

PROTOKOL

Titel:

Klinisk behandlingseffekt og udvikling af resistens efter antibiotikabehandling eller forebyggende behandling med et diarre-hæmmende foder

SEGES, Videncenter for Svineproduktion

VSP projektnummer: 130335

Forfatter: Claus Hansen

Dato/version: 20150907

ORGANISERING AF UNDERSØGELSEN

DELTAGERE:

SPONSOR: SEGES, Videncenter for Svineproduktion
Teamleder Niels-Peder Nielsen
Axeltorv 3
1609 København V
Tel.: 33 39 44 10

INVESTIGATOR: Videncenter for Svineproduktion
DVM, Ph.D. Claus Hansen
Axeltorv 3
1609 København
Tel.: 33 39 43 49

LABORATORIER: Analyse af antibiotikaresistens
Institut for Veterinær Sygdomsbiologi/Mikrobiologi, KU-LIFE
Professor, DVM, PhD John E. Olsen
Stigbøjlen 4
1870 Frederiksberg C
Tel. 35 33 27 84

Analyse af sokkeprøver:
Dianova
Bjørn Lorenzen
INCUBA Science Park, Skejby
Brendstrupgaardsvej 102
DK-8200 Aarhus N

STATISTIKER: Videncenter for Svineproduktion
MSc, Statistiker Mai Britt Friis Nielsen
Axeltorv 3
1609 København
Tel: 33 39 44 48

BESÆTNING Vil blive udvalgt senere og meddeles sundhedsstyrelsen inden forsøget igangsættes.

Indhold

1	Introduktion.....	7
1.1	Formål.....	7
1.2	Baggrund.....	7
2	Forsøgsplan/design.....	8
2.1	Forsøgstype	8
2.2	Gennemførelse	8
2.2.1	Besætninger.....	8
2.2.2	Behandling.....	8
2.2.3	Prøveudtagning og undersøgelser af grisene	8
2.2.4	Udførelse og analyse af sokkeprøver	9
3	Materiale og metoder	10
3.1	Præparater.....	10
3.2	Udvælgelse af dyr, identifikation og håndtering	10
3.3	Inklusions- og eksklusionskriterier	10
3.3.1	Besætninger.....	10
3.3.2	Sektion/sti.....	10
3.3.3	Dyr	10
3.4	Behandling.....	11
3.4.1	Dosis og doseringsmåde	11
3.4.2	Samtidig behandling med andre lægemidler	11
3.4.3	Tilbageholdelses tid	11
3.4.4	Håndtering af lægemidlet.....	11
3.4.5	Måling af resistens.....	11
3.5	Effektvurdering.....	12
3.5.1	Parametre	12
3.5.2	Beregning af stikprøvestørrelse.....	13
3.5.3	Statistisk opgørelse.....	13
3.5.4	Ansvarsfordeling.....	13
3.5.5	Håndtering af data.....	14
3.5.6	Opgaver i besætning.....	14
3.6	Bivirkninger.....	15
4	Opbevaring af dokumentation/materiale	16

5	Praktiske detaljer.....	16
5.1	Registrering af til forsøget anvendt medicin.....	16
5.2	Informeret samtykke.....	16
5.3	Instruktioner til personalet.....	16
5.4	Ændringer.....	16
6	Sammendrag.....	16
7	Appendix 1: Produktresume.....	18
8	Appendix 2. Bivirkningsregistrering.....	29
9	Appendix 3 - Skema over forsøgs og kontrolstier.....	30
10	Appendix 4 – Skema der kan anvendes til registrering af forekomst af diarre i enkeltstier i en sektion 31	
11	Appendix 5 - Registreringsskema for anvendt medicin i forsøget.....	32
12	Appendix 6 - Registreringsskema for vejning af grise pr. sti. vægt anføres i kilo med 1 decimal.....	33
13	Appendix 7 - Skema for registrering af anden behandling end foreskrevet i forsøget.....	35

TITEL: Klinisk behandlingseffekt og udvikling af resistens efter antibiotikabehandling eller forebyggende behandling med et diarre hæmmende foder

Denne undersøgelse vil blive udført i overensstemmelse med protokollen og gældende myndighedskrav/lovgivning.

Formodet start-slut dato, udvælgelse af besætninger:	juli 2015 - september 2015
Formodet start-slut dato, dyre fase:	september 2015 - september 2016
Formodet start-slut dato, opgørelse:	september 2016 - december 2016
Formodet afrapporterings dato:	december 2016

1 Introduktion

1.1 Formål

Formålet med denne aktivitet er at undersøge den kliniske behandlingseffekt samt antibiotikaresistensudvikling samt tilvækst for smågrise sammenlignet ved følgende behandlingsstrategier:

- Behandling af coli-diarre på klinisk indikation hos smågrise ved anvendelse af Doxycyclin "ScanVet" Vet.
- Behandling af coli-diarre på klinisk indikation hos smågrise ved anvendelse af colicol.
- Behandling af coli-diarre for smågrise ud fra forventet udbrud af coli-diarre bestemt på baggrund af screening for foregående hold i besætningen. Grisene behandles med colicol.
- Behandling af coli-diarre for smågrise ud fra forventet udbrud af coli-diarre bestemt på baggrund af screening for foregående hold i besætningen. Grisene behandles udelukkende forebyggende med diarre-hæmmende foder.

1.2 Baggrund

Udbrud af diarre hos fravænnede grise er ikke ualmindeligt og kan skyldes flere forskellige bakterier, parasitter eller virus. Nærværende projekt tager sigte på behandlingen af grise der udvikler diarre i klimastalden hvor diarreen er forårsaget af *Escherichia coli* (F4 samt F18).

Traditionelt behandles denne type af diarre med antibiotika på det tidspunkt landmanden erkender, at et større antal af grisene har udviklet diarre i en sektion med dyr. Behandlingen iværksættes som flokbehandling hvor alle dyr i en sektion behandles samtidig. Diagnosen om udbrud af diarre kan tidligst stilles når mindst 15 procent af grisene i en sektion har diarre. Denne type af diagnostik er svær for landmanden at stille medmindre der udtages gødningsprøve fra hvert enkelt dyr – en metode der ikke er mulig i praksis for landmanden. Landmanden diagnosticerer diarre ud fra antallet af diarreklatte i stierne, en metode som ikke er optimal til at detektere hvornår 15 procent af grisene har diarre. Dette resulterer i at landmanden ofte stiller diagnosen "udbrud af diarre" når for mange grise allerede er syge med diarre og grisene allerede har været syge i nogle dage. Tarmbetændelse hos en gris kan kun vanskeligt diagnosticeres korrekt. I en sektion med grise kan diagnosen bakteriel betinget tarmbetændelse diagnosticeres når mindst 15 procent af grisene har diarre samtidig med at grisene i gennemsnit i sektionen udskiller mere end 35.000 kopier af bakterierne (*Escherichia coli*, *Brachyspira pilosicoli* og *Lawsonia intracellularis*). Ved udviklingen af et diarreudbrud stiger udskillelsen af ovennævnte bakterier og grisene udvikler diarre.

Udbrud af diarre resulterer i reduceret tilvækst for grisene fordi foderudnyttelsen for grise med diarre er reduceret. Behandlingstidspunktet anses for at være vigtigt fordi en for tidlig behandling ikke virker da bakterierne endnu ikke har angrebet grisene og kan resultere i at grisene skal behandles igen. For sen behandling vil påvirke grisenes sundhed meget og dermed resultere i reduceret tilvækst og øge risikoen for at flere grise bliver utrivelige. Det korrekte behandlingstidspunkt for bakterielt betinget tarmbetændelse i forhold til hvornår stigning i udskillelse af bakterier kendes ikke. Det formodes at traditionel behandling ofte bliver iværksat for sent fordi mange af grisene allerede er syge med diarre når diagnosen "udbrud af diarre" stilles på baggrund af antal diarre-klatte i sektionen med grise.

Det vides også at foderets kvalitet og foderskift har indvirkning på udviklingen af diarre. Dog er prisen ved anvendelse af diarre-hæmmende foder forventeligt høj fordi grisenes tilvækst ikke bliver så høj og derfor ikke bliver rentabelt at anvende i hele smågriseperioden (ca. 5 uger fra fravæning). Således vil en indsats mod diarre med anvendelse af diarre-hæmmende foder kunne iværksættes før forventet udbrud af diarre og anvendes i en begrænset periode og dermed være rentabel som alternativ indsats mod bakterielt betinget udbrud af diarre. Herved kan forbruget af antibiotika reduceres. Ved reduktion i forbruget af antibiotika forventes ligeledes en reduktion af forekomsten af antibiotikaresistente bakterier i miljøet i

staldene. Det vides i dag ikke i hvor høj grad diarre-hæmmende foder kan afhjælpe udbrud af diarre sammenlignet med traditionel behandling med antibiotika når diarren er forårsaget af *E. coli*.

2 Forsøgsplan/design

2.1 Forsøgstype

Undersøgelsen gennemføres som en randomiseret prospektiv kohorteundersøgelse med tildeling af diarre-hæmmende foder og antibiotika-behandling på sti-niveau. Stierne i en sektion inddelles i forskellige grupper og behandling tildeles sti-vis.

2.2 Gennemførelse

2.2.1 Besætninger

I alt vil der indgå 2 besætninger hvor der generelt findes diarreproblemer. Besætningen må ikke have diagnosticeret ødemsyge. Det skal ved forsøgets start vurderes at der ikke er et igangværende udbrud med PRRS, *Mycoplasma hyopneumoniae* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae* i besætningen. Besætningen må ikke have diagnosticeret diarre forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*. Desuden skal besætningen i perioden med forsøg kunne vaccinere grisene mod *Lawsonia intracellularis* (Enterisol ileitis Vet.).

Besætningen skal være sektioneret og sektioner skal fyldes med grise og tømmes ad en gang (alt ind-alt ud" på sektionsniveau).

2.2.2 Behandling

Forsøget omfatter smågrise, der stivis inden for samme sektion, inddelles i fire forskellige grupper.

1. Behandling med antibiotika (Doxycyclin "ScanVet" Vet.), hvor behandlingen påbegyndes når der i en sektion i gennemsnit pr. sti konstateres mere end 1½ gødningsklat der karakteriseres som diarre klat – landmandens egen observation af udbrud af diarre (Pedersen & Toft, 2010).
2. Behandling med antibiotika (Colicol) hvor behandlingen påbegyndes når der i en sektion i gennemsnit pr. sti konstateres mere end 1½ gødningsklat der karakteriseres som diarre klat – landmandens egen observation af udbrud af diarre (Pedersen & Toft, 2010).
3. Behandling med antibiotika (Colicol). Behandlingstidspunktet er fastlagt ud fra forundersøgelse fra tidligere hold (screening af besætningen) hvor det i besætningen på baggrund af sokkeprøver er vist en stigning i udskillelsen af *E. coli* (F4, F18).
4. Grise tildeles et specialdesignet diarre-hæmmende foder før forventet udbrud af diarre og 10 dage frem. Behandlingstidspunktet bliver fastlagt ud fra forundersøgelse fra tidligere hold (screening af besætningen) hvor det i besætningen på baggrund af sokkeprøver er vist en stigning i udskillelsen af *E. coli* (F4, F18).

2.2.3 Prøveudtagning og undersøgelser af grisene

Før forsøget starter – screening af besætninger:

I besætningen udtages sokkeprøver i klimastalden i mindst fire foregående hold inden forsøget startes til fastlæggelse af profil for besætningen. I hvert ugehold udtages sokkeprøve pr. sektion til fastlæggelse af tidspunktet for stigning i udskillelsen af diarrefremkaldende agens (*E. coli* (F4, F18)).

Når besætningen er screenet

Tidspunktet for stigning i udskillelse af diarrefremkaldende agens fastlægges i screeningen af besætningen. Denne dag defineres som dag 0 for udbrud af diarre i en sektion.

Gruppe 4 inkluderer tildeling af diarre-hæmmende foder startende 5 dage før dag 0 (" -5").

Grisene opmærkes og der udføres registreringer 5. dagen efter indsættelse i klimastalden (foretages følgende tirsdag hvis grisen flyttes en torsdag), umiddelbart før behandlingen for gruppe 3 igangsættes (dag -5), dag 0 (dagen for behandlingsstart i gruppe 2), dagen for start af behandlingen i gruppe 1 samt dag 21 (eller når grisene skal forlade klimastalden hvis dette er før dag 21).

Tidspunkt	Registreringer
5. dagen efter indsættelse	Vejning af hver gris i alle grupper. Det enkelte dyrs sundhedstilstand (trivsel og huld registreres) for grise i alle grupper
Dag -5	Sokkeprøve for gruppe 4 – diarre-hæmmende foder.
Dag 0	Sokkeprøve for gruppe 3 – behandling med Colicol
Dag 21	Vejning af hver gris i alle grupper. Det enkelte dyrs sundhedstilstand (trivsel og huld registreres) for grise i alle grupper Resistensundersøgelse separat for hver gruppe i hver sektion

2.2.4 Udførelse og analyse af sokkeprøver

Udtagelse af sokkeprøver udføres som beskrevet (Pedersen, 2013):

1. Gå ind i den første sti til venstre i den sektion, der ønskes undersøgt
2. På en støvle påføres plastikovertræk
3. På støvlen påføres herefter standard sok udenpå plastikovertræk
4. Gå med sokken på støvlen igennem alle stier (undtagen sygestier) ved at gå på spalter langs staldgangen, hvor der typisk er mest gødning i stibunden.
5. I den sidste sti fjernes sokken fra støvlen og puttes i en plasticpose.

Materialet sendes dels til laboratoriet på DTU-veterinærinstituttet, hvor de undersøges i kommerciel test med kvantitativ PCR for *Lawsonia intracellularis*, *Escherichia coli* (F4 + F18) og *Brachyspira Pilosicoli*, dels til laboratoriet på Københavns Universitet, hvor der undersøges for forekomst af antibiotika resistente coliforme bakterier som beskrevet nedenstående.

3 Materiale og metoder

3.1 Præparater

Doxycyclin "ScanVet" Vet. Samt Colicol.

3.2 Udvalgelse af dyr, identifikation og håndtering

Når besætningen er valgt, antages at efterfølgende hold i besætningen følger samme mønster som de screenede hold. Alle grise (undtaget herfor er sygestien) i valgte sektioner kan inkluderes i forsøget. Grise i udvalgte stier/sektioner øremærkes individuelt til identifikation. Grisene håndteres og behandles ikke anderledes end ved normal produktion, udover de allerede beskrevne registreringer og behandlinger.

3.3 Inklusions- og eksklusionskriterier

3.3.1 Besætninger

Projektet gennemføres i to besætninger.

Inklusionskriterier:

- Sektioneret drift med alt ind-alt ud.
- Der skal inden forsøgsstart være diagnosticeret diarreudbrud forårsaget af enterotoksigen *E. coli* (F4, F18).
- Besætningen skal vaccinere mod *Lawsonia intracellularis* med Enterisol ileitis Vet. straks efter indsættelse i klimastalden.

Eksklusionskriterier:

- Besætningens har diagnosticeret diarre forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*
- Besætningen har haft diagnosticeret ødemsyge inden for det seneste år.
- Besætningen må ikke have haft diagnosticeret problemer i besætningen som følge af PRRS, *Mycoplasma hyopneumonia* eller *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

3.3.2 Sektion/sti

Inklusionskriterier

Hold er valgt før der konstateres udbud af diarre i besætningen, hvorfor der i de enkelte hold ikke er særskilte inklusionskriterier. I hver sektion indgår dog kun stier der passer i forsøgsdesignet således at overskydende stier kan forekomme for at opnå et balanceret forsøgsdesign.

Eksklusionskriterier

Dyr i en sti eller sektion udgår af forsøget hvis det af landmand/dyrlæge vurderes at dyrene bør terapeutisk behandles med andre præparater, dosering eller behandlingstid end det i forsøget foreskrevne. Dog undtaget herfor er behandlinger mod diarre hvor det noteres hvilke grise der har modtaget behandling, grund til behandling, præparat, dosering og behandlingstid. Behandling på sti-niveau må kun gennemføres hvis mindst 25 procent af dyrene i en sektion skal behandles. Ellers udføres enkeltdyrsbehandling.

3.3.3 Dyr

Inklusionskriterier:

Forsøget omfatter grise fra indsættelse i klimastalden indtil grisene forlader forsøget dag 21. Alle dyr i udvalgte stier indgår i forsøget.

Eksklusionskriterier

Enkeltdyr udgår af forsøget hvis det af landmand/dyrlæge vurderes, at dyrene bør terapeutisk behandles med andre præparater, dosering eller behandlingstid end det i forsøget foreskrevne. Dog undtaget herfor er behandling mod diarre, hvor behandlingen noteres med grund til behandling, præparat, dosering og varighed af behandlingen. Dyr med skader, som derfor tages ud af stien udgår fra forsøget. For dyr der udgår af forsøget noteres hvornår og hvorfor dyret udgår af forsøget.

3.4 Behandling

3.4.1 Dosis og doseringsmåde

Grise i behandlingsgrupperne tildeles enten Doxycyclin "ScanVet" Vet. Eller colicol efter standard dosering og behandlingsvarighed.

3.4.2 Samtidig behandling med andre lægemidler

Dyr/stier der behandles med andre lægemidler sfa. indikationer der ikke er diarre i periode fra fravæning indtil dyret går ud af forsøget (dag 21 efter iværksættelse af behandling) udgår af forsøget. Alle behandlinger som ikke allerede er beskrevet i forsøgsdesignet skal være enkeltdyrsbehandlinger medmindre mindst 25 procent af dyrene i en sti skal modtage samme behandling hvor det i disse tilfælde vil være flokbehandling.

For dyr i alle grupperne gælder at grisene behandles mod opstået sygdom hvis symptomerne indikerer at behandling skal iværksættes. Dette vurderes af besætningens personale og praktiserende dyrlæge på samme måde som ved normal drift i besætningen.

3.4.3 Tilbageholdelses tid

Doxycyclin "ScanVet" Vet.: Slagtning 5 døgn

Colicol: Slagtning 1 døgn

3.4.4 Håndtering af lægemidlet

Doxycyclin "ScanVet" Vet.

Doxycyclin "ScanVet" Vet. er til oral administration sammen med foder eller drikkevand. Dosering til grise: 14 mg Doxycyclin "ScanVet" Vet. pulver pr. kg kropsvægt om dagen (10,5 mg doxycyclin/kg kropsvægt/dag) i 5 dage. Ved anvendelse af medicinblander: 14 g pulver til 1 liter stamopløsning pr. 1000 kg gris. Medicinblanderen indstilles på 1%. Dette svarer til behandling af 1000 kg pr. døgn (grise drikker ca. 10% af deres legemsvægt i liter pr. døgn). Der skal tilberedes friske opløsninger hver dag. Opløsningen må ikke tilberedes eller opbevares i metalbeholdere.

Colicol

Til oral administration. Administreres via drikkevand eller appliceres direkte i munden efter opløsning i drikkevand. Den anbefalede daglige dosis bør opdeles i to, hvis produktet skal administreres direkte i dyrets mund.

3.4.5 Måling af resistens

For hver sektion fastsættes et start niveau for resistens på grundlag af sokkeprøver. Der foretages kvantitativ bestemmelse af total antal coliforme bakterier på McConkey agar og af tetracyklin, colistin, ampicillin og cefotaxim resistente coliforme bakterier på McConkey agar tilsat de nævnte antibiotika i koncentrationer svarende til breakpoints for resistente bakterier i henhold til den Europæiske standard EUCAST. Efter endt behandling gentages bestemmelsen på grundlag af nye sokkeprøver med anvendelse af samme teknik.

3.5 Effektvurdering

3.5.1 Parametre

3.5.1.1 Klinisk effekt

Primære måleparametre i forsøget er: Tilvækst på stiniveau fra dag 5 dage efter indsættelse til dag 21 (eller grisene vejes ud af forsøget). På baggrund af den primære måleparameter gennemføres 5 forskellige analyser ud fra nedenstående hypoteser.

H₀ hypotese 1: Medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes før forventet udbrud af diarre (gruppe 3) giver mindre end 30 gram forøget daglig tilvækst fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 i forsøget sammenlignet med medicinering med colicol ved klinisk udbrud af diarre (gruppe 2).

H_A: Medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes før forventet udbrud af diarre giver mindst 30 grams forøget daglig tilvækst sammenlignet med medicinering med colicol anvendt ved klinisk udbrud af diarre.

H₀ hypotese 2: Medicinering med Doxycyclin "ScanVet" Vet. når medicineringen påbegyndes ved klinisk udbrud af diarre (gruppe 1) giver mindre end 30 gram forøget daglig tilvækst fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 i forsøget sammenlignet med medicinering med colicol ved klinisk udbrud af diarre (gruppe 2).

H_A: Medicinering med Doxycyclin "ScanVet" Vet. når medicineringen påbegyndes ved klinisk udbrud af diarre giver mindst 30 grams forøget daglig tilvækst sammenlignet med medicinering med colicol anvendt ved klinisk udbrud af diarre.

H₀ hypotese 3: Medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes før forventet udbrud af diarre (gruppe 3) giver mindre end 30 gram forøget daglig tilvækst fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 i forsøget sammenlignet med anvendelse af diarre-hæmmende foder før forventet udbrud af diarre (gruppe 4).

H_A: Medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes før forventet udbrud af diarre giver mindst 30 grams forøget daglig tilvækst sammenlignet med anvendelse af diarre hæmmende foder før forventet udbrud af diarre.

H₀ hypotese 4: Medicinering med Doxycyclin "ScanVet" Vet. når medicineringen påbegyndes ved klinisk udbrud af diarre (gruppe 1) giver mindre end 30 gram forøget daglig tilvækst fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 i forsøget sammenlignet med medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes før forventet udbrud af diarre (gruppe 3).

H_A: Medicinering med Doxycyclin "ScanVet" Vet. når medicineringen påbegyndes ved klinisk udbrud af diarre giver mindst 30 grams forøget daglig tilvækst sammenlignet med medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes før forventet udbrud af diarre.

H₀ hypotese 5: Medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes ved klinisk udbrud af diarre (gruppe 2) giver mindre end 30 gram forøget daglig tilvækst fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 i forsøget sammenlignet med anvendelse af diarre-hæmmende foder før forventet udbrud af diarre (gruppe 4).

H_A: Medicinering med colicol når medicineringen påbegyndes ved klinisk udbrud af diarre giver mindst 30 grams forøget daglig tilvækst sammenlignet med anvendelse af diarre hæmmende foder før forventet udbrud af diarre.

Sekundære måleparametre:

1. Klinisk effekt på grisenes sundhed (hårslag, huld).
2. Forekomst af resistens hos *E. coli* udtaget via sokkeprøve dag 21 i forhold til startniveau.

3.5.2 Beregning af stikprøvestørrelse

Den primære måleparameter i forsøget er tilvækst for grisene fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 i forsøget. Spredningen for grisenes tilvækst på stiniveau anslås, på baggrund af tidligere forsøg, til 35 gram pr. dag. Den forskel, der ønskes undersøgt, som effekten af behandling er 30 grams ekstra tilvækst pr. dag for behandlede grise sammenlignet med ubehandlede grise. Der skal i forsøget være en styrke på 80 i statistiske analyser som gennemføres som ensidet test, hvilket resulterer i at der skal indgå mindst 34 stier i hver af grupperne.

3.5.3 Statistisk opgørelse

Effekten på tilvæksten analyseres med lineær mixed model med tilvækst på stiniveau fra 5 dage efter indsættelse til dag 21 som afhængig variabel. Som forklarende variabel indgår behandlingsgrupperne.

Effekten på grisenes trivsel (hårlag) analyseres med anvendelse af logistisk regression. Effekten på grisenes huld i opgøres ved anvendelse af logistisk regression.

Ved ovenstående statistiske analyser indgår Sti og sektion som tilfældig effekt i modellen. Den enkelte gris' indsættelsesvægt og antal dage efter fravæning ved behandlingsstart indsættes som co-variable. Signifikansniveauet er fastlagt til 5 procent. Effekten på resistensniveau analyseres for hver resistenstype med lineær mixed model med ændring i antal resistente bakterier (delta-log CFU) som afhængig variabel. Som forklarende variabel indgår behandlingsgrupperne. Sti og sektion indgår som tilfældig effekt i modellen. Signifikansniveauet er fastlagt til 5 procent.

3.5.4 Ansvarsfordeling

3.5.4.1 Sponsor

SEGES, Videncenter for Svineproduktion vil godkende projektet samt dække relevante udgifter til gennemførelse af projektet.

3.5.4.2 Investigator:

- Stille tilstrækkelige ressourcer til rådighed til gennemførelse af denne protokol.
- Koordinere arbejdet og udførelsen af inklusion af besætninger
- Formidle kontakt med besætningsejer.
- Informere ejeren om afprøvningen, mundtligt og på skrift.
- Rådgive praktiserende dyrlæge.
- Overvåger at behandling for diarre foregår korrekt
- Instruere landmand i at udføre observationer og registreringer.
- Indsamle besætnings registrerings skemaer.
- Supplere landmand med skemaer.
- Indhente data fra E-kontrol dersom dette er nødvendigt
- Håndtere registreringer som beskrevet under "Håndtering af data"
- Facilitere at afsluttende rapport bliver skrevet.
- Ansvarlig for Master Study File.

3.5.4.3 Besætningsejer:

- Pasning af grisene
- Registrering af udbrud af diarre for gruppe 1 og 2 samt gennemføre den aftalte behandling.
Registreringen af udbrud af diarre gennemføres ved at der dagligt registreres antallet af diarre-klatter i

hver sektion. Dette påbegynder dag 5 efter indsættelse af grise i sektionen. Når en sektion i gennemsnit har mere end 1½ klat med diarre pr. sti, er der udbrud af diarre.

- Registrere andre hændelser for grise hvor grisen enten behandles, aflives eller findes død.

3.5.4.4 *Praktiserende dyrlæge:*

Skal ikke foretage sig noget særsomt i forhold til forsøget.

3.5.4.5 *VSP ansat (tekniker eller dyrlæge):*

- Sætte øremærker i forsøgs og kontrolgrise til individuel identifikation af hver gris
- Udtage sokkeprøver som angivet i forsøgsprotokollen.
- Veje forsøgs og kontrolgrisene på de fastlagte tidspunkter.
- Vurdere grisenes huld og trivsel ved de anførte tidspunkter i henhold til forsøgsprotokollen.

3.5.4.6 *Statistiker:*

Forestå statistiske analyser i overensstemmelse med denne protokol, herunder beregne stikprøvestørrelse samt foretage statistiske analyser efter data er indsamlet.

3.5.5 *Håndtering af data*

Dataregistrering skal ske i overensstemmelse med denne protokol på udleverede skemaer. Ansvarlige personer er beskrevet i afsnittet – Ansvarsfordeling.

Investigatoren sørger for, at data bliver indtastet og gemt elektronisk på en sikker måde. Investigator indsamler registreringskemaer hos landmanden regelmæssigt. Registreringskemaerne eller bliver skal opbevares sikkert.

3.5.6 *Opgaver i besætning*

Nedenstående tabel fungerer som en samlet oversigt over aktiviteter der udføres i besætningerne i relation til projektet.

Opgaver i besætningen	Hvem	Hvornår
For foregående hold før forsøgets start skal VSP kontaktes når der er udbrud af diarre hos smågrisene	Besætningens personale	Foregående 4 forskellige hold af grise før forsøget starter.
Udtage sokkeprøver i besætningen i forbindelse med screening af foregående hold før forsøget starter	VSP ansat tekniker/dyrlæge eller besætningens personale efter instruktion fra VSP	Når landmanden beretter at der er udbrud af diarre.
Optælle antal diarreklatter stivis i hver sektion der indgår i projektet	Besætningens personale	Dagligt fra 5 dage efter indsættelse af grise i klimastalden (undtagen weekend) indtil grisene udgår af forsøget
Isætte øremærke i hver gris samt indskrive hver gris stivis i registreringskema til fremtidige registreringer af vægt samt forekomst af diarre	VSP ansat tekniker/dyrlæge	Dag 5 efter indsættelse i klimastalden.
Registrere huld og trivsel for hver gris	VSP ansat tekniker/dyrlæge	5 efter indsættelse i klimastalden samt dag 21.

Udtagning af sokkeprøve separat for forsøg og kontrol i hver sektion	VSP ansat tekniker/dyrlæge eller besætningens personale efter instruktion fra VSP	Ved start af behandling i gruppe 3 og 4 samt 5 dage efter endt behandling i gruppe 3 og 4.
Udtage prøver til resistensundersøgelse for alle grupper.	VSP ansat tekniker/dyrlæge eller besætningens personale efter instruktion fra VSP	Dag 21 i forsøget.
Veje forsøgs- og kontrolgrisene enkeltvis	VSP ansat tekniker/dyrlæge	5 efter indsættelse i klimastalden, dag -5, dag 0, dagen for udbrud af diarre i gruppe 1 samt dag 21.
Registrere andre hændelser for grise hvor grisen enten behandles, aflives eller findes død.	Besætningens personale	Løbende. Fra tidspunktet hvor der isættes øremærke til grisene er vejet på dag 21.
Registreringer af bivirkninger	Besætningens personale samt VSP ansat tekniker/dyrlæge	Løbende i perioden fra dag 0, hvis bivirkninger observeres.

3.6 Bivirkninger

Kendte bivirkninger ved behandling med colicol: Ingen kendte.

Kendte bivirkninger ved behandling med Doxycyclin "ScanVet" Vet.: På grund af forstyrrelse af den normale tarmflora kan der forekomme diarré. I alvorlige tilfælde bør behandlingen med doxycyclin seponeres. Som for alle tetracycliner kan allergiske reaktioner eller fotosensitivisering forekomme. Gulfarvning af knogler og tænder samt emaljehypoplasi kan ses efter anvendelse til unge dyr.

Bivirkninger ved behandlingerne (herunder tillige kendte bivirkninger) registreres for dyrene fra tidspunktet behandlingen påbegyndes og indtil dyrene vejes "dag 21" efter afslutningen af behandlingen. Kendte bivirkninger noteres og rapporteres til investigator senest ved afslutning af forsøget i besætningen.

Hvis der for dyrene i behandlingsgrupperne optræder uventede og alvorlige bivirkninger skal dette straks noteres (se appendiks om registrering af bivirkninger) og rapporteres til investigator (Claus Hansen, VSP). Hvis der observeres livstruende eller dødelige bivirkninger skal disse straks meddeles investigator (Claus Hansen, VSP). Sponsor (eller investigator på vegne af sponsor) meddeler straks (senest 7 dage efter bivirkningen blev rapporteret til VSP) Sundhedsstyrelsen om den/de observerede formodede bivirkninger som er alvorlige, uventede, livstruende eller dødelige. Senest 8 dage efter indberetningen meddeles desuden opfølgning til Sundhedsstyrelsen om alle relevante oplysninger om opfølgningen på de observerede bivirkninger.

Efter afslutningen af forsøget indsendes rapport sammen med afrapporteringen af forsøget, meddelelse til Sundhedsstyrelsen om alle de observerede bivirkninger i forbindelse med forsøget. Dette gøres senest 1 år efter forsøgets afslutning.

4 Opbevaring af dokumentation/materiale

Master study filen og registreringsskemaer, inkl. laboratoriesvar fra kontraktlaboratoriet, vil blive opbevaret hos Videncenter for Svineproduktion i 5 år.

5 Praktiske detaljer

5.1 Registrering af til forsøget anvendt medicin

Investigator vil opbevare en liste over det i forsøget anvendte medicin. Til dette formål vil Investigator anvende det vedhæftede skema (Appendix 5).

5.2 Informeret samtykke

Der vil blive indhentet samtykke fra ejeren af besætningen efter forudgående mundtlig og skriftlig orientering. Samtykkeerklæring vil indeholde de informationer som kræves i Vejledning (Sundhedsstyrelsens vejledning vedrørende ansøgning om kliniske forsøg med veterinærlægemidler på dyr, 2012, version 6).

5.3 Instruktioner til personalet

Ejeren, ansatte i besætningen som skal deltage i forsøget og den praktiserende dyrlæge, vil modtage skriftlig og mundtlig instruktion vedr. forsøget. Den skriftlige instruktion vil blive udleveret i form af en detaljeret arbejdsplan. Arbejdsplanen vil også indeholde adresser og telefonnumre på de forsøgsansvarlige.

5.4 Ændringer

Ændringer til protokollen vil blive rapporteret til Sundhedsstyrelsen i overensstemmelse med Vejledning om ansøgning om kliniske forsøg med veterinærlægemidler på dyr (Lægemiddelstyrelsen, 2012, version 6).

6 Sammendrag

Projektets formål er at afklare den produktionsmæssige konsekvens ved forskellige interventioner mod infektiøs diarre (positiv sokkeprøve). Forsøget gennemføres separat i en enkelt besætning med forhistorie om udbrud af diarre i smågriseperioden. Besætningen screenes for at fastlægge hvornår udskillelsen af diarrefremkaldende bakterier forventes at stige. Interventionerne der undersøges er anvendelse af Doxycyclin "ScanVet" Vet. ved klinisk udbrud af diarre, Colicol ved klinisk udbrud af diarre, Colicol ved tidspunkt for forventet stigning i udskillelsen af E. coli hos grisene og anvendelse af diarre-hæmmende foder. Tidspunktet umiddelbart ved stigning i udskillelsen af E.coli er fast tidspunkt for besætningen og fastlægges ud fra en besætningsprofil for forventet stigning i udskillelsen af agens. Anvendelse af diarrehæmmende foder administreret i 10 dage startes 5 dage før forventet stigning i udskillelsen af diarrefremkaldende agens. Interventionerne sammenlignes til normal praksis hvor et udbrud af diarre er defineret som tidspunktet hvor der i en sektion observeres mere end 1½ klat diarre i gennemsnit pr. sti.

Det er planlagt til at forsøget gennemføres i 2 besætninger med 34 stier i hver gruppe fordelt på 17 forskellige hold i hver besætning. Grisenes tilvækst i grupperne vurderes fra 5 dage efter indsættelse i klimastalden til ca. 3 uger efter udbrud af diarre i sektionen.

Referencer

Pedersen, KS. 2013: Anbefalinger omkring diagnostik af diarresygdomme hos smågrise og slagtesvin. Rapport nr. 42, Videncenter for Svineproduktion, SEGES P/S.

Frandsen, TA, Jensen, KJM. 2013: The effect of oral antibiotic treatment of non-bacterial diarrhoea outbreaks in nursery pigs. Master's thesis, Department for Large Animal Science, University of Copenhagen.

Pedersen, KS, Toft N. 2010: Intra- and inter-observer agreement when using a descriptive classification scale for clinical assessment of faecal consistency in growing pigs. Preventive Veterinary Medicine, 98; 288-291.

7 Appendix 1: Produktresumé

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

25. maj 2011

PRODUKTRESUMÉ

for

Doxycyclin "ScanVet" Vet., oralt pulver

0. **D.SP.NR**
22568
1. **VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**
Doxycyclin "ScanVet" Vet.
2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
Doxycyclin "ScanVet" Vet. 1 g pulver indeholder: Doxycyclin 750 mg som doxycyclinhyclat.

Se pkt. 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.
3. **LÆGEMIDDELFORM**
Oralt pulver.
Gult homogent pulver.
4. **KLINISKE OPLYSNINGER**
 - 4.1 **Dyrearter**
Svin.
 - 4.2 **Terapeutiske indikationer**
Behandling af infektioner forårsaget af doxycyclinfølsomme mikroorganismer.
 - 4.3 **Kontraindikationer**
Må ikke anvendes til dyr, der tidligere har udvist overfølsomhed over for tetracycliner.
 - 4.4 **Særlige advarsler for hver dyreart**
Ingen.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Det anbefales at kontrollere in-vitro følsomheden over for isolerede patogene bakterier. Drikkevandsfaciliteter (beholder, rør, sutter etc.) bør rengøres grundigt efter ophør af behandlingen.

Sygdom kan influere på dyrenes æde- og drikkemønster. Koncentrationen af doxycyclin tilpasses herefter.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

På grund af risiko for sensibilisering og kontaktdermatit, bør direkte kontakt med huden undgås. Handsker bør anvendes.

Medicinrester på hud eller i øjne skylles omgående med vand.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

På grund af forstyrrelse af den normale tarmflora kan der forekomme diarré. I alvorlige tilfælde bør behandlingen med doxycyclin seponeres.

Som for alle tetracycliner kan allergiske reaktioner eller fotosensitivisering forekomme.

Gulfarvning af knogler og tænder samt emaljehypoplasi kan ses efter anvendelse til unge dyr.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Studier på laboratoriedyr (rotte, kanin) viste ikke teratogenitet, embryotoksisk eller maternotoksisk effekt af doxycyclin. Sikkerheden blev ikke fastlagt hos drægtige og diegivende søer. Det anbefales ikke at anvende produktet til drægtige og diegivende søer.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tetracycliner er primært bakteriostatiske. Samtidig anvendelse med bactericide antibiotika (penicilliner, cefalosporiner, trimetoprim) kan eventuelt medføre antagonistisk effekt. Doxycyclin bør derfor ikke anvendes samtidig med penicilliner og cephalosporiner.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Doxycyclin "ScanVet" Vet. er til oral administration sammen med foder eller drikkevand. Dosering til grise: 14 mg Doxycyclin "ScanVet" Vet. pulver pr. kg kropsvægt om dagen (10,5 mg doxycyclin/kg kropsvægt/dag) i 5 dage.

I tilfælde af administration sammen med drikkevand, skal den totale mængde Doxycyclin "ScanVet" Vet. pulver, der skal bruges til behandling af hele flokken på en dag udregnes på følgende måde:

Dosis Doxycylin pulver (mg/kg)*gennemsnitlig lægemsvægt (kg)*antallet af dyr = X mg doxycylin pulver krævet per dag*1000

Mængden til 1000 liter vand kan udregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\frac{\text{Dosis doxycylin pulver (mg/kg)} * \text{gennemsnitlig lægemsvægt (kg)} * \text{antallet af dyr}}{\text{Totalt vandforbrug i liter per dag}} = \frac{X \text{ mg}}{\text{doxycylin pulver per 1000 liter}}$$

Den beregnede mængde blandes først med en lille mængde drikkevand indtil den er homogen. Derefter tilsættes blandingen til den mængde drikkevand som totalt konsumeres inden for 12 – 24 timer. Resten af dagen skal der gives vand uden medicin. Der skal laves friske opløsninger hver dag.

Opløsningen må ikke laves eller opbevares i metalbeholdere.

4.10 Overdosering

Høj dosering over længere tid øger risikoen for infektioner i fordøjelsessystemet med ikke-følsomme mikroorganismer.

Behandling i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner: Kortikosteroider, antihistaminer.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 5 dage.

5. FARMAKOLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Tetracycliner

ATC-kode: QJ 01 AA 02

Doxycylin er et bredspektret antibiotikum som hovedsageligt virker bakteriostatisk. Som andre antibiotika i tetracyclingruppen hæmmer doxycylin proteinsyntesen.

Doxycylin er virksomt mod følgende arter af gram-positive og gram-negative bakterier: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Listeria*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Yersinia*, *Brucella spp.*, *Erysipelothrix*, *Vibrio*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*. Det er også virksomt mod *spirochaetar*, *mycoplasma*, *ureaplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Ehrlichia* og visse protozoer (f.eks. *Anaplasma*). Følgende bakteriearter er kun lidt eller varierende følsomme eller er resistente: *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Aerobacter aerogenes*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Bacterioider*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Proteus* og *Pseudomonas aeruginosa*.

Af særlig betydning er overførselen af resistens kodet i plasmiderne. Der er krydsresistens mellem samtlige tetracycliner.

Doxycylin's in-vitro aktivitet mod mikroorganismer, der forårsager respiratoriske infektioner hos grise er signifikant mere udtalt end ved andre, klassiske tetracyclintyper. Nedenfor er opsummeret Minimum Inhibitory Concentrations (MIC), hvor 50% og 90% af stammerne isoleret fra grise er følsomme (MIC₅₀ og MIC₉₀):

BAKTERIEARTER	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Pasteurella multocida</i>	0,106	0,517
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0,039	0,053
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1,422	2,387
<i>Streptococcus suis</i>	0,125	0,125
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0,1	0,2
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	0,5	8,0

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Doxycyclin absorberes godt efter oral indgift. Ved tilstedeværelse af foder og kationer i mave-tarmkanalen nedsættes optagelsen af doxycyclin mindre end for andre, klassiske tetracykliner.

Efter en enkelt administration på 14 mg doxycyclin 75 %/kg kropsvægt (10,5 mg doxycyclin/kg kropsvægt) til ikke-fastende grise, er gennemsnitsværdierne for de respektive farmakokinetiske parametre: $C_{max} = 1,52 \mu\text{g/ml}$; $T_{max} = 2,30$ timer; $t_{2a} = 0,77$ timer; $t_{2el} = 2,90$ timer; $V = 0,97$ l/kg; $Cl = 4,77$ L/h; $MRT = 7,36$ timer; $F = 25,9\%$.

Administration af doxycyclin 75% sammen med drikkevandet i anbefalede doser på 14 mg/kg kropsvægt pr. dag (10,5 mg doxycyclin/kg kropsvægt/dag) i 5 på hinanden følgende dage, giver terapeutisk aktive plamakonzentrationer på mellem 0,83 µg/ml til 0,96 µg/ml i gennemsnit.

Der er en god vævsfordeling pga. en høj lipidopløselighed. Koncentrationen i lungerne hos grise er to gange så høj som i plasma.

Størstedelen af doxycyclin udskilles i uændret form i fæces, og mindre mængder udskilles i urinen.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat

6.2 Uforligeligheder

Der kan forekomme uforligelighed med alkaliske produkter eller med medicin, der bliver ustabil ved en lav pH-værdi.

Doxycyclin kan danne uopløselige komplekser med divalente metalioner, særligt jern.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter åbning: 28 dage.

I drikkevand: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballage

Aluminiumlamineret poser med 1000 g pulver.

Forseglet plastik spand indeholdende aluminium lamineret pose med 5000 g pulver.

- 6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald**
Emballage og eventuelt ikke anvendt lægemiddel tilbageleveres til apotek/leverandør eller kommunal modtageordning i henhold til gældende regler.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
ScanVet Animal Health A/S
Kongevejen 66
3480 Fredensborg
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**
37090
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
9. maj 2007
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
25. Maj 2011
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
BP

4. november 2013

PRODUKTRESUMÉ

for

Colicol, granulat til anvendelse i drikkevand**0. D.SP.NR.**

28386

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Colicol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g indeholder:

Aktivt stof

Colistinsulfat 1000 mg (svarende til 21 MIE).

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til anvendelse i drikkevand.

4. KLINISKE OPLYSNINGER**4.1 Dyrearter**

Svin.

4.2 Terapeutiske indikationerBehandling af gastrointestinale infektioner forårsaget af *E.coli*, som er følsomme over for colistin.**4.3 Kontraindikationer**

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for polypeptidantibiotika.

Bør ikke anvendes i tilfælde af resistens over for polymyxin.

Bør ikke anvendes til dyr yngre end 48 timer, da absorptionen af colistin kan være forøget.

4.4 Særlige advarsler

Anvendelsen af lægemidlet bør være baseret på følsomhedstest under samtidig hensyntagen til officielle og lokale antimikrobielle politikker.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Hos nyfødte dyr og dyr med svære mave-tarm- og nyresygdomme kan absorptionen af colistin være forøget. Der kan forekomme neuro- og nefrotoksiske forandringer.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Ved overfølsomhed over for polymyxiner, bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås. Præparatet kan i sjældne tilfælde give kontaktdermatitis. I tilfælde af kontakt med hud vaskes med vand og sæbe.

Fjern eventuelt kontamineret tøj.

I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal der skylles med vand i op til 15 minutter og eventuelle kontaktlinser skal fjernes.

Undgå indånding af støv. I tilfælde af indånding sørg for frisk luft.

Spis, drik, og ryg ikke under håndtering af lægemidlet.

Søg lægehjælp hvis der opleves alvorlige reaktioner.

Vask hænder efter anvendelse.

Andre forsigtighedsregler

Ingen.

4.6 Bivirkninger

Ingen kendte.

Ingen rapporteret til dato.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Efter oral indgivelse af colistinsulfat kan det ikke udelukkes, at der i enkelte tilfælde kan forekomme interaktion med anæstetika og muskelafslappende midler. Kombination med aminoglykosider og levamisol bør undgås. Divalente kationer (jern, calcium, magnesium) samt umættede fedtsyrer og polyphosphater kan modvirke virkningen af colistinsulfat.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral administration.

Administreres via drikkevand eller appliceres direkte i munden efter opløsning i drikkevand.

Den anbefalede daglige dosis bør opdeles i to, hvis produktet skal administreres direkte i dyrets mund.

Dosering

Til svin er den anbefalede dosis 100 000 IE colistin pr. kg legemsvægt svarende til 4,8 mg Colicol pr. kg legemsvægt dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

480 mg Colicol granulat til anvendelse i drikkevand kan behandle 100 kg dyr.

Individuel administration

Ved brug til diende grise, kan præparatet administreres individuelt direkte i dyrets mund efter opløsning i drikkevand.

1 strøget måleske Colicol granulat til anvendelse i drikkevand afmåles og opløses i 700 ml drikkevand. Af denne fortynding administreres med en sprøjte 1 ml pr. kg legemsvægt dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

Indgivelse via drikkevand/drikkestrug

Optagelsen af medicinholdigt vand afhænger af dyrenes fysiologiske og kliniske tilstand. For at opnå den korrekte dosering skal colistinkoncentrationen justeres i overensstemmelse hermed. Forud for hver behandling skal det samlede kropsvolumen, der skal behandles, og det samlede daglige vandforbrug beregnes nøje. Vandet skal blandes med medicinen hver dag, umiddelbart før dyrene får vandet.

Det medicinholdige vand bør være det eneste drikkevand, dyrene får i hele behandlingsperioden.

Den præcise dosering kan beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\text{mg Colicure pr. liter drikkevand} = \frac{\text{mg Colicure pr. kg kropsvægt pr. dag} \times \text{gennemsnitlig kropsvægt (kg)}}{\text{gennemsnitlig dagligt indtag af vand} \left(\frac{1}{\text{dyr}}\right)}$$

Indgivelse via dosatron/medicinblander

Behandlingen fordeles over en periode på 24 timer i 3-5 på hinanden følgende dage. Der anvendes en doseringspumpe til at tilføre en stamopløsning i en forudbestemt koncentration til drikkevandet. Det volumen, der pumpes, er konstant, men drikkefrekvensen afhænger af kredsløbets flowhastighed. Flowhastigheden (F) gennem pumpen udtrykkes i procent.

Hvis lægemidlet indgives med et automatiseret drikkevandssystem, er det nødvendigt at beregne stamopløsningens volumen og koncentration.

Følgende sekventielle trin skal følges:

Følgende formler kan anvendes:

- 1) Beregning af massen af Colicol granulat til anvendelse i drikkevand pr. fordeling (m)
 $m \text{ (g)} = (\text{daglig dosis i IE/kg kropsvægt} \times \text{den samlede vægt af de dyr, der skal behandles}) / 21.000.000 \text{ IE.}$
- 2) Beregning af drikkevandskoncentrationen (C)
 $C \text{ (mg/l)} = m / \text{samlet vandvolumen, som dyrene har drukket i løbet af 24 timer.}$
- 3) Beregning af stamopløsningsvolumen ($V_{\text{besætning}}$)
 $V_{\text{besætning}} \text{ (l)} = \text{samlet vandvolumen, som dyrene har drukket i løbet af 24 timer} \times F.$
- 4) Beregning af stamopløsningskoncentration ($C_{\text{besætning}}$)
 $C_{\text{besætning}} \text{ (mg/l)} = C / F$

4.10 Overdosering

Ikke kendt.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning: 1 dag

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

ATCvet-kode: QA 07 AA 10. Intestinale antiinfektiva, antibiotika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Colistin er et polypeptidantibiotika, der tilhører polymyxinklassen.

Colistin er baktericid og virker primært på en række gramnegative bakterier såsom *Enterobacteriaceae* og især *Escherichia coli*. Colistin virker stort set ikke på grampositive bakterier og svampe.

Colistin har en baktericid virkning på følsomme bakteriestammer, idet stoffet bryder bakteriens cytoplasmiske membran, hvilket fører til en forandring i cellepermeabiliteten med efterfølgende lækage af intracellulært materiale. Colistin har en hurtigt indsættende aktivitet.

Colistin er ikke aktiv overfor anaerobe bakterier. Grampositive bakterier er naturligt resistente over for colistin ligesom nogle arter af gramnegative bakterier såsom *Proteus*, *Serratia*, *Aeromonas*, *Vibrio*, *Prevotella* og *Fusobacterium*. Erhvervet resistens over for colistin hos gramnegative enterobakterier ses imidlertid sjældent.

Overvågning af resistensudvikling indikerer at følsomheden hos bakteriestammer fra svin overfor colistin er 99% eller mere.

I henhold til EUCAST's standard er den kritiske koncentration for resistens over for colistin 2 mg/l.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Colistin sulfat absorberes dårligt fra mave-tarmkanalen. I modsætning til den meget lave koncentration af colistin i serum og væv findes der høje og persistente mængder i de forskellige dele af mave-tarmkanalen.

De farmakokinetiske parametre; arealet under kurven (AUC) og C_{max} målt i tarmprøver er lineært relateret til den administrerede dosis.

Colistin undergår næsten ingen systemisk absorption efter oral administration, derfor må det anføres at stort set al colistin tilstede i gødning hidrører fra fæces. 40 % af colistin kan ekstraheres uomdannet fra gødningen. De resterende 60% som ikke genfindes er karakteriseret ved at være bundet til fosfolipider og liposakkarid molekyler fra gramnegative bakterier. Ingen signifikant metabolisme er observeret.

5.3 Miljømæssige forhold

Ved anvendelse af produktet med den i pkt. 4.9 angivne dosering og administrationsmåde og iagttagelse af god klinisk praksis, vil brugen af Colicol ikke være forbundet med miljømæssige problemer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ingen

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 36 måneder.

Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer efter opløsning i vand.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Medicineret drikkevand bør fornyes eller udskiftes hver 24. time.

6.5 Emballage

250 g, 500 g, 1 kg

Hvid karton med et indre lag af PE belagt aluminiumfolie. Måleske af polystyren med nominelt volumen på 7,5 ml er vedlagt.

2,5 kg

Kard-O-Seal poser. Papirposer belagt med PE-folie på ydersiden og med PE- og aluminiumfolie på indersiden. Måleske af polystyren med nominelt volumen på 7,5 ml er vedlagt.

Pakningsstørrelser

250 g, 500 g, 1 kg og 2,5 kg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinære lægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ScanVet Animal Health A/S
Kongevejen 66
3480 Fredensborg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

50846

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

4. november 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

BP

8 Appendix 2. Bivirkningsregistrering

Besætnings nummer: _____

Investigator: _____

Dato: _____

Antal grise: _____

Identifikation af grisene:

Beskrivelse af bivirkningen:

Hvad blev gjort:

Dato: _____ Signatur: _____

9 Appendix 3 - Skema over forsøgs og kontrolstier

Dette skema udfyldes af VSP

Besætning: _____ Sektion: _____

Dato (isætning af øremærker): _____

Dato for udbrud af diarre for gruppe 1+2: _____

Dato for igangsættelse af behandling i gruppe 3: _____

10:		11:
9:		12:
8:		13:
7:		14:
6:		15:
5:		16:
4:		17:
3:		18:
2:		19:
1:		20:
Dør ind til sektionen		

Der registreres for hver sti hvilken gruppe stien tilhører.

12 Appendix 6 - Registreringsskema for vejning af grise pr. sti. vægt anføres i kilo med 1 decimal.

Besætning: _____ Sektion: _____ Sti nr: _____

Dato for udførte registreringer

Dato: _____, Person: _____

ID	Vægt	Hårlag	Huld	Bemærkning

BCS	Pelvic bones (Ilium, Ischium) Tail head	Loin	Vertebrae	Ribs
1 = normal	No cavity around tail. Pelvic bones covered	Flank full and rounded		
2 = slightly bad	Pelvic bones covered	Edge of transverse spinal processes covered and rounded	Visible over the shoulder some cover farther back	Covered but can be felt
3 = bad	Pelvic bones obvious but some slight cover. Cavity around tail head.	Loin narrow. Flank rather hollow	Prominent	Rib cage less apparent. Difficult to see individual ribs.
4 = very bad	Pelvic bones very prominent. Deep cavity around tail head.	Loin very narrow. Flank very hollow. Possible bloated abdomen	Prominent and sharp throughout the backbone	Individual ribs very prominent. Long rough hair coat.

Definition af huldvurderingen (Frandsen & Jensen, 2013).

					Eksempel på stridt og langt hårlag:
					

Hårlaget kan vurderes som normalt (1) eller stridt/langt (2)

Huld kan vurderes som Normal (1), let ringe huld (2), ringe huld (3) eller meget ringe huld (4).

