk bij fretten, mits een aangepast doseringsinterval.

REFERENTIES

- AMCRA (2014). Formularium voor verantwoord gebruik van antibacteriële middelen bij hond en kat. AMCRA VZW, 1-80.
- EMA. EMEA/CVMP/215997/2006. Convenia: Scientific discussion 2006. <http://www.ema.europa.eu>, geraadpleegd 3 oktober 2016.
- FAGG (2016). Samenvatting van de productkenmerken (SKP) Convenia®, <http://bijsluiters.fagg-afmips.be>, geraadpleegd 13 oktober 2016.
- Hughes L.A., Williams N., Clegg P., Callaby R., Nuttall T., Coyne K., Pinchbeck G., Dawson S. (2012). Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. *Preventive Veterinary Medicine* 104, 309-316.
- Linsart A., Mallem Y. (2013). Particularités de la céfovécine chez les nouveaux animaux de compagnie (NAC). *Le Point Vétérinaire* 337, 20.
- Montesinos, A., Diez- Delgado, I., Gilabert, J.A., Ardiaca, M., Ros-Rodriguez, J.M., Encinas, T. (2010). Pharmacokinetics of cefovecin (Convenia™) by subcutaneous route in ferrets (*Mustela putorius furo*). In: Wibbelt, G., Szentiks, C., Grobbel, M., Kretschmar, P., Seet, S. (editors). *Proceedings of the International Conference on Diseases of Zoo and Wild Animals*, Leibniz Institute for Zoo and Wildlife Research, Berlin, 231-232.
- Stegemann M.R., Sherington J., Blanchflower S. (2006a). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 501-511.
- Stegemann M.R., Sherington J., Coati N., Brown S.A., Blanchflower S. (2006b). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 513-524.
- Thuesen L.R., Bertelsen M.F., Brimer L., Skaanild M.T. (2009). Selected pharmacokinetic parameters for Cefovecin in hens and green iguanas. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32, 613-617.
- Wernick M.B., Müntener C.R. (2010). Cefovecin: A new long-acting cephalosporin. *Journal of Exotic Pet Medicine* 19, 317-322.

Dierenarts F. Vandael, Prof. dr. S. Croubels
 Laboratorium voor Farmacologie en Toxicologie
 Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie,
 Faculteit Diergeneeskunde
 Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
www.vetftb.ugent.be
veterinaire.farmacotoxico@ugent.be

Erratum

Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift nr 6-2016

Artikel: Physiotherapy in small animal medicine, pg. 323-334

Auteurs: Y. Samoy, B. Van Ryssen, J. Saunders

Ondertitel bij figuur 5 (pg. 326):

Use of ultrasound on the *stifle* of a dog moet zijn: Use of ultrasound on the *hip* of a dog