



Richtlijn

***Streptococcus suis* bij gespeende biggen**

Versie 1.0

Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde
Houten, 26 maart 2014

Preambule KNMvD-richtlijnen

Voor u ligt een richtlijn van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde, multidisciplinaire werkgroep, in opdracht van het bestuur van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. De richtlijn is vervolgens vastgesteld door het bestuur van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn en dient niet te worden beschouwd als wetmatigheid.

De richtlijnen van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde zijn opgesteld voor gebruik door dierenartsen. Ze bevatten aanbevelingen voor handelingen, interventies, adviezen et cetera, die dierenartsen kunnen inzetten in hun veterinaire handelen. Richtlijnen van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde gaan dus niet over het handelen van de diereigenaar/veehouder. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn van algemene aard. Het is mogelijk dat ze in een individueel geval niet van toepassing zijn. De praktische toepasbaarheid en toepassing van de richtlijnen is de verantwoordelijkheid van de behandelend dierenarts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is in het belang van de patiënt/het koppel van de richtlijn af te wijken. De Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde aanvaardt geen aansprakelijkheid die voortvloeit uit gebruik, onnauwkeurigheid of onvolledigheid van de geboden informatie. De Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze richtlijn.

De richtlijntekst is opgedeeld in drie delen. **Deel 1** geeft in het kort de **belangrijkste aanbevelingen, inclusief stroomdiagrammen** weer. **Deel 2**, de hoofdtekst, bevat de **toelichting op deze aanbevelingen**. De onderbouwing van de aanbevelingen vindt u in **deel 3: de eindnoten**. De urgentie van een aanbeveling is afhankelijk van de kwantiteit en kwaliteit van het onderliggende bewijs. Deze urgentie blijkt uit de bewoording van de aanbevelingen.

Omwille van de leesbaarheid is steeds 'hij' gebruikt in de tekst. Waar 'hij' staat kan uiteraard ook 'zij' worden gelezen.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of op enigerlei wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde.

© 2014, Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde
Postbus 421, 3990 GE, Houten
Telefoon: 030-6348900
E-mail: richtlijnen@knmvd.nl

Aanbevelingen

In deze richtlijn vindt u de professionele standaard voor de behandeling en preventie van problemen met *Streptococcus suis* bij gespeende biggen. Deze richtlijn is geschreven voor dierenartsen die bedrijven begeleiden met bedrijfsmatig gehouden varkens. Deze informatie is bedoeld ter ondersteuning van uw overwegingen en beslissingen betreffende *S. suis* infecties bij gespeende biggen.

Doel

Het hoofddoel van deze richtlijn is om bij klinische problemen ten gevolge van *S. suis* infecties bij gespeende biggen te komen tot een zorgvuldige, selectieve en verantwoorde toepassing van antibiotica.

Deze richtlijn richt zich daarom op de navolgende vragen.

- Hoe is ziekte en sterfte van biggen als gevolg van een infectie met *S. suis* te voorkomen?
- Wat te doen wanneer ziekte en sterfte van biggen door een infectie met *S. suis* plaatsvindt?

Bij het opstellen van deze richtlijn is het belang van de varkenshouder meegewogen door te kiezen voor een praktische en haalbare aanpak die ondersteund wordt door wetenschappelijke publicaties en expert opinions.

Richtlijnen voor de diagnostiek

Een ervaren dierenarts of varkenshouder zal de klinische verschijnselen van meningitis of kreupelheid, veroorzaakt door *Streptococcus suis*, meestal herkennen. De richtlijn benadrukt het uitvoeren van goede diagnostiek om:

1. een juiste behandeling van de zieke big te kunnen instellen en gemakkelijke gemaakte foute diagnoses (*Escherichia coli*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyosynoviae*, zoutintoxicatie) zoveel mogelijk te vermijden;
2. effectieve preventieve maatregelen te kunnen nemen.

Data-inspectie

Besteed bij de data-inspectie met name aandacht geven aan de volgende aspecten:

- gegevens uit het zeugenmanagementsysteem, vooral over de lengte van de zoogperiode en het percentage en de reden van uitval van zuigende en gespeende biggen (zoals geregistreerd door de varkenshouder),
- de bedrijfshistorie (bedrijfsbezoekverslagen met extra aandacht voor de ziektegeschiedenis),
- overzicht van dierdagdoseringen,
- het bedrijfsbehandelplan,
- het bedrijfsgezondheidsplan,
- laboratoriumuitslagen.

Anamnese

Let erop dat de anamnese u minimaal inzicht geeft in:

- de aard van de klinische verschijnselen,
- de duur van de klinische verschijnselen,
- het verloop van de klinische verschijnselen,
- of er reeds behandelingen zijn ingesteld en zo ja, met welk resultaat.
- zoötechnische maatregelen

Bedrijfs- en koppelinspectie

Let tijdens de inspectie op:

- de kraamafdeling
- de gespeende-biggenafdeling
- het speenproces.

Lichamelijk onderzoek

- Voer een algemeen klinisch onderzoek uit bij meerdere typische representanten.

Aanvullend onderzoek

- Voor de bevestiging van de diagnose *S. suis* bij de individuele zieke big is pathologisch en bacteriologisch onderzoek noodzakelijk.
- Het advies is om op bedrijven met *S. suis* klachten minstens tweemaal per jaar pathologisch onderzoek te laten uitvoeren op minimaal twee typische representanten, inclusief bacteriologisch onderzoek en antibioticum gevoeligheidsbepaling.
- Het is aan te raden bij het gebruik van autovaccins de geïsoleerde *S. suis* stammen te serotyperen.
- Geadviseerd wordt om op een *S. suis* probleembedrijf elke drie maanden pathologisch en bacteriologisch onderzoek te doen op minimaal twee typische representanten.

Evaluatie van de gegevens

- De resultaten van bovenstaande onderzoeken leiden tot een (waarschijnlijkheids-)diagnose en vervolgens een plan van aanpak.

Richtlijnen voor het beleid

Voorlichting

- Antimicrobiële middelen mogen enkel gebruikt worden op voorschrift van een dierenarts.
- De veehouder mag antimicrobiële middelen alleen onder strikte voorwaarden zelf toedienen (UDD-regeling).
- Alleen mensen die voldoende kennis hebben van het toedienen van medicatie, mogen deze toedienen.

Behandelplan

Het behandelplan valt uiteen in drie delen:

1. Direct te nemen maatregelen
 - Stabilisatie van zieke biggen
 - Voorkomen verspreiding van *S. suis*
 - Verpleging van zieke biggen
2. Curatieve therapie
 - Genezen van zieke biggen
3. Preventieve zorg

1. Direct te nemen maatregelen

Het toedienen van water ter voorkoming van dehydratatie hetgeen snel kan optreden door de koorts en de klinische verschijnselen die drinken onmogelijk maken.

Interne biosecurity is van groot belang om spreiding van *S. suis* vanuit zieke biggen te voorkomen.

2. Curatieve therapie

Behandeling van gespeende biggen met *S. suis* mag starten op basis van de waarschijnlijkheidsdiagnose die wordt gesteld op basis van een bedrijfsbezoek en de bedrijfshistorie.

Naast een parenterale behandeling met antimicrobiële middelen is een gelijktijdige behandeling met anti-inflammatoire middelen in een vroeg stadium van de infectie sterk aan te bevelen. Bij hersenverschijnselen zijn corticosteroïden het meest geschikt.

De richtlijnwerkgroep stelt voor om tot een (deel)koppelbehandeling te besluiten wanneer 5% van de gespeende biggen in vijf dagen, of 4% van de biggen binnen 24 uur als ziek gediagnosticeerd zijn.

Bij het voorschrijven van antibiotica dient u zich te houden aan het formularium en de vigerende wet- en regelgeving.

De begeleidend dierenarts moet de besluitvorming en therapiekeuze kunnen onderbouwen en schriftelijk vastleggen.

3. Preventieve zorg

De preventieve zorg in deze richtlijn bestaat uit managementmaatregelen die in algemene zin leiden tot een verminderd infectierisico en zorgen voor een verbetering van de algemene afweer. Ten aanzien van (auto)-vaccinatie is de richtlijn werkgroep terughoudend.

Controles en follow-up

- Evaluer samen met de varkenshouder de (koppel)behandeling en eventueel ingezette vaccinatie.
- Tijdens de verplichte vierwekelijkse bedrijfsbezoeken besteedt u altijd aandacht aan evaluatie van de ingezette interventies.

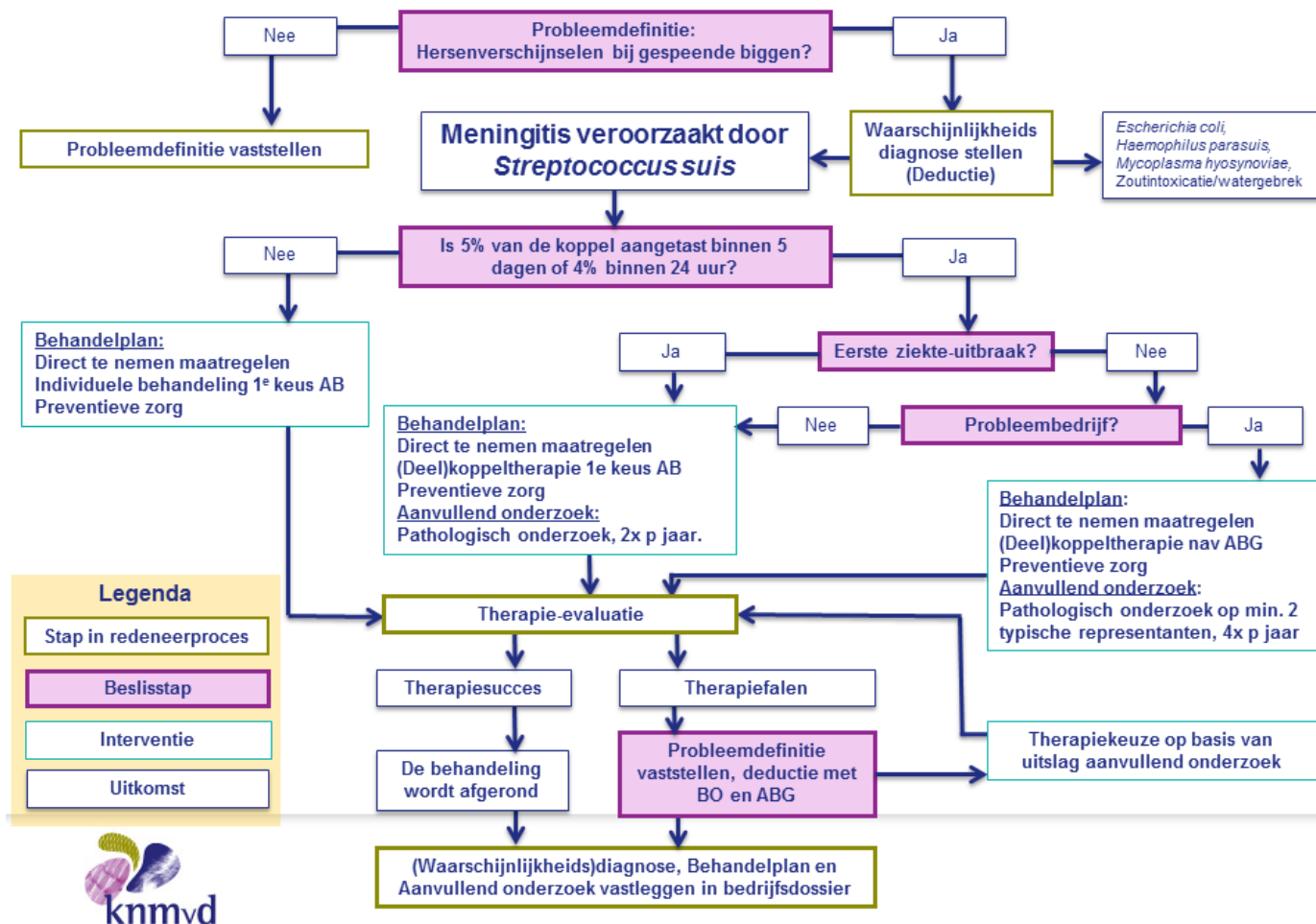
- Leg de aanpak van problemen met *S. suis* vast in het bedrijfsgezondheidsplan. Actualiseer dit jaarlijks en onderteken het als begeleidend dierenarts samen met de varkenshouder.

Prognosestelling

Het vooruitzicht op klinische genezing is sterk afhankelijk van de mate van (onomkeerbare) schade die in de hersenen is opgetreden. De ernst van de schade kan niet worden afgelezen uit de ernst van de klinische verschijnselen. Er mag echter vanuit gegaan worden dat een big met heftige hersenverschijnselen niet meer restloos zal herstellen. Euthanasie is daarom bij deze biggen de meest verantwoorde handelswijze.

Gespeende biggen met minder ernstige verschijnselen kunnen behandeld worden. Er bestaat echter een grote variatie in effectiviteit van een curatieve behandeling. Indien een verslechtering optreedt binnen 8 uur, of wanneer binnen 48 uur geen of onvoldoende herstel optreedt, dan is het advies om de big te euthanaseren.

Flowchart Aanpak gespeende biggen met hersenverschijnselen



Hoofdtypekst

Achtergronden

Begrippen

Aanvullend onderzoek	Vervolgonderzoek om de oorzakelijke ziekteverwekker of onderliggende oorzaak te identificeren.
Bedrijfsbehandelplan	Specifiek bedrijfsdocument van de veehouder met een overzicht van de meest frequent voorkomende ziekten en aandoeningen en de door de veehouder te gebruiken diergeneesmiddelen, waaronder minimaal antimicrobiële middelen.
Bedrijfsdossier	Het geheel van veterinaire relevante gegevens, inclusief voerkwaliteit, herkomst van de dieren, samenstelling van het voer en klimaatgegevens, met als onderdelen het bedrijfsgezondheidsplan, het bedrijfsbehandelplan en de gezondheidshistorie van een bedrijf.
Bedrijfsgezondheidsplan	Specifiek bedrijfsdocument van de veehouder met een analyse van de diergezondheidsstatus, vastgestelde actie- en verbeterpunten en afspraken over aanpassing van bedrijfsvoering, gericht op preventie van ziekte en verminderd gebruik van antimicrobiële middelen.
Begeleidend dierenarts	Dierenarts die op basis van 1-op-1-overeenkomst de veterinaire begeleiding verzorgt van het betreffende varkenshouderijbedrijf.
Contactbiggen	Biggen met mogelijkheid tot 'neus-neuscontact', zoals toomgenoten en hokgenoten.
Deelkoppel	Een te onderscheiden deel van het totale koppel biggen. Hoeft wat betreft huisvesting geen epidemiologische eenheid te vormen. De biggen kunnen bijvoorbeeld verspreid zijn over een aantal afdelingen binnen één stal of een aantal hokken binnen één afdeling.
Deelkoppelbehandeling	De gelijktijdige en uniforme behandeling met een curatieve dosis van een te onderscheiden deel van het totale koppel biggen om zieke biggen te behandelen en uitbreiding van de ziekte te stoppen.
Formularium/formularia Koppelbehandeling	De formularia voor antimicrobiële middelen van de KNMvD. Gelijktijdige en uniforme behandeling met een curatieve dosis van het geheel van een verzameling biggen (koppel), om zieke biggen te behandelen en uitbreiding van de ziekte te stoppen.
Koppel biggen	Geheel van een verzameling biggen die wat betreft huisvesting een epidemiologische eenheid vormen (bijvoorbeeld één bedrijf, één stal of één afdeling).

Probleembedrijf

Bedrijf waar het gebruik van antimicrobiële middelen in verband met klinische problemen bij gespeende biggen door *Streptococcus suis* leidt tot dierdagdoseringen boven de actiewaarden, zoals vastgesteld door de Stichting Autoriteit Diergeneesmiddelen (SDa) en/of het gebruik van tweede keuze middelen.

Inleiding

Direct van invloed op deze richtlijn is het door de Gezondheidsraad in haar rapport geadviseerde verbod op het profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij. Naar aanleiding hiervan zijn de formularia met voorschriften voor keuze van antimicrobiële middelen in juli 2012 aangescherpt. De aanscherping is bedoeld om een verantwoorde en doelmatige keuze van antimicrobiële middelen te bevorderen ([Noot 1: Inleiding](#)). De Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) stelt voorts richtlijnen voor veterinair handelen op. Dit gebeurt in nauwe samenwerking met dierenartsen, wetenschappers en andere experts.

De richtlijn '*Streptococcus suis* bij gespeende biggen' geeft de professionele standaard aan voor alle dierenartsen die bedrijven begeleiden met bedrijfsmatig gehouden varkens, om te komen tot een zorgvuldige, selectieve en verantwoorde toepassing van antibiotica bij klinische problemen ten gevolge van *Streptococcus suis* infecties bij gespeende biggen. De richtlijn 'Toepassen van antimicrobiële middelen' kan als aanvulling worden gebruikt. Deze heeft als doel om de dierenarts die antimicrobiële middelen voorschrijft te ondersteunen bij het maken van onderbouwde behandelkeuzes.

Bovenstaande veranderingen binnen de diergeneeskundige handelingsmogelijkheden brengen een aantal knelpunten aan het licht. Te weten:

- de klinische effectiviteit bij de inzet van eerstekeuze antimicrobiële middelen volgens het formularium varken blijkt onvoldoende te zijn;
- er is sprake van resistentie voor het eerstekeuzemiddel trimethoprim/sulfonamide (in 2012 was volgens de diergezondheidsmonitoring van de Gezondheidsdienst voor Dieren 9% van de isolaten resistent);
- het gebruik van antimicrobiële middelen bij problemen ten gevolge van *S. suis* levert een belangrijke bijdrage aan het overschrijden van de actiewaarde van dierdagdoseringen, zoals de SDa (Autoriteit Diergeneesmiddelen) die heeft vastgesteld;
- er zijn weinig middelen geregistreerd voor de indicatie hersenvliesontsteking ten gevolge van *S. suis*.

De KNMvD heeft de richtlijnwerkgroep '*Streptococcus suis* bij gespeende biggen' gevraagd antwoorden te geven op praktische vragen over de problematiek met *S. suis* en met oplossingen voor knelpunten te komen ([Noot 2: Knelpunten](#)).

Er bestaat geen uniforme remedie tegen ziekte en sterfte door *S. suis* op de Nederlandse varkensbedrijven. Voor het nemen van preventieve maatregelen dient op ieder bedrijf een uitgebreide analyse te worden gedaan. Deze analyse richt zich op:

1. de karakteristieken van de ziekte-veroorzakende stam(men),
2. de overdracht van infectie(s),
3. de (verminderde) afweer van de big.

De analyse biedt de basis om af te wegen welke maatregelen de hoogste kans van slagen hebben. Daarbij is het noodzakelijk rekening te houden met interacties met andere infecties en maatregelen die voorafgaan aan het optreden van ziekte of die de ziekte ernstiger maken (bijvoorbeeld voerovergangen en vaccinaties).

Epidemiologische gegevens

Streptococcus suis is een Gram-positieve, facultatief anaërobe streptokok met een polysaccharide kapsel (Noot 3: [Eigenschappen *Streptococcus suis*](#)). De indeling in serotypes geschiedt op basis van het polysaccharide kapsel. Binnen een serotype kunnen stammen voorkomen die in virulentie verschillen. Daarmee verschillen dus ook de ernst van de klinische verschijnselen en de pathologische laesies die zij veroorzaken. Serotype 1, 2 en 9 komen in Nederland het meeste voor; van deze drie serotypes wordt serotype 9 het vaakst geïsoleerd uit zieke en dode biggen (Noot 4: [Serotypes](#)). *S. suis* is een zoönose; de bacterie kan worden overgedragen van varkens of varkensvlees op mensen en hen ziek maken. Vrijwel uitsluitend serotype 2 is verantwoordelijk voor humane infecties (Noot 5: [Zoönose](#)). Directe transmissie van *S. suis* kan plaatsvinden tijdens de geboorte, in de kraamstal of bij opleg na het spenen. Indirecte transmissie van de bacterie kan plaatsvinden via personen, vliegen en materialen. Transmissie is ook mogelijk via aerosolen (Noot 6: [Transmissie](#)).

Pathofysiologie

Streptococcus suis is een commensaal van de bovenste luchtwegen, de reproductietractus en het maagdarmkanaal. *S. suis* hecht zich vast in de tonsillaire crypten en bovenste luchtwegen en vermeerderd zich. De bacteriën komen in de circulatie, waardoor sepsis ontstaat. Ook kan de *S. suis* - bacterie vanuit het maagdarmkanaal de bloedsomloop bereiken door translocatie over de epitheliale lagen van de darm, met sepsis tot gevolg.

In de pathofysiologie van *S. suis* zijn diverse virulentiefactoren van belang, waaronder het polysaccharide kapsel en suilysine. Er kan een septische shock ontstaan door ongereguleerde afgifte van ontstekingsmediatoren, waardoor plotselinge sterfte kan optreden. *S. suis* kan zich hechten aan endotheelcellen. Het mechanisme hiervan is multifactorieel en nog maar ten dele ontrafeld. Veruit het meeste onderzoek is gedaan naar de adhesie van *S. suis* aan de microvasculaire endotheelcellen van de bloed-hersenbarrière in het kader van de pathogenese van meningitis. Veel bacteriën die in de bloedbaan kunnen voorkomen kunnen volgens de literatuur bijdragen aan het ontstaan van artritis vanuit een osteomyelitis of synovitis. Dit mechanisme wordt veronderstelt ook voor *S. suis* te gelden (Noot 7: [Pathofysiologie](#)).

Natuurlijk beloop

Een infectie van een gezonde big met *Streptococcus suis* hoeft niet tot ziekte te leiden. Kolonisatie (vermeerdering van bacteriën in de big) kan plaatsvinden zonder dat de big ziek wordt. De biggen dragen de bacterie langdurig (meer dan zes maanden) bij zich.

Na een infectie met een virulente stam of bij een verminderde afweer kunnen veel klinische verschijnselen optreden. Die doen zich meestal voor na het optreden van sepsis. De acute verschijnselen bestaan uit hersenverschijnselen en kreupelheid. De acute vorm kan leiden tot sterfte of overgaan in een chronische vorm met blijvende kreupelheid of nerveuze restverschijnselen. Respiratoire verschijnselen zijn secundaire kenmerken van de sepsis (Noot 8: [Pathologische afwijkingen en klinische verschijnselen](#)).

Wet –en regelgeving

De richtlijn past binnen de volgende (wettelijke) kaders (Noot 9: [Wettelijk kader](#)):

- Wet Dieren
 - Varkensbesluit
 - Besluit diergeneesmiddelen
 - Regeling diergeneesmiddelen
 - Besluit diergeneeskundigen (vanaf 1-7-2014 van kracht)
- IKB-regelingen

Richtlijnen voor de diagnostiek

Een ervaren dierenarts of varkenshouder zal de klinische verschijnselen van meningitis of kreupelheid, veroorzaakt door *Streptococcus suis*, meestal herkennen. De richtlijn benadrukt het uitvoeren van goede diagnostiek om:

1. een juiste behandeling van de zieke big te kunnen instellen en gemakkelijke gemaakte foute diagnoses (*Escherichia coli*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyosynoviae*, zoutintoxicatie) zoveel mogelijk te vermijden;
2. effectieve preventieve maatregelen te kunnen nemen.

Data-inspectie

Voor een goede diagnostiek is het van belang dat de dierenarts een duidelijk beeld krijgt van en inzicht heeft in het varkenshouderijbedrijf en de bedrijfsvoering. Daarvoor moet de dierenarts de beschikking hebben over de volgende data:

- gegevens uit het zeugenmanagementsysteem, vooral over de lengte van de zoogperiode en het percentage en de reden van de uitval van zuigende en gespeende biggen (zoals geregistreerd door de varkenshouder),
- bedrijfshistorie (bedrijfsbezoekverslagen),
- overzicht van dierdagdoseringen,
- het bedrijfsbehandelplan,
- het bedrijfsgezondheidsplan,
- afdelingskaarten met registratie van de uitgevoerde behandelingen,
- laboratoriumuitslagen (pathologisch onderzoek, bloedonderzoek, et cetera), met name van bacteriologisch onderzoek, inclusief gevoeligheidsbepaling van gekweekte bacteriële agentia, waaronder *Streptococcus suis*, en stammen die gebruikt worden voor de aanmaak van een autovaccin,
- adviesrapportage over klimaat en huisvesting,
- uitslagen van wateronderzoek,
- voerschema en voersamenstelling.

Anamnese

Bij de anamnese vraagt de dierenarts naar het specifieke probleem, naar algemene informatie over het functioneren van het dier, de leefomstandigheden en de voorgeschiedenis ([Noot 10: Anamnese](#)). Voor het stellen van de *Streptococcus suis*-gerelateerde waarschijnlijkheidsdiagnose is het nodig bijzondere aandacht te besteden aan:

- de typische klinische verschijnselen, inclusief de duur, het verloop en de verspreiding door het koppel,
- ingestelde (koppel)behandelingen en het effect van de ingestelde behandeling.

Voor het nemen van preventieve maatregelen is het verder belangrijk informatie te verzamelen over uitgevoerde zoötechnische maatregelen (management en voer) en het effect daarvan ([Noot 11: Checklist managementmaatregelen](#)).

Bedrijfs- en koppelininspectie

De algemene indruk van het bedrijf en de koppels (tomen) is van belang om een waarschijnlijkheidsdiagnose te kunnen stellen en een prognose te kunnen geven, en ook voor het inwegen van risicofactoren in verband met preventieve maatregelen. De aanwezigheid van één of meerdere risicofactor(en) kan de ernst van de klinische verschijnselen bij individuele dieren verklaren.

Naast de algemene aanpak zijn de volgende punten van extra belang bij problemen ten gevolge van *Streptococcus suis*. Zie voor een uitgebreide checklist van de omgevingsfactoren ([Noot 11: Checklist managementmaatregelen](#)).

- Bedrijfsinspectie
 - Kraamafdeling
 - Biggennest (voldoende ruimte bij >30°C)
 - Melkgift van de zeugen (buikvulling van de biggen)
 - Lengte van de zoogperiode
 - Bijvoeding van de biggen (soort voer en manier van aanbieden)
 - Overlegbeleid (in verband met stress, maternale immuniteit en overdracht van (pathogene) kiemen)
 - Hygiëne bij behandelingen (in verband met de overdracht van pathogene kiemen)
 - Leeftijdsscheiding (tussen afdelingen, hokken en via looproutes)
 - Vaccinaties (pathogeen en tijdstip vaccinatie)
 - Gespeende biggenafdeling
 - Inrichting van de hokken: Mogelijkheid tot natuurlijk gedrag met minimale concurrentie om voer, water, ligplaatsen en mestruimte. Mogelijkheden voor exploratief gedrag door aanwezigheid van functiegebieden.
 - Bezettingsgraad, in samenhang met de inrichting van de hokken
 - Voergift (soort voer, manier en moment van aanbieden)
 - Watervoorziening (kwaliteit en manier van aanbieden)
 - Het speenproces
 - Transport en mengen van tomen (in verband met stress en overdracht van pathogene kiemen)
 - Juiste opvangtemperatuur, droog hok, et cetera
 - Aanwezigheid van voer (soort) en drinkwater en de manier van aanbieden.
- Koppelininspectie

Koppelininspectie maakt het mogelijk een inschatting te maken van de ernst en de omvang van het probleem en de noodzaak tot ingrijpen. Tijdens de koppelininspectie van de gespeende

biggen let de dierenarts, behalve dat hij een algemene indruk heeft gekregen, op specifieke verschijnselen van *S. suis*:

- bewustzijnsdaling: biggen komen niet graag overeind, stupor en afzondering;
- zijligging, fietsgedrag, ‘kop strak in de nek gehouden’, nystagmus;
- gezwollen gewrichten (rood, warm en pijnlijk); dit geldt ook voor de zuigende biggen.

NB: *S. suis* is zelden de primaire oorzaak van respiratoire verschijnselen in een koppel.

Lichamelijk onderzoek

Het algemeen klinisch onderzoek heeft een tweeledig doel: het diagnosticeren van het oorzakelijke agens en het vaststellen van de ernst van de aandoening in verband met de prognosestelling. Het is nodig een algemeen klinisch onderzoek te doen bij typische representanten ([Noot 12: Algemeen klinisch onderzoek](#)), met speciale aandacht voor het betreffende orgaansysteem, zoals het zenuwstelsel ([Noot 13: Onderzoek zenuwstelsel](#)) of het bewegingsapparaat.

Bij de keuze van de big met nerveuze verschijnselen ten behoeve van nadere diagnostiek ter bevestiging van de waarschijnlijkheidsdiagnose ‘meningitis ten gevolge van *Streptococcus suis*’ is het belangrijk te letten op de aanwezigheid van koorts ($>40,5^{\circ}\text{C}$). Bij selectie van biggen met gezwollen gewrichten voor nadere diagnostiek is de aanwezigheid van koorts minder belangrijk.

Bij differentiaaldiagnostisch onderzoek bij hersenverschijnselen dient de dierenarts rekening te houden met een aantal andere aandoeningen. De meest voorkomende uit te sluiten oorzaken zijn:

- *Escherichia coli* (oedeemziekte of slingerziekte). Zichtbare verschillen zijn dat de big een meer slingerende gang heeft en de kop minder strak in de nek houdt.
- *Haemophilus parasuis*. Het klinisch beeld in de acute fase is niet te onderscheiden van *S. suis*. Chronische infectie geeft meer het beeld van algehele uitputting en slechte groei (‘slijter’).
- Zoutintoxicatie, bijvoorbeeld als gevolg van watertekort.

Aanvullend onderzoek

Een voorlopige diagnose van een *Streptococcus suis*-infectie in zieke biggen is in het algemeen gebaseerd op klinische symptomen, de leeftijd van de big en macroscopische afwijkingen in de organen. Bevestiging van de diagnose is te bereiken door de *S. suis*-bacterie te kweken uit een afwijkend orgaan en microscopische afwijkingen in hetzelfde orgaan. Een serologische typering is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek. ([Noot 14: Diagnostiek](#)). Het advies is om op bedrijven met *S. suis*-klachten minstens tweemaal per jaar pathologisch onderzoek te laten uitvoeren op minimaal twee typische representanten, inclusief bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidsbepaling. Bovendien wordt bij het gebruik van autovaccins serotypering aangeraden ([Noot 4: Serotypes](#), [Noot 15: Serotypes vaccin](#)). Het advies is om op probleembedrijven viermaal per jaar dit aanvullend onderzoek uit te voeren.

Evaluatie van de gegevens

De resultaten van de inspectie van de data, de bedrijfsgeschiedenis, de bedrijfsvoering, de zoötechniek en het koppel en het klinisch en aanvullend onderzoek van individuele biggen dienen in een verslag te komen (zie richtlijn Verslaglegging). Dit verslag moet ook de onderbouwing van de

redenering naar de waarschijnlijkheidsdiagnose bevatten. De (waarschijnlijkheids-)diagnose is de basis voor een plan van aanpak. Dit plan kan bestaan uit een:

1. behandelplan, met maatregelen om de schade te beperken, een behandeling en gerichte preventieve maatregelen, of (deels) uit een
2. nader diagnostisch plan, met eventueel aanvullend onderzoek naar de kiem en het belang van risicofactoren bij het ontstaan van ziekte.

In het laatste geval gaat in afwachting van de uitslag van het aanvullend onderzoek een behandeling van start op basis van de klinische symptomen.

Richtlijnen voor het beleid

Voorlichting

Wettelijke maatregelen, kennis en inzichten op het terrein van diergezondheid veranderen in snel tempo. Voor alle betrokkenen in de sector is het van belang te weten welke maatregelen voor diergezondheid zinvol en verantwoord genomen kunnen worden of reeds genomen zijn. Dit geldt met name dierenartsen en voor de andere erfbetreders die direct betrokken zijn bij de advisering en bedrijfsvoering op het varkensbedrijf. Dierenartsen kunnen bij informatievervalschafting een sleutelrol spelen. Zij zijn verantwoordelijk voor een juiste kennisoverdracht en verplicht de eigen kennis op veterinaire technisch en wettelijk gebied door permanente educatie te verdiepen. Zo kunnen zij de varkenshouders en adviseurs op de hoogte brengen van wijzigingen in de diergezondheid op het bedrijf, maar ook van beschikbare kennis over diergezondheid in het algemeen. Het is sterk aan te bevelen dat de varkenshouder, de dierenarts en andere erfbetreders regelmatig met elkaar in overleg treden.

Behandelplan

Het behandelplan valt uiteen in drie delen:

1. Direct te nemen maatregelen
 - Stabilisatie van zieke biggen
 - Voorkomen verspreiding van *S. suis*
 - Verpleging van zieke biggen
2. Curatieve therapie
 - Genezen van zieke biggen
3. Preventieve zorg
 - Voorkomen ziekte door *S. suis* in de toekomst
 - A. Voorkomen van infectie
 - B. Voorkomen verminderde afweer
 - C. Vaccinatie
 - D. Autovaccinatie

1. Direct te nemen maatregelen

Het toedienen van water is belangrijk. De biggen met meningitis drogen door de koorts snel uit en sterven vaak aan de gevolgen van dehydratie omdat de hersenverschijnselen drinken onmogelijk maken. De verschijnselen van dehydratie zijn klinisch nauwelijks te onderscheiden van die van een

meningitis. De biggen moeten tweemaal per dag water krijgen totdat ze zelf in staat zijn om te drinken.

Interne biosecurity is van groot belang om spreiding van *S. suis* van zieke naar gevoelige biggen te voorkomen. Zieke biggen scheiden grote hoeveelheden *S. suis* uit en het verslepen van kiemen is daarom vrijwel niet te voorkomen. Pas de werkroute zodanig aan dat na het behandelen van zieke gespeende biggen geen gevoelige biggen worden bezocht. Draag wegwerp-handschoenen bij minstens alle dier-gerelateerde handelingen. Gebruik een schone spuit en schone naalden. Zieke varkens moeten niet alleen uit welzijnsoverwegingen geïsoleerd worden, maar ook om overdracht van *S. suis* naar niet-contactbiggen te voorkomen. De isolatievoorziening moet bij voorkeur binnen de afdeling of weekgroep liggen.

Curatieve therapie

Behandeling van gespeende biggen met *S. suis* mag starten op basis van de waarschijnlijkheidsdiagnose die wordt gesteld op basis van een bedrijfsbezoek en de bedrijfshistorie. Lees voor de afweging tussen het instellen van een behandeling of het toepassen van euthanasie de prognosestelling.

Voor het voorschrijven van een parenterale behandeling wordt verwezen naar het [formularium varken](#). Er zijn geen eerstekeuze antimicrobiële middelen voor parenterale toediening voorhanden met een passende indicatie (meningitis) en registratie. Ook bij de orale middelen zijn er knelpunten op het gebied van geregistreerde indicatie. Op basis van de UDD-maatregel mogen er voor *S. suis* alleen tweedekeuzemiddelen op het bedrijf aanwezig zijn wanneer aan strikte voorwaarden is voldaan. ([Noot 18: Voorschrijven van antimicrobiële middelen](#)).

Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden in een vroeg stadium van de infectie is sterk aan te bevelen. ([Noot 19 Corticosteroïden](#))

Het is bij de problematiek rondom *S. suis* niet eenvoudig om een moment aan te geven waarop de dierenarts kan besluiten over te gaan van individuele naar (deel)koppelbehandeling. De algemene aanbeveling is om terughoudend om te gaan met het voorschrijven van een koppelbehandeling; de nadruk moet liggen op preventie.

In de literatuur is geen specifieke informatie beschikbaar over de afkapwaarde voor het voorschrijven van een (deel)koppelbehandeling. De richtlijnwerkgroep stelt voor de volgende criteria te hanteren:

- 5% van de gespeende biggen ziek in vijf dagen,
- 4% van de gespeende biggen ziek binnen 24 uur.

Op varkensbedrijven zijn de problemen als gevolg van *S. suis* zeer divers van aard. Ze kunnen variëren van enkele 'fietsende' biggen tot hevige uitbraken met enkele tientallen sterfgevallen binnen 24 uur wanneer er niet meteen wordt ingegrepen met een (deel)koppelbehandeling. Er zullen zich in de praktijk gevallen voordoen waarbij de begeleidend dierenarts van bovenstaande aanbeveling moet afwijken om onnodig dierenleed en sterfte te voorkomen. De begeleidend dierenarts moet dit kunnen onderbouwen en schriftelijk vastleggen.

Hierbij zal een weging moeten plaatsvinden op basis van de volgende factoren:

- klinische noodzaak,
- bedrijfshistorie,
- co-infecties
- risico van verspreiding: contactstructuren/contactdieren: bij kleine groepen of tomen is spreiding van infectie eenvoudiger te voorkomen dan bij grote groepen.

Preventieve zorg

De preventieve zorg in deze richtlijn bestaat uit managementmaatregelen die in algemene zin leiden tot een verminderd infectierisico en een verbetering van de algemene afweer. Zij zijn niet specifiek voor *Streptococcus suis*. Ten aanzien van (auto)-vaccinatie is de richtlijn werkgroep terughoudend.

Voor het inzichtelijk maken van de risicofactoren op bedrijfsniveau is de checklist *Bestrijding S. suis door managementmaatregelen* te gebruiken ([Noot 11: Checklist managementmaatregelen](#))

A. Risicofactoren voor het optreden van ziekte van een infectie met *Streptococcus suis*.

- Externe biosecurity
- Interne biosecurity
 - Opleg en opvang van gespeende biggen (in verband met mengen van infectieuze en gevoelige dieren)
 - Klimaat (in verband met verspreiding van kiemen door de lucht)
 - Voer- en drinkwatervoorziening (in verband met hygiëne)
 - Overdracht via mensen en materialen naar gevoelige dieren
 - Hygiëne bij biggenbehandelingen
 - Reinigen en ontsmetten

B. Risicofactoren voor het optreden van ziekte na infectie met *Streptococcus suis* (verminderde afweer)

- Goed management in de kraamstal
 - Biest- en melkopname door de biggen
 - Gebruik, inrichting en klimaat van het biggennest
 - Behandelingen vinden zorgvuldig en op de juiste leeftijden plaats
 - De biggen worden bij voorkeur niet voor de 25^e dag gespeend
- Goede opleg en opvang van gespeende biggen (gevolgen van het speenproces op de afweer van de big)
- Klimaat
- Voer- en drinkwatervoorziening ([Noot 16: Voeding, darmgezondheid en Streptococcus suis](#)).
- Co-infecties

Het is belangrijk bij de aanpak van *S. suis* problemen ook naar andere infecties te kijken en deze met zoötechnische maatregelen of een mogelijke vaccinatie aan te pakken. Met name PRRSV (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus) en *Bordetella bronchiseptica* verdienen hierbij de aandacht, maar ook andere infecties kunnen een rol spelen. Nederland is officieel vrij van de ziekte van Aujeszky en daarom is deze infectie als co-infectie op dit moment niet van belang ([Noot 17: Co-infecties](#)).

C. Vaccinatie

In Nederland is geen geregistreerd vaccin tegen *S. suis* beschikbaar. Uit experimenten in biggen blijkt dat een vaccin op basis van afgedode *S. suis* serotype 2-bacteriën (een bacterin-vaccin) goed beschermt tegen ziekte en sterfte. De resultaten van experimenten in biggen met een bacterin-vaccin op basis van *S. suis* serotype 9 zijn minder eenduidig en variëren van géén tot gedeeltelijke bescherming. Een beperkende factor van een vaccin op basis van afgedode bacteriën is dat het bescherming kan bieden tegen een infectie met een stam van hetzelfde (homologe) serotype, maar niet tegen een infectie met een ander (heteroloog) serotype.

Er bestaat dus wel wetenschappelijke onderbouwing voor gebruik van een serotype 2 bacterin-vaccin en niet tot amper voor gebruik van een bacterin-vaccin voor een ander serotype ([Noot 15: Serotypes vaccin](#)).

D. Autovaccinatie

Bij gebrek aan een geregistreerd vaccin voor de preventie van ziekte door *S. suis* maakt men nogal eens gebruik van autovaccins. Zo'n vaccin wordt gemaakt van de *S. suis*-bacterie die afkomstig is van een varken dat ziek is door een *S. suis*-infectie. Het vaccin wordt gebruikt op hetzelfde bedrijf waarvan de bacterie afkomstig is. Een veel gebruikte werkwijze bij autovaccins is dat zeugen hiermee worden gevaccineerd, die vervolgens de beschermende antistoffen via de biest aan de biggen doorgeven. Soms worden de biggen in het kraamhok ook nog eens gevaccineerd, om er zo voor te zorgen dat ze zelf ook weerstand opbouwen tegen de ziekteverwekker.

Er zijn beperkt wetenschappelijke gegevens beschikbaar over de beheersing van *S. suis* infecties in biggen door vaccinatie van zeugen. Er zijn resultaten beschreven van een enkel experiment met serotype 2. De conclusie hieruit is dat biggen een passieve maternale immuniteit kunnen verkrijgen tegen *S. suis* serotype 2 na bacterin-vaccinatie van de zeugen ([Noot 20: Bescherming van de biggen](#)).

Op Nederlandse varkensbedrijven zijn goede (niet-gepubliceerde en wetenschappelijk onderbouwde) ervaringen met autovaccins tegen *S. suis* opgedaan. Een uitzondering daarop is een autovaccin gemaakt van *S. suis* serotype 9; de ervaringen hiermee zijn wisselend.

Een complicerende factor voor het gebruik van autovaccins is dat op bedrijven ziekte door infecties met meerdere serotypes van *S. suis* en subtypes daarvan voorkomen. Het is daarom niet uit te sluiten dat bij succesvolle bestrijding van het ene serotype succesvol een ander serotype zorgt voor ziekte en sterfte. Nederlandse dierenartsen en varkenshouders hebben ook de ervaring dat een autovaccin aanvankelijk kan zorgen voor een verbetering van de gezondheid van de biggen, maar dat na verloop van tijd opnieuw gezondheidsproblemen optreden. Vaak wordt dan een ander serotype uit de zieke big geïsoleerd dan het serotype van de stam waarvan het autovaccin is gemaakt (niet-gepubliceerde waarnemingen).

Het is in Nederland toegestaan autovaccins te produceren en toe te dienen wanneer geen geregistreerd vaccin beschikbaar is. In de Regeling Diergeneesmiddelen staan de condities waaronder autovaccins gebruikt mogen worden ([Noot 21 Wet- en regelgeving autovaccins](#)).

Uit een recent onderzoek naar het gebruik van autovaccins, uitgevoerd onder Nederlandse dierenartsenpraktijken, blijkt dat deze vaccins op grote schaal worden toegepast in Nederland. Alle geënquêteerde dierenartsenpraktijken (n=11) maakten gebruik van *S. suis* autovaccins ([Noot 22 Ervaring gebruik autovaccins](#)).

Controles en follow-up

De dierenarts dient (koppel)behandelingen te evalueren, tenminste tijdens de verplichte vierwekelijkse bedrijfsbezoeken. ([Noot 23 Therapie-evaluatie](#)) Voor de evaluatie van de ingezette behandeling wordt ook verwezen naar de richtlijn 'Toepassing van antimicrobiële middelen'. Bij gebruik van autovaccins is nazorg van groot belang. Meerdere *Streptococcus suis* serotypes kunnen problemen veroorzaken op een bedrijf. Bij het starten van een autovaccinatie is onbekend of alle serotypes die ziekte kunnen veroorzaken in het vaccin vertegenwoordigd zijn. Bij uitbraken of doorbraken, ook na langere tijd, kan een ander serotype de infectie veroorzaken. Een regelmatige monitoring via pathologisch onderzoek op meerdere biggen in combinatie met bacteriologisch onderzoek gevolgd door serotypering van *S. suis* kan hierover duidelijkheid geven. Op deze manier is het mogelijk proactief te zoeken naar eventuele andere serotypes die problemen geven en tegelijkertijd de effectiviteit van het gebruikte autovaccin te evalueren. Verdere evaluatie van autovaccinatie dient te gebeuren aan de hand van de technische kengetallen, zoals uitval en medicijngebruik. Factoren die van invloed kunnen zijn op het effect van zeugenvaccinatie bij de biggen, zijn, onder andere, infecties rond het vaccinatietijdstip met een immunosuppressieve werking, en omstandigheden die de melk- en biestvoorziening in gevaar brengen. Informatie hierover dient betrokken te worden bij de evaluatie.

Leg de aanpak van problemen met *S. suis* vast in het bedrijfsgezondheidsplan. Actualiseer dit jaarlijks en onderteken het als begeleidend dierenarts samen met de varkenshouder.

Prognosestelling

Het vooruitzicht op klinische genezing is sterk afhankelijk van de mate van (onomkeerbare) schade die in de hersenen is opgetreden. De ernst van de schade kan niet worden afgelezen uit de ernst van de klinische verschijnselen.

De werkgroep en de geconsulteerde experts zijn van mening dat er van uit moet worden gegaan dat een big met heftige hersenverschijnselen (c.q. fietsbewegingen) niet meer restloos zal herstellen. Euthanasie is daarom volgens de werkgroep de meest verantwoorde handelswijze.

Gespeende biggen met minder ernstige verschijnselen kunnen behandeld worden. Er bestaat echter een grote variatie in effectiviteit van een curatieve behandeling. Ook hier speelt de ernst van de schade in de hersenen een grote rol, maar ook het juist toedienen van water en medicatie. Vandaar dat een goede eerste respons wordt geadviseerd. Indien na deze eerste respons toch een verslechtering optreedt binnen 8 uur, of binnen 48 uur geen of onvoldoende herstel optreedt, luidt het advies van de werkgroep, ondersteund door de expert opinions, om de big te euthanaseren.

Totstandkoming

Richtlijncommissie

- Drs. J.D. Boer
Dierenartsenpraktijk Veenendaal
- Drs. J. Brand
Diergezondheidscentrum Boven-Veluwe
- Drs. M. Hagenaar
Dierenartsenpraktijk Ysselsteyn
- Mw. Drs. I.M. Hens
Dierenartsenpraktijk Sneek
- Drs. R.M.W. Rietema
Pluimveepraktijk Noord en Oost
- Drs. D.C. Speksnijder
Dierenartsenpraktijk Tweestromenland
Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Departement Infectieziekten en Immunologie, afdeling Klinische Infectiologie
- Drs. Ing. J.P. Uiterwaal
Slingeland Dierenartsen
- Drs. C. Veldman
Dierenartsenpraktijk Horst

Werkgroep richtlijn *Streptococcus suis* bij gespeende biggen

- Drs. R.P. Aerts
Praktiserend varkensdierenarts bij Dierenartsenpraktijk Lintjeshof
- Drs. G.C. Charpentier
Praktiserend varkensdierenarts bij Varkens GezondheidsTeam Zuid
- Mw. Drs. M.G. Schuttert (Voorzitter van de werkgroep)
Praktiserend varkensdierenarts bij De Varkenspraktijk, locatie Someren
- Dr. B. Swildens
Dierenarts – onderzoeker bij de Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde,
Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren
Proefschrift: Detection and transmission of extracellular factor producing *Streptococcus suis* serotype 2 strains in pigs.
- Dr. H.J. Wisselink
Wetenschappelijk onderzoeker bij het Centraal Veterinair Instituut, onderdeel van Wageningen UR in Lelystad
Proefschrift: *Streptococcus suis* infections in pigs: Use of virulence-associated markers in diagnostics and vaccines.

Alle werkgroepleden hebben de verklaring belangenverstremgeling ingevuld en getekend. Bovendien zijn deze documenten in de werkgroep besproken. Op basis van de gegevens zijn geen belemmeringen voor deelname aan deze richtlijnwerkgroep geconstateerd.

Alle werkgroepleden hebben onvoorwaardelijk inspraak gehad bij de behandeling en besluitvorming van de verschillende richtlijnonderdelen.

Alle werkgroepleden verklaren dat zij de richtlijn autonoom hebben opgesteld en dat zij bij het maken van de inhoudelijke beleidskeuzes op geen enkele wijze beïnvloed zijn door de opdrachtgever (KNMvD) en de externe financierende partij (het ministerie van Economische Zaken).

Betrokken beleidsmedewerker KNMvD (procedurele ondersteuning)

- Dr. T. Boerboom (bijgedragen tot 1 juli 2013)
- Mw. drs. M. Schlepers, MSc (bijgedragen tot 1 oktober 2013)
- Mw. drs. J. Velthuis (bijgedragen tot 1 augustus 2013)
- Drs. J. van Herten, MA
- Mw. drs. ing. P. Sauter
- Mw. drs. L.E. van Gaalen
- Mw. drs. J. Gelauf

Input feedback

Het concept I van de richtlijn is voor feedback voorgelegd aan 25 practici, die at random geselecteerd zijn uit het ledenbestand van de vakgroep Gezondheidszorg Varken van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde.

De richtlijn is verder voorgelegd aan de volgende stakeholders:

- Formulariumcommissie varken
- Richtlijncommissie GGL (Groep Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren)
- FIDIN
- Experts
 - Prof. Dr. Dominiek Maes, Hoogleraar aan de Universiteit Gent, Faculteit Diergeneeskunde, Departement Verloskunde, voortplanting en bedrijfsdiergeneeskunde.
 - Drs. Niels Dekker, dierenarts-onderzoeker aan de Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Departement Infectieziekten en Immunologie en Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren.
 - Mw. Ir. Carola van der Peet-Schwing, Senior onderzoeker Wageningen Livestock Research, onderdeel van Wageningen UR. Expertise op gebied van varkensvoeding in relatie tot varkensgezondheid.
 - Mw. Dr. Hilde Smith, Wetenschappelijk onderzoeker bij Centraal Veterinair Instituut, onderdeel van Wageningen UR. Expertise op gebied van moleculaire biologie en veterinaire wetenschappen.
 - Dr. Leo van Leengoed, Universitair hoofddocent bij de Universiteit Utrecht, Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren. Expertise op gebied van Epidemiologie, Infectieziekten en Gezondheidszorg.
 - Drs. Rudolf Raymakers, zeer ervaren dierenarts varkensgezondheidszorg, lid van praktische werkgroepen op gebied van *S. suis* en antibioticumreductie.
- Sectoren
 - Voerleveranciers

- College van Belanghebbenden Geborgde Varkensdierenarts, waarin namens varkenshouders NVV en LTO vertegenwoordiging aanwezig is.
- Fokkerij vereniging

Concept I van de Richtlijn werd middels een online enquête geëvalueerd. Vijftien practici vulden de enquête in en alle vijftien ondertekenden de enquête met hun naam. Elf belanghebbenden vulden de enquête in en negen ondertekenden de enquête.

Concept I van de richtlijn werd in het algemeen door de respondenten positief beoordeeld. Een meerderheid van zowel de practici als de stakeholders waren van mening:

- Het doel van de richtlijn is duidelijk
- De inhoud van deze richtlijn is begrijpelijk
- De aanbevelingen in de richtlijn zijn specifiek en ondubbelzinnig
- De mogelijke organisatorische en/of praktische belemmeringen bij het toepassen van de aanbevelingen worden voldoende behandeld
- De richtlijn sluit aan bij de diergeneeskundige praktijk
- De aanbevelingen in de richtlijn zijn goed toepasbaar in de praktijk

Totaal werden door de respondenten ongeveer 300 suggesties voor verbetering gedaan, één respondent maakte 67 opmerkingen. De opmerkingen betroffen diverse onderdelen van de aanbevelingen, hoofdtekst en noten. Het betrof vooral suggesties voor uitbreiding van de richtlijn en om wijzigingen van en aanvullingen op de richtlijn.

Al de suggesties van de respondenten zijn verzameld en geclusterd per onderwerp. Vervolgens werden ze verdeeld onder de leden van de werkgroep om individueel te wegen en te verwerken. Tijdens een plenaire bijeenkomst van de werkgroep werd de feedback en de voorstellen van de werkgroepleden voor verwerking besproken. Met name werd daarbij - naar aanleiding van de resultaten van de enquête - aandacht geschonken aan de duidelijkheid en volledigheid van de richtlijn.

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met een financiering vanuit het ministerie van Economische Zaken. De opvattingen of belangen van de financierende instantie hebben de uiteindelijke aanbevelingen of inhoud van de richtlijn niet beïnvloed.

Start werkgroep	20 september 2012
Oplevering concept I	3 mei 2013
Oplevering concept II	2 juli 2013
Goedkeuring autorisatiecommissie concept II	27 januari 2014

Zoekstrategie

De benodigde literatuur is gezocht met behulp van medline via Pubmed in de periode van 20 september 2012 tot 2 juli 2013. Verschillende zoektermen zijn hiervoor gebruikt enkel of in combinatie met anderen:

- Pig
- *Streptococcus suis*
- Serotype
- Virulence
- Virulence markers
- Genotypes
- Pathogenesis
- Epidemiology
- Vaccine
- Autovaccine
- Immunity
- Meningitis
- Septicemia
- Arthritis
- Polyserositis
- Endocarditis
- Pneumonia
- Transmission
- Zoonotic disease
- Occupational health
- Mortality
- Diagnosis
- Treatment
- Antimicrobial resistance
- Microbiota
- Feed composition
- Gastrointestinal Tract
- Growth
- Management practices
- Host pathogen interaction
- Coinfection
- Gut health

Bij selecteren van relevante literatuur werd gebruik gemaakt van kennis van de *S. suis* experts in de werkgroep (“expert opinions”)

Geldigheidsduur van deze richtlijn

Deze richtlijn zal net als andere KNMvD-Richtlijnen regelmatig geactualiseerd worden. De knelpunten bij de implementatie in de praktijk zullen nieuwe informatie opleveren. Daarnaast is de organisatie van de dierenartsenpraktijk en van de diergezondheidszorg als geheel voortdurend in beweging. Tenslotte kunnen inzichten in de automatisering snel veranderen. Hierdoor zal het noodzakelijk zijn deze richtlijn binnen enkele jaren door te lichten en eventueel bij te stellen.

Feedback

Voor feedback of vragen betreffende KNMvD richtlijnen in het algemeen kunt u zich wenden tot richtlijnen@knmvd.nl.

Noten

Noot 1: Inleiding

Resistentie tegen antimicrobiële middelen in de humane geneeskunde neemt toe. Voor de toenemende incidentie van MRSA (methicilline-resistente *Staphylococcus aureus*) en bacteriën die ESBL (extended-spectrum bèta-lactamase) produceren, wordt een mogelijk oorzakelijk verband gelegd met het gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij. Het gaat daarbij niet alleen om landbouwhuisdieren, maar ook om gezelschapsdieren en paarden. Moderne middelen die zowel humaan als veterinair worden toegepast, zoals derde- en vierdegeneratie cefalosporinen en fluoroquinolonen, colistine, worden humaan steeds belangrijker als 'last resort'-behandeling [Gezondheidsraad 2011]. Zowel binnen als buiten Nederland krijgt deze problematiek veel (politieke) aandacht. Een aantal maatregelen is nodig om enerzijds het veterinair voorschrijven van antimicrobiële middelen terug te dringen, en anderzijds dringend gewenste of noodzakelijke toepassing van antimicrobiële middelen te verantwoorden. Om deze redenen is de afgelopen jaren ingezet op het transparant maken van de stromen antimicrobiële middelen binnen de diergeneeskundige zorg. Daarnaast zijn de formularia met daarin voorschriften voor keuze van antimicrobiële middelen aangescherpt met als doel een verantwoorde en doelmatige keuze te bevorderen [Gezondheidsraad 2011]. De adviezen van de Gezondheidsraad, zoals verwoord in zijn rapport uit 2011, waren hierbij leidend. Het terughoudend en juist voorschrijven van antimicrobiële middelen bij specifieke ziektebeelden wordt vastgelegd in richtlijnen, opgesteld door de beroepsgroep zelf.

Streptococcus suis is gevoelig voor diverse antimicrobiële middelen [Gottschalk 2012], maar door endemische aanwezigheid op zeugenbedrijven tevens verantwoordelijk voor grootschalig gebruik hiervan [van der Peet-Schwering, Binnendijk et al. 2008]. De verschillen in gebruik van antimicrobiële middelen tussen individuele bedrijven zijn groot. Inmiddels bestaat in Nederland resistentie tegen tetracycline (48%), trimethoprim/sulfonamide (8%) en erythromycine (35%). Daarnaast is *S. suis* in hoge mate resistent tegen lincomycine en macroliden [Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid 2012]. De bacterie is wel gevoelig voor penicillinen [Hendriksen, Mevius et al. 2008].

Volgens Brits onderzoek naar de socio-economische onderbouwing van bestrijdingsprogramma's ervaren dierenartsen *S. suis* als een aandoening met een grote impact op het welzijn van de dieren. In Groot-Brittannië staat *S. suis* daarmee op de tweede plaats op de prioriteitenlijst voor financiering van de overheid, na respiratoire aandoeningen bij vleesvarkens [Bennett & Ijpelaar 2003].

Noot 2: Knelpunten

De richtlijnwerkgroep *Streptococcus suis* bij gespeende biggen heeft de volgende achterliggende vragen voorgelegd gekregen.

- Hoe is ziekte en sterfte als gevolg van *Streptococcus suis* te voorkomen?
 - Managementmaatregelen?
 - Toepassing van een autovaccin? Hoe en onder welke voorwaarden?
 - Aanpak van pathogenen die de gevoeligheid van varkens voor een *S. suis* infectie verhogen?
 - Wat te doen wanneer ziekte en sterfte van biggen door een infectie met *S. suis* plaatsvindt?

- Op welke wijze moeten zieke biggen en eventueel koppelgenoten worden behandeld en verpleegd en wanneer moet worden besloten tot euthanasie?
- Welke aanvullende diagnostiek moet worden uitgevoerd bij een *S. suis*-probleem? Hoe vaak moet dit gebeuren (langdurig besmette bedrijven)?
- Therapiekeuze
 - Hoe groot is het risico op selectie van resistentie tegen trimethoprim-sulfonamidecombinaties en welke gevolgen heeft dat voor de therapiekeuze?
 - Onder welke omstandigheden (in epidemiologische termen van incidentie van ziekte en uitval) is koppeltherapie gewenst? Welke biggen moeten worden behandeld? En wanneer dient de koppelkuur herhaald te worden?
 - Op basis van welke gegevens, zoals uitval en incidentie van nieuwe gevallen ondanks (koppel)therapie, kan in plaats van een eerstekeuzemiddel een tweedekeuzemiddel worden ingezet?

Noot 3: Eigenschappen *Streptococcus suis*

Streptococcus suis is een bacterie met de volgende eigenschappen:

- Gram-positief
Bacteriën waarvan de celwand voornamelijk bestaat uit peptidoglycanen en teichoic zuur. In tegenstelling tot Gram-positieve bacteriën die slechts één celmembraan bevatten, hebben Gram-negatieve bacteriën een binnen- en een buitenmembraan met daartussen een periplasmatische ruimte.
- Facultatief anaëroob
Facultatief anaërobe bacteriën kunnen groeien onder zowel aërobe als anaërobe condities, dus in aanwezigheid en in afwezigheid van zuurstof [Quinn, Markey et al. 2011].
- Hemolyse
S. suis is alfa-hemolytisch op bloedagar-platen. Alfa-hemolyse is een partiële of incomplete hemolyse, die eruit ziet als een groenige, vage zone rondom de bacteriekolonies [Quinn, Markey et al. 2011].

Noot 4: Serotypes

Van *Streptococcus suis* zijn 33 verschillende serotypes beschreven. Niet al deze serotypes zijn even belangrijk. Wereldwijd wordt serotype 2 het vaakst geïsoleerd uit zieke varkens, maar de serotypes 1, 7, 9 en 14 worden ook vaak aangetroffen [Staats, Feder et al. 1997]. Er zijn regionale verschillen in het voorkomen van serotypes. Uit een studie van *S. suis*-stammen uit zeven Europese landen in 1999 bleek dat serotype 2 het meest frequent voorkwam in Frankrijk, Italië en Spanje. Daarentegen kwam serotype 9 in Nederland, België en Duitsland het meest voor en in Engeland serotype 1 en 14 [Wisselink, Smith et al. 2000]. Uit gegevens van de Gezondheidsdienst voor Dieren in 2007 werd duidelijk dat serotype 9 nog steeds frequent voorkwam in Nederland. Veertig procent van de geïsoleerde *S. suis*-stammen bleek tot dit serotype te behoren. Daarnaast werden *S. suis* stammen met het serotype 2 (25%), serotype 1 (10%) en serotype 7 (7%) geïsoleerd [van Esch, Wellenberg et al. 2007]. Er is niet alleen variatie tussen serotypes. Ook binnen serotypes kunnen subtypes onderscheiden worden. Zo zijn van *S. suis* serotype 2 ziekmakende (virulente) en onschuldige (avirulente) subtypes beschreven. De virulente subtypes veroorzaken ziekte en sterfte bij jonge biggen terwijl de avirulente dat niet doen [Vecht, Wisselink et al. 1992].

Noot 5: Zoönose

Streptococcus suis is een zoönotisch risico voor mensen die blootgesteld worden aan geïnfecteerde varkens of van varkensvlees afgeleide producten. In mensen leidt een infectie met *S. suis* tot ernstige systemische infecties. Meningitis en sepsis zijn de meest voorkomende klinische manifestaties van een *S. suis*-infectie, gehoorverlies is een frequente complicatie [Arends & Zanen 1988, Wertheim, Nguyen et al. 2009]. In Azië (China, Vietnam) veroorzaakt *S. suis* veel ziekte onder mensen; in Vietnam is het de meest voorkomende oorzaak van bacteriële meningitis bij volwassenen [Wertheim, Nguyen et al. 2009]. Het aantal humane infecties in Nederland is beperkt, in de 'Dutch meningitis cohort'-studie werden in 3,5 jaar tijd vier patiënten gediagnosticeerd met een bacteriële meningitis veroorzaakt door *S. suis* [van de Beek, Spanjaard et al. 2008]. Onderzoek van Nederlandse *S. suis*-stammen toont aan dat vooral serotype 2 bij mensen tot problemen leidt, en niet serotype 9, dat in Nederland bij varkens het belangrijkste serotype is [Schultsz, Jansen et al. 2012]. Risicogroepen voor een infectie zijn alle mensen die met varkens(vlees) in aanraking komen, zoals varkenshouders en varkensslachters [Arends & Zanen 1988, Nghia, Tu le et al. 2011]. *S. suis* wordt daarom ook wel aangeduid als een beroepsziekte [van de Beek, Spanjaard et al. 2008]. Mensen kunnen worden geïnfecteerd via wondjes in de huid [Arends & Zanen 1988, Nghia, Tu le et al. 2011]. Er is dus een risico op infectie wanneer mensen met wondjes aan de handen varkensvlees bereiden. In Azië blijft ziekte als gevolg van *S. suis* niet beperkt tot mensen die beroepsmatig met varkens in aanraking komen. De gewoonte in deze regio om rauw of onvoldoende verhit varkensvlees of organen te eten en rauw varkensbloed te drinken, blijkt een risico te zijn om de ziekte op te lopen [Nghia, Tu le et al. 2011].

Tot de voorzorgsmaatregelen om een infectie te voorkomen behoren een normale hygiëne, zoals handen wassen na het werken met varkens en (wegwerp)handschoenen dragen bij handelingen met zieke biggen. Zeker bij wondjes aan de handen is het advies om deze maatregelen te nemen.

Noot 6: Transmissie

In de literatuur worden een aantal routes voor transmissie van *Streptococcus suis* beschreven.

- Directe transmissie kan plaatsvinden door besmetting van de biggen door de zeug in het geboortekanaal tijdens de geboorte. Ook kan directe transmissie van de bacterie plaatsvinden door neus-neuscontact in het kraamhok of na het opleggen [Amass, Stevenson et al. 2000, Gottschalk 2012, Robertson, Blackmore et al. 1991, Taylor 2006].
- Indirecte transmissie kan plaatsvinden via bijvoorbeeld personen, materialen of contaminatie van de omgeving [Gottschalk 2012]. Ook vliegen kunnen voor indirecte transmissie zorgen. Vliegen kunnen vijf dagen drager blijven van *S. suis* type 2. Ze kunnen vier dagen lang de materialen en biggen besmetten waarop ze zich voeden [Enright, Alexander et al. 1987].
- Aërosoltransmissie is beschreven voor de serotypes 2 en 9. Uit experimenten met geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde biggen in hokken op veertig centimeter afstand van elkaar bleek dat *S. suis* serotype 2 overgebracht kan worden via aërosolen zonder neus-neuscontact tussen de varkens [Berthelot-Hérault, Gottschalk et al. 2001]. Experimenten met eenzelfde resultaat werden uitgevoerd met biggen die wel en niet met *S. suis* serotype 9 waren geïnfecteerd in hokken op ongeveer honderd centimeter afstand van elkaar [Dekker, Bouma et al. 2012].

Noot 7: Pathofysiologie

Streptococcus suis is een commensaal van de bovenste luchtwegen, vooral van de tonsillen en de neusholte, de reproductietractus [Gottschalk 2012] en het maagdarmkanaal [Su, Yao et al. 2008]. Zowel vóór als na het spenen komt *S. suis* voor in de nasale conchae en tonsillen van varkens [Baele, Chiers et al. 2001].

Om een systemische infectie te veroorzaken dient *S. suis* naar de bloedbaan te migreren. *S. suis* koloniseert op en in de tonsil en in de bovenste luchtwegen. De aanname is dat *S. suis* kan transloceren over de mucosale barrières door beschadiging van mucosaal epitheel. Er is bewijs dat suilysine, het belangrijkste toxine van *S. suis*, betrokken is bij de beschadiging van mucosale barrières [Charland, Nizet et al. 2000, Lalonde, Segura et al. 2000]. Een infectie in varkens is wellicht ook mogelijk door translocatie van de *S. suis*-bacterie via de darm naar het bloed en de organen [Swildens, Stockhofe-Zurwieden et al. 2004]. De veronderstelling is dat de bacterie bij mensen de bloedsomloop kan bereiken door translocatie van de epitheliale lagen van de darm na consumptie van besmet varkensvlees [Nghia, Tu le et al. 2011] of door wondjes in de huid [Arends & Zanen 1988, Wertheim, Nguyen et al. 2009].

In de pathofysiologie van *S. suis* zijn diverse virulentiefactoren van belang, die in een review zijn samengevat [Fittipaldi, Segura et al. 2012]. In de bloedbaan kan *S. suis* worden beschermd tegen fagocytose door virulentiefactoren zoals het polysaccharide kapsel en suilysine. Het polysaccharide kapsel voorkomt de fagocytose van de bacterie door macrofagen en vermindert de algemene capaciteit van macrofagen om te fagocyteren. Het verstoort ook lipide microdomeinen in het plasmamembraan van macrofagen en remt de productie van NO (stikstofmonoxide) tijdens infectie. Tenslotte blokkeert het de herkenning van pathogenen in de lipide microdomeinen van macrofagen [Houde, Gottschalk et al. 2012]. Suilysine is een hemolysine (een stof die hemolyse veroorzaakt) en is toxisch voor cellen, waaronder neutrofielen, zodat *S. suis* het aangeboren immuunsysteem kan omzeilen [Chabot-Roy, Willson et al. 2006]. De ontstane bacteriëmie kan leiden tot een septische shock door ongereguleerde afgifte van ontstekingsmediatoren, zoals cytokines. Hierdoor kan plotselinge sterfte optreden.

Wanneer geen sterfte optreedt door sepsis of toxische shock kan *S. suis* aanhechten aan endotheelcellen. Het mechanisme hiervan is multifactorieel en nog maar ten dele ontrafeld. Veruit het meeste onderzoek is gedaan naar de pathogenese van meningitis [Fittipaldi, Segura et al. 2012]. De bloed-hersenbarrière bestaat uit microvasculaire endotheelcellen, waaraan *S. suis* kan vasthechten en binnendringen [Vanier, Segura et al. 2004]. Daarnaast kan de bacterie de hersenen bereiken via de bloedcerebrospinale vloeistofbarrière, die bestaat uit epitheelcellen van de plexus choroïdeus [Tenenbaum, Papandreou et al. 2009]. Na binnenkomst in het centraal zenuwstelsel kan *S. suis* de reeds genoemde meningitis veroorzaken [Fittipaldi, Segura et al. 2012]. Ten aanzien van de pathogenese van artritis, veroorzaakt door *S. suis*, is geen specifiek onderzoek bekend. [Mader, Shirliff et al. 1999] beschrijft het ontstaan van artritis vanuit een osteomyelitis of een synovitis. De zeer goed doorbloede synoviaalmembraan heeft geen begrenzend basaalmembraan, waardoor bacteriën relatief makkelijk in de gewrichtsholte kunnen binnendringen. Dit mechanisme wordt beschreven voor veel bacteriën die in de bloedbaan kunnen voorkomen [Mader, Shirliff et al. 1999].

Noot 8: Pathologische afwijkingen en klinische verschijnselen

Een infectie van een gezonde big met een *Streptococcus suis*-stam hoeft niet tot ziekte te leiden. Kolonisatie (vermeerdering van kiemen in de big) kan plaatsvinden zonder dat de big ziek wordt. De biggen dragen de kiem langdurig (meer dan zes maanden) bij zich [Clifton-Hadley, Alexander et al. 1984].

De meest voorkomende laesies ten gevolge van *S. suis* zijn purulente meningitis en/of encefalitis en artritis. Daarnaast komen ook fibrinopurulente of purulente epi- en pericarditis voor [Jensen, Gyllensten et al. 2010]. De meest voorkomende laesie aan het respiratie-apparaat is een purulente bronchopneumonie. Vaak zijn er naast *S. suis* andere bacteriën aanwezig, zoals *Escherichia coli* en *Pasteurella multocida*. In het geval van hersenverschijnselen is *S. suis* echter vaak de primaire ziekteverwekker [Reams, Glickman et al. 1994].

De incubatietijd varieert van 24 uur tot twee weken of meer. Een uitbraak bij gespeende biggen begint vaak met één big met hersenverschijnselen. De symptomen van meningitis zijn incoördinatie, tremoren, paralyse, fietsbewegingen, opisthotonus en tetanische spasmen. Er kunnen biggen sterven. Biggen met een vroeg stadium van meningitis zijn te herkennen aan een glazige blik en een wankel gang. In peracute gevallen treedt plotselinge sterfte op zonder voorafgaande verschijnselen [Taylor 2006]. Bij polyarthritis ten gevolge van *S. suis* worden laesies meestal in de carpus en/of tarsus aangetroffen [Windsor & Elliott 1975]. De acute vorm kan resulteren in sterfte of overgaan in een chronische vorm met in meer of mindere mate kreupelheid en/of resterende nerveuze verschijnselen [Taylor 2006].

Noot 9: Wet –en regelgeving

Met ingang van 1 maart 2014 treedt de Regeling diergeneesmiddelen in verband met het toepassen van antibiotica door houders van dieren (Regeling van de Staatssecretaris van Economische Zaken van 15 augustus 2013, nr. WJZ/13031524), de UDD-regeling, in werking.

De dierenarts mag alleen een koppelbehandeling voorschrijven wanneer hij het bedrijf zelf heeft bezocht. Op het bedrijf zelf mogen geen antimicrobiële middelen voor koppelmedicatie op voorraad zijn. De varkenshouder mag alleen onder strikte voorwaarden een beperkte hoeveelheid eerstekeuze antimicrobiële middelen op voorraad hebben en bepalen welke biggen hij daarmee behandelt. Er mag nooit méér medicatie op het bedrijf aanwezig zijn dan nodig is om 15% van de vatbare biggen ("at risk") te behandelen.

Voor de behandeling van meningo-encephalitis ten gevolge van *S. suis* bij gespeende biggen mogen tweedekeuzemiddelen op het bedrijf aanwezig zijn, mits voldaan is aan de volgende voorwaarden.

(1) De dierenarts heeft in de voorgaande 14 dagen het bedrijf bezocht en vastgesteld dat de behandeling met tweedekeuzemiddelen voor specifieke biggen noodzakelijk is. (2) De dierenarts heeft een schriftelijke behandelinstructie achtergelaten waarin de mogelijk te behandelen biggen geïdentificeerd worden. (3) De dierenarts heeft met de varkenshouder preventieve maatregelen in het bedrijfsgezondheidsplan opgenomen om de uitbraak te bestrijden en herhaling te voorkomen.

De Gezondheidsraad heeft in het rapport *Antimicrobiële middelen in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen* een aantal aanbevelingen gedaan. Eén aanbeveling is om de antimicrobiële middelen die nu als laatste middel worden ingezet om infecties door ESBL (extended-spectrum bèta-lactamase)-producerende bacteriën bij mensen te bestrijden (de zogeheten 'last resort' middelen),

voor de behandeling van mensen te reserveren. De Gezondheidsraad adviseert voorts om profylactisch gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij te verbieden [Gezondheidsraad 2011].

Voor behandeling van individuele biggen is het voorschrijven van derde- en vierdegeneratie cefalosporinen en fluoroquinolonen alleen toegestaan na uitvoering van bacteriologisch onderzoek, inclusief gevoeligheidsbepaling. Een dierenarts kan hier alleen voor individuele biggen van afwijken wanneer vanwege diergeneeskundige noodzaak een gevoeligheidsbepaling onmogelijk is of onmiddellijke toepassing van het diergeneesmiddel noodzakelijk is. Bij onmiddellijke toepassing van het diergeneesmiddel wordt een gevoeligheidsbepaling zo snel mogelijk alsnog uitgevoerd.

Deze richtlijn moet behalve bij het advies van de Gezondheidsraad ook passen binnen de kaders van de Wet Dieren.

Noot 10: Anamnese

Bij de anamnese komen de volgende punten aan bod [Kuiper & van Nieuwstadt 2008]:

- iatrotrope probleem: vragen over de klacht en het orgaansysteem;
- algemene informatie over het functioneren van het dier: vragen over andere orgaansystemen;
- leefomstandigheden: vragen over milieu, voeding, huisvesting, et cetera, van de te onderzoeken big en de koppelgenoten;
- voorgeschiedenis.

Noot 11: Checklist managementmaatregelen

In opdracht van het Productschap Vee en Vlees hebben de Animal Sciences Group, studieclub Someren en Veterinair Centrum Someren een checklist Bestrijding *Streptococcus suis* door managementmaatregelen opgesteld. Deze checklist is te downloaden via www.asg.wur.nl of www.praktijkcentrumsterksel.nl.

Checklist bestrijding *Streptococcus suis* door managementmaatregelen

Met het invullen van deze checklist maakt u mogelijke risicofactoren op uw bedrijf inzichtelijk. Een kruisje/vinkje in de kolom 'Niet' betekent dat dit een **risicofactor** is voor het beheersen van de streptococcen-problematiek op uw bedrijf. Sommige risicofactoren hebben meer impact hebben dan andere.

De checklist

1. Beperk de **insleep** van ziektekiemen op het bedrijf (**externe biosecurity**). Ziektekiemen komen op het bedrijf door aanvoer van dieren, ongedierte, mensen, materialen en vervoermiddelen.
Kritieke factoren bij het beperken van de insleep van ziektekiemen op het bedrijf zijn:

Externe biosecurity	Niet	Wel
a) Strikte scheiding tussen vuile en schone weg.		
b) Strikte hygiëne maatregelen (zoals douchen en omkleden) voor iedereen die de stal betreedt (met nadruk op mensen die ook op andere varkensbedrijven komen).		
c) Zelf aanfokken van opfokzeugen.		
d) Aangekochte dieren komen eerst in een quarantainestel.		
e) Ongediertebestrijding (met name ratten en muizen) laat u uitvoeren door een gespecialiseerd bedrijf.		

2. Beperk het verplaatsen van kiemen van **dier naar dier (interne biosecurity)**. Verspreiding van streptococcen vindt met name plaats via dier-diercontacten.
Kritieke factoren bij het verminderen van de verplaatsing van ziektekiemen binnen het bedrijf zijn:

Interne biosecurity (van dier naar dier)	Niet	Wel
a) Biggen legt u in de zoogperiode zo min mogelijk over, en zo wel dan tussen maximaal 2 tomen .		
b) Biggen legt u minimaal 24 uur na de geboorte over, zodat ze biest bij de eigen moeder kunnen opnemen.		
c) Biggen uit één toom houdt u bij spenen bij elkaar en mengt u zo weinig mogelijk met andere dieren.		
d) U legt over volgens een vooraf opgesteld plan.		
e) Bij het gebruik van een pleegzeug gaat de voorkeur uit naar een zeug die: - 3 weken geleden geworpen heeft en waarvan de biggen gespeend worden; - een goed uierpakket heeft; - voldoende eetlust heeft. Bij de pleegzeug legt u voldoende sterke biggen die bij voorkeur 3 tot 4 dagen oud zijn.		
f) Bij het gebruik van een pleegzeug brengt u niet de biggen naar de pleegzeug maar de pleegzeug naar de biggen.		
g) Gemaakte keuzes met betrekking tot het overleggen en de keuze voor een pleegzeug evalueert u regelmatig.		
h) U houdt informatie over overleggen bij.		
i) U houdt de uitval, inclusief reden van uitval, en veterinaire behandelingen bij.		
j) Dichte hokafscheidings in biggenopfokafdelingen.		

3. Beperk het verplaatsen van ziektekiemen via mensen en materialen naar de dieren (**inteme biosecurity**).

Kritieke factoren bij het beperken van de verspreiding van kiemen via mensen en materialen zijn:

Inteme biosecurity (via mensen en materialen naar dier)	Niet	Wel
a) De volgorde waarin u de verschillende diercategorieën verzorgt is eerst de biggen in de kraamstal, dan de gespeende biggen en als laatste de vleesvarkens.		
b) Bij controle van de gespeende biggen en in de kraamstal werkt u van jong naar oud.		
c) U neemt hygiënemaatregelen (zoals schone overalls en laarzen en handen wassen) voordat mensen van de ene naar de andere diercategorie gaat.		
d) Iedereen gebruikt schone materialen per diercategorie.		

4. Een ander aandachtspunt in het beperken van het verplaatsen van ziektekiemen van dier naar dier is de **opleg van gespeende biggen**.

Kritieke factoren bij de opleg van pas gespeende biggen zijn:

Opleg gespeende biggen	Niet	Wel
a) Dieren van verschillende leeftijden houdt u gescheiden. TIP! Werk met verschillende kleuren oormerken per week van geboorte		
b) Tomen mengt u zo min mogelijk.		
c) U scheidt borgjes (beertjes) en zeugjes bij spenen nog niet ; wanneer ze gescheiden worden gehouden in de vleesvarkensstal, gebeurt dit pas bij opleg in vleesvarkensstal in overleg met afnemer (vleesvarkenshouder).		
d) Indien mengen noodzakelijk is (bij grotere hokgroottes), mengt u tussen een zo beperkt mogelijk aantal tomen.		
e) De klein(st)e biggen vangt u in een apart hok op; deze dieren mengt u daarna nooit meer met dieren uit andere koppels ("kanaliseren").		
f) Risico-biggen (biggen uit tomen met streptococcusverschijnselen of van een pleegzeug etc.) legt en kanaliseert u in een apart hok.		
g) Biggen uit fokkerijtomen verplaatst u als eerste en legt u in een apart hok. Voor deze dieren is geen contact met dieren in andere hokken mogelijk.		

5. Een goede **hygiëne bij het behandelen van biggen**, met name in de kraamstal, is belangrijk.

Kritieke factoren voor een goede, hygiënische werkwijze in de **kraamstal** in het algemeen en bij biggenbehandelingen in het bijzonder, zijn:

Hygiëne bij biggenbehandelingen	Niet	Wel
a) Ransom werpen haalt u de mest achter de zeugen weg.		
b) De hokken worden zo weinig mogelijk betreden. Bij biggenbehandelingen worden de hokken zoveel mogelijk door maar één persoon betreden.		
c) Bij het behandelen van de biggen worden tussendoor regelmatig de handen gewassen (in ieder geval na een afdeling). Hetzelfde geldt voor kleding en schoeisel. TIP! Gebruik, eventueel per afdeling, een kunststof melkschort die goed afwasbaar is.		
d) Bij het behandelen van de biggen wordt het materiaal, zoals het castreermesje, naalden en spuiten, regelmatig (na één of na een paar tomen) gereinigd en ontsmet of vervangen.		
e) Tomen met diarree of biggen van een pleegzeug worden als laatste behandeld of de behandeling wordt uitgesteld.		
f) Als u navels ontsmet, gebruikt u daarvoor een geschikt product.		
g) Een aantal dagen na een behandeling bekijkt en beoordeelt u regelmatig eventuele wondjes bij biggen.		
h) U beoordeelt regelmatig of behandelingen kunnen afvallen en/of op een betere manier kunnen worden uitgevoerd.		

6. **Voorkom wondjes** bij de dieren. Via een wondje kan een streptococcenbacterie gemakkelijk een dier binnendringen.

Kritieke factoren voor het voorkomen van wondjes zijn:

Voorkom wondjes	Niet	Wel
a) Beertjes worden niet gecastreerd.		
b) Als wel wordt gecastreerd, werkt u hygiënisch.		
c) Bij castreren gebruikt u een geschikt materiaal- en wondontsmettingsmiddel.		
d) Tandjes behandelt u niet standaard.		
e) De staat van onderhoud van de vloeren is goed (niet ruw).		

7. Houd rekening met de **leeftijd van de biggen** bij (be)handelingen. Kritieke factoren voor het beheersen van een streptococceninfectie zijn:

Leeftijd biggen bij (be)handelingen	Niet	Wel
a) Biggen krijgen vanaf dag 3 tot 5 na de geboorte een ijzerinjectie en niet al op dag 1 of 2 na de geboorte.		
b) Alle behandelingen zoals ijzerinjectie, staarten couperen en castreren worden tegelijkertijd uitgevoerd.		
c) U speent biggen pas als ze 25 dagen of ouder zijn.		
d) Op de dag van spenen verplaatst u de biggen ook direct naar een biggenopfokafdeling, en dus niet pas een paar dagen later.		

8. Zorg voor gezonde zeugen en biggen in de kraamstal. Dit begint met een **goed basismanagement**. Kritieke factoren voor een goed basismanagement zijn:

Goed basismanagement	Niet	Wel
a) De zeugen zijn schurftvrij.		
b) Zeugen, met name ook de nulde worps zeugen, krijgen vlak voor werpen voldoende voer (meer dan 1,5 kg per dag).		
c) U vangt de biggen na de geboorte op in een nest met de juiste temperatuur.		
d) U streeft ernaar dat de zeugen na werpen goed voer opnemen zodat ze goed biest en melk produceren. TIP! Meet regelmatig de opbrengst van de drinknippel; dit moet minimaal 2 liter per minuut zijn.		
e) U let goed op baarmoeder- en vierontsteking bij de zeug.		
f) U controleert goed of zeugen goed zijn uitgebigd.		
g) Indien nodig legt u biggen aan.		

9. Let op de **voeding en drinkwatervoorziening** van de biggen. Kritieke factoren voor het beheersen van een streptococceninfectie zijn:

Voeding- en drinkwatervoorziening biggen	Niet	Wel
a) De biggen in de kraamstal krijgen eerst een melkproduct en vervolgens een speenvoer verstrekt.		
b) De biggen krijgen de gehele zoogperiode of droogvoer of brijvoer, u schakelt dus niet over van nat voer naar droogvoer.		
c) Het drinkwater is schoon én gemakkelijk bereikbaar.		
d) Er is in het opfokhok minimaal één drinkplaats per 10 biggen.		

10. Let op een **goede opvang** van de biggen **direct na spenen**.

Kritieke factoren voor een goede opvang zijn:

Goede opvang direct na spenen	Niet	Wel
a) Bij opleg in de biggenopfokafdeling is direct vers voer en drinkwater aanwezig.		
b) Er is voldoende licht in de afdeling, zodat de biggen de eet- en drinkplaatsen kunnen vinden.		
c) De afdeling is droog en voldoende warm (ruimtetemperatuur 5 °C hoger dan in kraamstal).		
d) U controleert regelmatig de luchtstroom (snelheid en verdeling), het liggedrag van de dieren en de ruimtetemperatuur.		
TIP! Let op het liggedrag van de biggen		

11. Besteed aandacht aan het **klimaat**.

Kritieke factoren voor het beheersen van een streptococcen-infectie zijn:

Klimaat	Niet	Wel
a) Met name rond spenen let u extra op het klimaat en de gewenste ruimtetemperatuur in de kraamstal en biggenopfokafdelingen.		

12. Een goede hygiëne begint bij een goede **reiniging en ontsmetting**.

Kritieke factoren bij het reinigen en ontsmetten zijn:

Reinigen en ontsmetten	Niet	Wel
a) Bij het reinigen van de afdelingen gebruikt u een inweek- en/of reinigingsmiddel.		
b) De biggenopfokafdelingen staan na reinigen minimaal 4 dagen leeg.		
c) Bij het reinigen houdt u rekening met de toepasbaarheid en de voorgeschreven inwerktijd van het middel.		
d) U houdt rekening met de voorgeschreven dosering van het reinigingsmiddel.		
TIP! Controleer regelmatig de dosering		
e) Voor het inweken en reinigen gebruikt u een andere lans dan voor het ontsmetten.		
f) Als inweekmiddel gebruikt u een schuimmiddel zodat u goed ziet of alle oppervlakten zijn geraakt.		
g) Bij het reinigen besteedt u extra aandacht aan het reinigen van moeilijk bereikbare plaatsen (zoals achter voerbakken en hokafscheidingen).		
h) Na het reinigen wordt ontsmet.		
i) Bij de keuze van het ontsmettingsmiddel houdt u rekening met de werkzaamheid van het middel tegen specifieke ziektekiemen.		
j) Bij ontsmetten gaat u uit van de door de fabrikant voorgeschreven dosering.		
k) Voordat u ontsmet, zijn er geen plassen meer zodat het ontsmettingsmiddel de juiste concentratie behoudt.		
l) Vóór opleg van de dieren spoelt u de afdeling na, spoelt u de voer- en watervoorziening af en spoelt u de waterleiding door.		
m) Bij opleg van de biggen is de afdeling goed droog en op temperatuur (5 °C warmer dan in kraamafdeling).		



ANIMAL SCIENCES GROUP
WAGENINGEN UR

Checklist opgesteld in opdracht van het Productschap Vee en Vlees door de Animal Sciences Group, studieclub Someren en Veterinair Centrum Someren.
Checklist te downloaden via: www.asg.wur.nl of www.praktijkcentrumsterksel.nl

Noot 12: Algemeen klinisch onderzoek

Hieronder volgt een korte samenvatting van het algemeen klinisch onderzoek [Kuiper & van Nieuwstadt 2008].

Algemene indruk:

- gedrag
- houding en gang
- voedingstoestand (korte termijn: buikvulling en lange termijn: bespiering)
- verzorgingstoestand
- kleur van de huid
- beharing in verband met temperatuurregulatie
- in het oog springende klinische afwijkingen.

Algemeen onderzoek:

- ademhaling
frequentie, ritme, type
- beharing, huid en hoornige structuren
beharing (aansluiting van de haren, glans, kleur, vachttype, eventuele kale plekken)
huid (geur, kleur, temperatuur, turgor, oplichtbaarheid, dikte, sensibiliteit, laesies, bloedingen, oedemen, huidaandoeningen)
hoornige structuren (grootte, vorm, kleur, temperatuur, pijnlijkheid, aard van het oppervlak)
- slijmvlies
kleur, vochtigheid, bloedingen en epitheeldefecten
- temperatuur
temperatuur, staarttonus, reinheid perineum, stand anus, anusreflex, tonus recti, eventuele weerstanden in het rectum, aan de thermometer klevende faeces (kleur, consistentie, bijmengingen)
- pols
frequentie, kwaliteit (equaliteit, kracht, vulling), ritme
- lymfeknopen
grootte, vorm, consistentie, pijnlijkheid, verschuifbaarheid ten opzichte van de erboven liggende huid.

Noot 13: Onderzoek zenuwstelsel

Hieronder volgt een korte samenvatting van het onderzoek van het zenuwstelsel [Kuiper & van Nieuwstadt 2008]. Onderdelen van het onderzoek die minder relevant zijn voor klinische verschijnselen ten gevolge van *Streptococcus suis* zijn buiten beschouwing gelaten.

Aanvullende anamnese:

- vragen over het moment van eerste verschijnselen, ingezette behandelingen (individueel en koppel), sterfte en andere ziekteverschijnselen,
- trauma door ingrepen of vechten,
- verschijnselen bij koppelgenoten.

Gedrag en bewustzijnsniveau:

- gedrag
- bewustzijnsniveau
- dwangbewegingen
dwanglopen en dringen, dwangbewegingen naar één zijde.

Houding en locomotie:

- houding
opisthotonus, spasmen, onwillekeurige bewegingen, tremoren
- locomotie
kracht (parese achterhand), coördinatie (ataxie), optreden of verergeren van onwillekeurige bewegingen.

Reflexen:

- Houdingsreacties (stelreflexen en correctiereflexen) zijn meestal niet uitvoerbaar.
- Cerebrale reflexen kunnen een indicatie geven van de locatie van de ontsteking. Dit onderzoek is echter niet voldoende onderscheidend betreffende de mogelijke bacteriële oorzaken van hersenverschijnselen. Het is bovendien nauwelijks uitvoerbaar.

Noot 14: Diagnostiek

Een voorlopige diagnose van een *Streptococcus suis* infectie in zieke biggen is in het algemeen gebaseerd op klinische symptomen, de leeftijd van de big en macroscopische afwijkingen in de organen. De diagnose kan bevestigd worden door de *S. suis* bacterie te kweken uit een afwijkend orgaan en microscopische afwijkingen in hetzelfde orgaan [Gottschalk 2012, Staats, Feder et al. 1997]. *S. suis* kan geïsoleerd worden uit hersenen, hart, longweefsel, liquor en gewrichtsvocht en de buik- en borstholte van zieke biggen. Een serologische typering is een belangrijk onderdeel van de diagnostiek. Een voorwerpglas-agglutinatie met serotypespecifiek hyperimmuun serum is een betrouwbare methode [Vecht, Van Leengoed et al. 1985]. Het serotype kan ook bepaald worden met een PCR (polymerase chain reaction)-test. Er zijn PCR-testen beschreven om de meest voorkomende serotypes te onderscheiden [Wisselink, Joosten et al. 2002].

Varkens kunnen *S. suis* op de tonsil dragen zonder ziek te worden. Opsporen van deze dragers is mogelijk door bacteriologisch onderzoek op de tonsil. Dit is echter een bewerkelijke en ongevoelige methode. Om de diagnostiek van dragers te verbeteren zijn PCR-testen ontwikkeld. De PCR heeft bewezen een eenvoudige, snelle en zeer gevoelige methode te zijn om verschillende bacteriën in klinische monsters aan te tonen. Er zijn PCR-testen ontwikkeld waarmee dragers van de meest voorkomende serotypes kunnen worden aangetoond. Daarnaast is een PCR gemaakt om virulente van avirulente *S. suis* serotype 2-stammen mee te onderscheiden [Wisselink, Joosten et al. 2002]. Deze laatste PCR werd gevalideerd op tonsilmonsters van levende zeugen en op hele tonsillen van dezelfde zeugen, uitgenomen na euthanasie [Swildens, Wisselink et al. 2005]. De sensitiviteit van tonsilswabs bleek 0,63 te zijn en van hele tonsillen 0,88. Voor zowel tonsilswabs als hele tonsillen bleek de specificiteit van de PCR test 0,65 te zijn. De hele tonsil is dus het meest gevoelige monster om een *S. suis*-infectie op te sporen. Een PCR-test op hele tonsillen is echter niet bruikbaar om levende biggen te selecteren of de *S. suis*-status voor langere tijd te monitoren. Swabs zijn een goed

alternatief voor dit onderzoek. De sensitiviteit is verder te verhogen door een invasievere bemonsteringsmethode te gebruiken, zoals tandenborstels [Swildens, Wisselink et al. 2005].

Noot 15: Serotypes vaccin

Wereldwijd is serotype 2 het belangrijkste serotype. Daarom is bij onderzoek (ook naar vaccins) de meeste aandacht uitgegaan naar serotype 2 en minder naar andere serotypes.

Uit experimenten in biggen bleek dat een vaccin op basis van afgedode *Streptococcus suis* serotype 2 bacteriën (een bacterin-vaccin) goed beschermde tegen ziekte en sterfte, veroorzaakt door een *S. suis* bacterie van dit (homologe) serotype [Baums & Valentin-Weigand 2009, Wisselink, Vecht et al. 2001]. Dragerschap op tonsillen was echter niet te voorkomen door een vaccinatie met een serotype 2-bacterin, met als risico dat er opnieuw klinische problemen ontstaan wanneer gestopt wordt met vaccineren [Wisselink, Stockhofe-Zurwieden et al. 2002]. Het bleek overigens wel mogelijk serotype 2 stammen te elimineren van tonsillen van natuurlijk geïnfecteerde zeugen door vaccinatie met een bacterin te combineren met een behandeling met antimicrobiële middelen [Swildens, Nielen et al. 2007]. Het is niet duidelijk welk aandeel het vaccin hier levert en welk aandeel de behandeling met antimicrobiële middelen.

Omdat in West-Europa veel problemen als gevolg van serotype 9 voorkomen, is de laatste jaren meer aandacht gekomen voor een *S. suis* serotype 9 vaccin. Net als bij serotype 2 werd een bacterin vaccin uitgetest in vaccinatie-challenge-experimenten in biggen. Dit vaccin bleek echter minder effectief dan van serotype 2. Klinische symptomen namen er niet door af; in één studie lag de gemeten sterfte onder gevaccineerde biggen lager [Baums, Kock et al. 2009, Büttner, Beineke et al. 2012, Dekker, Bouma et al. 2012]. In de studie van [Dekker, Bouma et al. 2012] werd ook geen effect gezien van vaccinatie op kolonisatie en transmissie van *S. suis* serotype 9.

In de literatuur zijn ook vaccinatie-challenge-experimenten beschreven in biggen met *S. suis* serotype 14. Een bacterin-vaccin van dit serotype bleek niet te beschermen tegen ziekte en sterfte na challenge met serotype 14 [Amass, Stevenson et al. 1999]. In de literatuur zijn geen resultaten beschreven van experimenten met vaccins tegen ziekte en sterfte tegen andere serotypes dan 2, 9 en 14.

Een nadeel van een bacterin-vaccin is dit vooral bescherming geeft tegen een infectie met een stam van hetzelfde (homologe) serotype en niet of minder tegen een ander (heteroloog) serotype. In de literatuur zijn hiervoor beperkte aanwijzingen te vinden. Biggen die met een serotype 2-bacterin-vaccin waren gevaccineerd, bleken significant beschermd tegen een challenge-infectie met serotype 2. De bescherming tegen een serotype 9-challenge-infectie bleek niet significant te zijn, hoewel ziekte en sterfte wat lager waren dan in de ongevaccineerde controlegroep [Baums, Kock et al. 2009].

De conclusie is dat er een wetenschappelijke onderbouwing is om gebruik te maken van een serotype 2 bacterin-vaccin, en amper tot niet voor gebruik van een bacterin-vaccin voor serotype 9. Over het gebruik van bacterin-vaccins voor andere serotypes zijn geen wetenschappelijke gegevens gevonden.

Noot 16: Voeding, darmgezondheid en *Streptococcus suis*

Een goede voeropname rond spenen is belangrijk voor een goede darmgezondheid. Dat betekent vooral dat voor het spenen al voldoende voer opgenomen moet zijn en dat na spenen de dip in de voeropname zo klein mogelijk is. Als één van beide niet het geval is, bestaat er een verhoogde kans op darmschade, waardoor ongewenste stoffen en mogelijk bacteriën de darmwand kunnen passeren. Zorg rond de speenperiode voor zo min mogelijk veranderingen. Laat bijvoorbeeld de - voor de biggen vertrouwde – (ronde) voerbakjes uit de kraamstal mee verhuizen.

De voeropname rond spenen kan gestimuleerd worden door voersamenstelling (zowel grondstoffen- en nutriëntensamenstelling als toevoegingen aan het voer), voermanagement (voerfrequentie en voeroverschakelingen) en voersysteem (overschakelingen), en voertechnologie (ontsluiting grondstoffen, hardheid van de korrel, maalfijnheid grondstoffen). Biggen die voor het spenen vast voer opnemen, nemen na het spenen meer voer op en groeien harder.

Ook wateropname is van belang. Een big die te weinig water binnenkrijgt, neemt onvoldoende voer op.

De periode rond de speenleeftijd is een kritische periode voor de gezondheid van een big. Er verandert dan veel voor de big, zowel sociaal als in omgeving en voeding. Dit alles levert veel stress op. Die situatie kan leiden tot een lagere voeropname, darmschade, een verminderde absorptie van nutriënten, een verhoogde darmpermeabiliteit en het uit balans raken van de microbiota van het maag-darmstelsel [Pérez Gutiérrez 2010]. Darmschade leidt onder meer tot toename van de permeabiliteit van de darmwand, waardoor transport van ongewenste stoffen en mogelijk bacteriën kan plaatsvinden van het darmlumen door de darmwand heen naar de inwendige organen van het varken [Verdonk 2006]. Omdat *Streptococcus suis* vooral rond de speenleeftijd voor ziekte en sterfte zorgt, is er de laatste jaren relatief veel aandacht voor verschillende aspecten van voeding, darmgezondheid en *S. suis*.

- *S. suis* zou het varken mogelijk via de darm kunnen infecteren en zo ziekte en sterfte veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat *S. suis* de darmwand kan passeren [Swildens, Stockhofe-Zurwieden et al. 2004]. Uit ander onderzoek bleek dat *S. suis* na het spenen in grote aantallen voorkomt in zowel de maag, het jejunum en het ileum, terwijl *S. suis* voor spenen niet voorkwam in de maag en in het jejunum en ileum slechts in beperkte mate [Su, Yao et al. 2008]. Humaan wordt het maag-darmkanaal ook genoemd als een route waarlangs *S. suis* kan infecteren [Wertheim, Nghia et al. 2009].
- Voeding kan een direct effect hebben op *S. suis*. Dit kan door een effect op de groei van de bacterie of door een effect op de ziekteverwekkende factoren, zoals de expressie van *S. suis*-eiwitten betrokken bij virulentie (die kan leiden tot een veranderd vermogen tot adhesie en invasie) [Ferrando 2012].
- Om een beter inzicht te verkrijgen in de rol van voeding bij *S. suis*-infecties onderzochten [Dritz, Shi et al. 1995] de relatie tussen groei van biggen en weerstand tegen een *S. suis*-infectie. Eén bevinding was dat biggen die 0,025% B-glucanen in het voer kregen harder groeiden dan de biggen die een controlevoer zonder B-glucanen kregen. In de groep met B-glucanen in het voer stierven echter meer biggen als gevolg van de *S. suis*-infectie [Dritz, Shi et al. 1995]. Conclusie was dat de relatie tussen groei en weerstand complex is.

Voeding kan de samenstelling van de microbiota in de darm beïnvloeden.

- Al vanaf de geboorte bevat het maag-darmstelsel van het varken een complexe, dynamische en gevarieerde microbiota [Bauer, Williams et al. 2006, Konstantinov, Awati et al. 2006]. De samenstelling van microbiota verandert samen met de gastheer en speelt een sleutelrol bij de gezondheid doordat het een barrière vormt tegen pathogenen, nutriënten geeft, het immuunsysteem stimuleert en bijdraagt aan de morfologie van de darm [Hooper & Gordon 2001, Hooper, Littman et al. 2012].
- Verandering van de microbiële samenstelling en activiteit in de darm als gevolg van de voeding is mogelijk omdat darmbacteriën de substraten die door het voer worden geleverd, gebruiken als belangrijkste bron voor hun groei [Pérez Gutiérrez 2010].

Samengevat kan gezegd worden dat de rol van voeding en darmgezondheid in relatie tot *S. suis*-infecties de laatste jaren aan belang wint. Het is echter nog niet duidelijk hoe de relaties precies liggen en hoe ze gericht beïnvloed kunnen worden.

Noot 17: Co-infecties

Van *Streptococcus suis* is bekend dat er verschillende stammen bestaan met een verschillende virulentie. Een aantal stammen kan primair pathogeen zijn en wordt voornamelijk in hersenen, gewrichten en andere organen gevonden, andere zijn slechts in bepaalde omstandigheden pathogeen. Deze laatste worden meestal in de longen aangetoond. Hierbij spelen behalve zoötechnische aspecten ook andere infecties een rol. Overigens werden in alle artikelen over co-infecties de correlerende kiemen meestal aangetoond in het longweefsel.

Een aantal infectieproeven toont duidelijk aan dat PRRSV (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus) [Feng, Laster et al. 2001, Galina, Pijoan et al. 1994, Rossow 1998, Thanawongnuwech, Halbur et al. 2000, Zeman 1996], *Bordetella bronchiseptica* [Vecht, Arends et al. 1989] en de ziekte van Aujeszky [Iglesias, Trujano et al. 1992], de kans op ziekte door *S. suis* versterken. De meeste andere onderzoeken zijn prevalentieonderzoeken. Zij geven aan dat de infecties elkaar positief beïnvloeden. Om een voorbeeld te noemen: als *S. suis* wordt aangetoond in longweefsel, is de kans dat *Haemophilus parasuis* in dezelfde big wordt aangetoond groter dan bij een big waarbij geen *S. suis* in de long wordt aangetoond, en andersom. Voorbeelden van positieve beïnvloeding zijn alfa-haemolytische streptokokken (hertoe behoort *S. suis*) met *Mycoplasma hyorhinis* en PRRSV (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus). *Bordetella bronchiseptica* wordt vaak aangetoond in combinatie met alfa-haemolytische streptokokken [Palzer, Ritzmann et al. 2008]. Andere voorbeelden van correlaties met *S. suis* zijn *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Actinomyces pyogenes* (*Arcanobacterium*-, *Corynebacterium*-, *Trueperella pyogenes*) *Actinobacillus pleuropneumoniae* en PCV (Porcine Circovirus) [Dorr, Baker et al. 2007, Higgins, Gottschalk et al. 1990, Hoefling 1998, Reams, Glickman et al. 1994]. Influenza wordt tot nu toe nergens genoemd als co-infectie. De mechanismen van de meeste co-infecties zijn niet onderzocht, maar duidelijk is wel dat er veel infecties zijn die een (versterkend) effect hebben op infectie met en ziekteverschijnselen door *S. suis*.

Noot 18: Voorschrijven van antimicrobiële middelen

Parenterale behandeling

Voor de parenterale behandeling van problemen met *Streptococcus suis* is procaïnebenzylpenicilline het middel van eerste keuze. [Dee, Carlson et al. 1993] vond 80% gevoelige stammen en [Hendriksen, Mevius et al. 2008] 100% gevoeligheid van de in Nederland geïsoleerde stammen. Ten aanzien van tetracyclines varieert de resistentie van 48% tot 92% [Hendriksen, Mevius et al. 2008].

Oxytetracycline is daarom minder geschikt als eerstekeuzemiddel. De dosering van procaïnebenzylpenicilline varieert per bijsluiter van de beschikbare producten. Het handboek *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* [Giguère, Prescott et al. 2006] noemt een dosering van 20.000 tot 45.000 internationale eenheden per kilogram per 24 uur. MIC (Minimum Inhibitory Concentration)-waarden laten een stijging zien ten opzichte van studies uit het verleden [Callens, Haesebrouck et al. 2013]. Een piekconcentratie zou een positief effect hebben op de bactericide activiteit [Sillely & Brewster 1988]. Dit effect is tijdsafhankelijk. Hoewel de meeste *S. suis*-isolaten *in vitro* gevoelig zijn voor eerste keuze middelen, komt het voor dat de werking *in vivo* onvoldoende is. Dit moet goed worden geregistreerd in de vorm van een melding bij het [CBG-MEB](#) (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) en beschrijving in het bedrijfsdossier. De dierenarts kan in deze gevallen besluiten een tweede keuze middel in te zetten. Op basis van de UDD-regeling (Art. 10.5a en Bijlage 9 van de Regeling Diergeneesmiddelen) [Ministerie van Economische zaken 2013] mogen er voor *S. suis* uitsluitend tweede keuze middelen op het bedrijf aanwezig zijn die de veehouder naar eigen inzicht kan inzetten als de dierenarts:

- in de afgelopen veertien dagen het bedrijf heeft bezocht en heeft vastgesteld dat behandeling van *S. suis* met tweedekeuzemiddelen voor specifieke biggen noodzakelijk is;
- een schriftelijke instructie heeft achtergelaten voor het gebruik van de middelen waarin de mogelijk te behandelen biggen geïdentificeerd worden;
- met de veehouder preventieve maatregelen in het bedrijfsgezondheidsplan heeft opgenomen om een uitbraak te bestrijden en herhaling te voorkomen.

De voorgeschreven en afgeleverde hoeveelheid mag daarbij niet meer zijn dan nodig is voor een eenmalige behandeling (kuur) van de op het bedrijf aanwezige en vatbare dieren. In alle andere gevallen moet aan de inzet van 2^e keuze middelen een klinische inspectie en een diagnose vooraf gaan.

Orale behandeling:

Het formularium varken noemt trimethoprim/sulfamethoxazol als eerste keuze. Volgens de diergezondheidsmonitoring van de Gezondheidsdienst voor Dieren vertoont 9% van de *S. suis*-isolaten resistentie. Ook hier komt het voor dat er verschillen zijn tussen gevoeligheid op de plaat (*in vitro*) en klinische effectiviteit (*in vivo*). De oorzaak hiervan is niet bekend en verdient nader onderzoek. In geval van aangetoonde resistentie tegen trimethoprim/sulfonamiden op het bedrijf kan de dierenarts besluiten een tweede keuze middel in te zetten. Naast een gevoeligheidsbepaling is evaluatie van de behandeling dus van extra belang.

Onvoldoende klinische effectiviteit en bijwerkingen van ingezette antimicrobiële middel(en) moeten goed worden geregistreerd door middel van een melding bij het [CBG-MEB](#) of de registratiehouder en een beschrijving in het bedrijfsdossier.

Noot 19 Corticosteroïden

Streptococcus suis tast de barrièrefunctie van de epitheelcellen in de plexus choroideus aan [Tenenbaum, Adam et al. 2005]. Deze epitheelcellen vormen de basis van de bloed-hersen- en de bloed-hersenvloeistofbarrière. *S. suis* veroorzaakt grote veranderingen aan de tight junctions in de epitheelcellen van de plexus choroideus en induceert een ontstekingsreactie [Tenenbaum, Matalon et al. 2008]. Dexamethason voorkomt veranderingen aan de tight junctions na *S. suis* infectie van in vitro celkweken van plexus choroideus epitheelcellen. Tenenbaum hypotheetiseert dat deze beschermende functie van dexamethason de penetratie van bacteriën en leukocyten vanuit het bloed in de hersenvloeistof zou kunnen voorkomen [Tenenbaum, Matalon et al. 2008].

Een verklaring voor het positieve effect van corticosteroïden therapie kan ook gevonden worden in onderzoek bij met Pneumokokken geïnfecteerde konijnen. Daaruit blijkt dat het toedienen van corticosteroïden leidt tot een verminderde ontstekingsreactie in de hersenvloeistof. Ook werd het ontstaan van oedeem als gevolg van de ontstekingsreactie volledig ongedaan gemaakt [Swenson, Boisvert et al. 2004].

In een meta-analyse is gekeken naar het effect van corticosteroïden bij acute bacteriële meningitis bij mensen [Brouwer, McIntyre et al. 2013]. In dit drie-jaarlijks uitgevoerde literatuuronderzoek zijn 25 randomised control studies naar het gebruik van corticosteroïden bij bacteriële meningitis betrokken met in totaal 4121 patiënten. Hieruit blijkt dat corticosteroïden leiden tot een afname van de mortaliteit (17.8% versus 19.9%; risk ratio (RR) 0.90, 95% betrouwbaarheids interval (CI) 0.80 tot 1.01, P = 0.07). Het gebruik van corticosteroïden werd geassocieerd met een lagere incidentie van gehoorverlies (RR 0.74, 95% CI 0.63 tot 0.87) en neurologische (rest)verschijnselen (RR 0.83, 95% CI 0.69 tot 1.00). Overigens worden deze effecten in de subgroep 'kinderen' niet aangetroffen. Het gebruik van NSAID's (non-steroïde anti-inflammatoire medicijnen) ligt niet voor de hand vanwege het polaire karakter van NSAID's waardoor ze minder goed de bloed-hersenbarrière kunnen passeren.

Noot 20: Bescherming van de biggen

Uit vaccinatie-challenge-experimenten met een bacterin vaccin van *Streptococcus suis* serotype 2 bleek dat de zeug antistoffen kan doorgeven aan de biggen. Biggen van deze zeugen bleken op een leeftijd van zes weken beschermd tegen sterfte, maar niet tegen ziekte. Biggen van acht weken bleken niet beschermd, noch tegen ziekte noch tegen sterfte [Baums, Brüggemann et al. 2010]. Vergelijkbare experimenten werden uitgevoerd met *S. suis* serotype 14. Bij deze experimenten bleek dat de bescherming niet afdoende was om biggen te beschermen tegen ziekte en sterfte [Amass, Stevenson et al. 2000]. Conclusie is dat biggen een passieve maternale immuniteit kunnen verkrijgen tegen *S. suis* serotype 2 na bacterin-vaccinatie van de zeugen.

Noot 21 Wet- en regelgeving autovaccins

Het is in principe verboden om autovaccins te produceren of een niet-geregistreerd geneesmiddel op voorraad te hebben of toe te passen.

Onder bepaalde omstandigheden geldt een uitzondering voor toediening van autovaccins, volgens Besluit diergeneesmiddelen, artikel 8A.2:

- er moet sprake zijn van het voorkomen van ondraaglijk lijden;
- er is geen geregistreerd middel beschikbaar voor de betreffende diersoort en/of indicatie;
- er is geen geregistreerd diergeneesmiddel beschikbaar voor andere voedselproducerende dieren/indicaties;

- er is geen geregistreerd diergeneesmiddel beschikbaar in een andere EU-lidstaat.

Toepassing ervan kan alleen incidenteel. Het autovaccin mag alleen worden gebruikt bij dezelfde big of op biggen die samen worden gehouden met de biggen waaruit het agens is geïsoleerd.

De toestemming voor productie van autovaccins is geregeld door de cascaderegelgeving en valt onder magistrale bereiding volgens de Regeling diergeneesmiddelen, artikel 4.10. Het autovaccin moet worden geproduceerd uit een besmettelijk agens en geïsoleerd van één of meer biggen die afkomstig zijn van het bedrijf waar de problemen zich voordoen. In principe is het elke diergeneeskundige praktijk of apotheker in Nederland met een geschikte ruimte toegestaan om autovaccins te produceren. De productie van autovaccin in daarvoor toegeruste laboratoria heeft echter de voorkeur.

De etikettering van de geproduceerde autovaccins dient in overeenstemming te zijn met de daarvoor geldende eisen, zoals vastgelegd in artikel 4.12 van de Regeling diergeneesmiddelen [Ministerie van Economische Zaken 2012]. Alle autovaccins dienen door een dierenarts of onder diens verantwoordelijkheid te worden toegediend met de daarbij geldende minimale wachttijd op basis van artikel 8A.2 van het Besluit diergeneesmiddelen [Ministerie van Veiligheid en Justitie 2012]

Noot 22 Ervaring gebruik autovaccins

Het gebruik van autovaccins op varkensbedrijven in Nederland is onderzocht in 2011 [van de Ven 2011]. Met een enquête onder gebruikers en producenten van autovaccins zijn gegevens verzameld over bereiding, gebruik en toepassing van autovaccins. Alle praktijken (n=11) gebruiken *Streptococcus suis*-autovaccins. Autovaccins worden vooral gebruikt om zeugen te vaccineren. Geen van de dierenartsen kon gegevens overleggen over effectiviteit van vaccins, en de ervaringen met autovaccins lijken te wisselen. Sommige dierenartsen vertelden goede ervaringen te hebben met autovaccins voor *S. suis* en slechte ervaringen met autovaccins voor *Clostridium*; dit was in tegenspraak met de praktische ervaringen van andere dierenartsen. Sommige dierenartsen dachten dat er een verschil in effectiviteit was tussen autovaccins voor verschillende serotypes van *S. suis*, maar andere dierenartsen hadden een tegenovergestelde mening en dachten dat er geen verschil was tussen de serotypes. Alle producenten van autovaccins (n=5) hanteren veiligheidseisen voor autovaccins. Ze voeren allen een steriliteitstest uit op aanwezigheid van bacteriën, schimmels en gisten.

Autovaccins worden niet getest op effectiviteit en veiligheid. Er is dus niets bekend over de veiligheid van het autovaccin voor de big en de risico's voor de mens na auto-injectie.

Noot 23 Therapie-evaluatie

Volgens de richtlijn Verantwoord gebruik van antimicrobiële middelen geldt het volgende.

- Het is van groot belang elke behandeling met antimicrobiële middelen te evalueren.
- De dierenarts is primair verantwoordelijk voor de therapie-evaluatie, het moment en de frequentie daarvan.
- Evaluatie is óf sluitstuk van de inzet van antimicrobiële middelen (bij succes) óf sturend voor een andere (antimicrobiële) behandeling.
- De therapie-evaluatie moet vastgelegd worden voor de patiënt- en bedrijfshistorie.
- Therapie-evaluatie omvat ten minste:
 - de gezondheidsstatus van het dier/het koppel en bij onvoldoende herstel of nieuwe ziektegevallen in het koppel,

- evaluatie van de waarschijnlijkheidsdiagnose,
 - evaluatie van de keuze van antimicrobiële middelen,
 - evaluatie van aanvullende maatregelen.
- Verminderde effectiviteit en bijwerkingen moeten binnen vijftien dagen gemeld worden bij het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen).

Referenties

AMASS, S.F., STEVENSON, G.W., KNOX, K.E. and REED, A., 1999. Efficacy of an autogenous vaccine for preventing streptococcosis in piglets. *Veterinary Medicine*, **94**(5), pp. 480-484.

AMASS, S.F., STEVENSON, G.W., VYVERBERG, B.D., HUXFORD, T.W., KNOX, K.E. and GROTE, L.A., 2000. Administration of a homologous bacterin to sows prefarrowing provided partial protection against streptococcosis in their weaned pigs. *Swine Health and Production*, **8**(5), pp. 217-219.

ARENDS, J.P. and ZANEN, H.C., 1988. Meningitis caused by *Streptococcus suis* in humans. *Reviews of Infectious Diseases*, **10**(1), pp. 131-137.

BAELE, M., CHIERS, K., DEVRIESE, L.A., SMITH, H.E., WISSELINK, H.J., VANEECHOUTTE, M. and HAESEBROUCK, F., 2001. The Gram-positive tonsillar and nasal flora of piglets before and after weaning. *Journal of Applied Microbiology*, **91**(6), pp. 997-1003.

BAUER, E., WILLIAMS, B.A., SMIDT, H., MOSENTHIN, R. and VERSTEGEN, M.W.A., 2006. Influence of dietary components on development of the microbiota in single-stomached species. *Nutrition Research Reviews*, **19**(1), pp. 63-78.

BAUMS, C.G., BRÜGGEMANN, C., KOCK, C., BEINEKE, A., WALDMANN, K.H. and VALENTIN-WEIGAND, P., 2010. Immunogenicity of an autogenous *Streptococcus suis* bacterin in preparturient sows and their piglets in relation to protection after weaning. *Clinical and Vaccine Immunology*, **17**(10), pp. 1589-1597.

BAUMS, C.G., KOCK, C., BEINEKE, A., BENNECKE, K., GOETHE, R., SCHRÖDER, C., WALDMANN, K.H. and VALENTIN-WEIGAND, P., 2009. *Streptococcus suis* bacterin and subunit vaccine immunogenicities and protective efficacies against serotypes 2 and 9. *Clinical and Vaccine Immunology*, **16**(2), pp. 200-208.

BAUMS, C.G. and VALENTIN-WEIGAND, P., 2009. Surface-associated and secreted factors of *Streptococcus suis* in epidemiology, pathogenesis and vaccine development. *Animal Health Research Reviews*, **10**(1), pp. 65-83.

BENNETT, R. and IJPELAAR, J., 2003. *Economic assessment of livestock diseases in Great Britain*. CSG 15, project ZZ0102. London, UK: Department for Environment Food & Rural Affairs.

BERTHELOT-HÉRAULT, F., GOTTSCHALK, M., LABBÉ, A., CARIOLET, R. and KOBISCH, M., 2001. Experimental airborne transmission of *Streptococcus suis* capsular type 2 in pigs. *Veterinary Microbiology*, **82**(1), pp. 69-80.

BROUWER, M.C., MCINTYRE, P., PRASAD, K. and VAN DE BEEK, D., 2013. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, **6**.

BÜTTNER, N., BEINEKE, A., DE BUHR, N., LILIENTHAL, S., MERKEL, J., WALDMANN, K., VALENTIN-WEIGAND, P. and BAUMS, C.G., 2012. *Streptococcus suis* serotype 9 bacterin immunogenicity and protective efficacy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **146**(3-4), pp. 191-200.

- CALLENS, B.F., HAESEBROUCK, F., MAES, D., BUTAYE, P., DEWULF, J. and BOYEN, F., 2013. Clinical resistance and decreased susceptibility in *Streptococcus suis* isolates from clinically healthy fattening pigs. *Microbial Drug Resistance*, **19**(2), pp. 146-151.
- CHABOT-ROY, G., WILLSON, P., SEGURA, M., LACOUTURE, S. and GOTTSCHALK, M., 2006. Phagocytosis and killing of *Streptococcus suis* by porcine neutrophils. *Microbial Pathogenesis*, **41**(1), pp. 21-32.
- CHARLAND, N., NIZET, V., RUBENS, C.E., KIM, K.S., LACOUTURE, S. and GOTTSCHALK, M., 2000. *Streptococcus suis* serotype 2 interactions with human brain microvascular endothelial cells. *Infection and Immunity*, **68**(2), pp. 637-643.
- CLIFTON-HADLEY, F.A., ALEXANDER, T.J., ENRIGHT, M.R. and GUISE, J., 1984. Monitoring herds for *Streptococcus suis* type 2 by sampling tonsils of slaughter pigs. *Veterinary Record*, **115**(22), pp. 562-564.
- DEE, S.A., CARLSON, A.R., WINKELMAN, N.L. and COREY, M.M., 1993. Effect of management practices on the *Streptococcus suis* carrier rate in nursery swine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **203**(2), pp. 295-299.
- DEKKER, C.N.T., BOUMA, A., DAEMEN, A.J.J.M., VAN LEENGOED, L.A.M.G., JONKER, F.H., WAGENAAR, J.A. and STEGEMAN, J.A., 2012. Homologous whole bacterin vaccination is not able to reduce *Streptococcus suis* serotype 9 strain 7997 transmission among pigs or colonization. *Vaccine*, **30**(7), pp. 1379-1387.
- DORR, P.M., BAKER, R.B., ALMOND, G.W., WAYNE, S.R. and GEBREYES, W.A., 2007. Epidemiologic assessment of *porcine circovirus* type 2 coinfection with other pathogens in swine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230**(2), pp. 244-250.
- DRITZ, S.S., SHI, J., KIELIAN, T.L., GOODBAND, R.D., NELSEN, J.L., TOKACH, M.D., CHENGAPPA, M.M., SMITH, J.E. and BLECHA, F., 1995. Influence of dietary beta-glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. *Journal of Animal Science*, **73**(11), pp. 3341-3350.
- ENRIGHT, M.R., ALEXANDER, T.J. and CLIFTON-HADLEY, F.A., 1987. Role of houseflies (*Musca domestica*) in the epidemiology of *Streptococcus suis* type 2. *Veterinary Record*, **121**(6), pp. 132-133.
- FENG, W., LASTER, S.M., TOMPKINS, M., BROWN, T., XU, J.-., ALTIER, C., GOMEZ, W., BENFIELD, D. and MCCAWE, M.B., 2001. In utero infection by porcine reproductive and respiratory syndrome virus is sufficient to increase susceptibility of piglets to challenge by *Streptococcus suis* type II. *Journal of Virology*, **75**(10), pp. 4889-4895.
- FERRANDO, M.L., 2012. *Interactions of Streptococcus suis with host mucosa*, Wageningen University.
- FITTIPALDI, N., SEGURA, M., GRENIER, D. and GOTTSCHALK, M., 2012. Virulence factors involved in the pathogenesis of the infection caused by the swine pathogen and zoonotic agent *Streptococcus suis*. *Future Microbiology*, **7**(2), pp. 259-279.
- GALINA, L., PIJOAN, C., SITJAR, M., CHRISTIANSON, W.T., ROSSOW, K. and COLLINS, J.E., 1994. Interaction between *Streptococcus suis* serotype 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus in specific pathogen-free piglets. *Veterinary Record*, **134**(3), pp. 60-64.

- GEZONDHEIDSRAAD, 2011. *Antibiotica in de veeteelt en resistente bacteriën bij mensen*. 2011/16.
- GIGUÈRE, S., PRESCOTT, F.J., BAGGOT, J.D., WALKER, R.D. and DOWLING, P.M., 2006. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 4 edn. Ames: Blackwell Publishing.
- GOTTSCHALK, M., 2012. Streptococcosis. In: J.J. ZIMMERMAN, L.A. KARRIKER, A. RAMIREZ, K.J. SCHWARTZ and G.W. STEVENSON, eds., *Diseases of swine*. 10th edn. Chichester: Wiley-Blackwell, pp. 841-854.
- HENDRIKSEN, R.S., MEVIUS, D.J., SCHROETER, A., TEALE, C., JOUY, E., BUTAYE, P., FRANCO, A., UTINANE, A., AMADO, A., MORENO, M., GREKO, C., STÄRK, K.D.C., BERGHOLD, C., MYLLYNIEMI, A., HOSZOWSKI, A., SUNDE, M. and AARESTRUP, F.M., 2008. Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004: the ARBAO-II study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, **50**:19, pp. 1-10.
- HIGGINS, R., GOTTSCHALK, M., MITTAL, K.R. and BEAUDOIN, M., 1990. *Streptococcus suis* infection in swine. A sixteen month study. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **54**(1), pp. 170-173.
- HOEFLING, D.C., 1998. Tracking the incidence of porcine respiratory diseases. *Veterinary Medicine*, **93**(4), pp. 391-398.
- HOOPER, L.V. and GORDON, J.I., 2001. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, **292**(5519), pp. 1115-1118.
- HOOPER, L.V., LITTMAN, D.R. and MACPHERSON, A.J., 2012. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, **336**(6086), pp. 1268-1273.
- HOUDE, M., GOTTSCHALK, M., GAGNON, F., VAN CALSTEREN, M. and SEGURA, M., 2012. *Streptococcus suis* capsular polysaccharide inhibits phagocytosis through destabilization of lipid microdomains and prevents lactosylceramide-dependent recognition. *Infection and Immunity*, **80**(2), pp. 506-517.
- IGLESIAS, G.J., TRUJANO, M., LOKENSGARD, J. and MOLITOR, T., 1992. Study of the potential involvement of pseudorabies virus in swine respiratory disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **56**(1), pp. 74-77.
- JENSEN, H.E., GYLLENSTEN, J., HOFMAN, C., LEIFSSON, P.S., AGERHOLM, J.S., BOYE, M. and AALBÆK, B., 2010. Histologic and bacteriologic findings in valvular endocarditis of slaughter-age pigs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **22**(6), pp. 921-927.
- KONSTANTINOV, S.R., AWATI, A.A., WILLIAMS, B.A., MILLER, B.G., JONES, P., STOKES, C.R., AKKERMANS, A.D.L., SMIDT, H. and DE VOS, W.M., 2006. Post-natal development of the porcine microbiota composition and activities. *Environmental Microbiology*, **8**(7), pp. 1191-1199.
- KUIPER, R. and VAN NIEUWSTADT, R.A., 2008. *Het klinisch onderzoek van paard en landbouwhuisdieren*. 4 edn. Maarssen: Reed Business.
- LALONDE, M., SEGURA, M., LACOUTURE, S. and GOTTSCHALK, M., 2000. Interactions between *Streptococcus suis* serotype 2 and different epithelial cell lines. *Microbiology*, **146**(8), pp. 1913-1921.

- MADER, J.T., SHIRTLIFF, M. and CALHOUN, J.H., 1999. The host and the skeletal infection: classification and pathogenesis of acute bacterial bone and joint sepsis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **13**(1), pp. 1-20.
- MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN, 2013. *Regeling 15-08-2013, nr. WJZ/13031524, houdende wijziging van de Regeling diergeneesmiddelen in verband met het toepassen van antibiotica door houders van dieren.*
- MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN, 2012. *Regeling diergeneesmiddelen 12-12-2012, nr. WJZ/12375453, houdende regels inzake diergeneesmiddelen.*
- MINISTERIE VAN VEILIGHEID EN JUSTITIE, 2012. *Besluit diergeneesmiddelen 02-11-2012, houdende nadere regels omtrent diergeneesmiddelen.*
- NGHIA, H.D., TU LE, T.P., WOLBERS, M., THAI, C.Q., HOANG, N.V., NGU, T.V., THAO LE, T.P., PHU, N.H., CHAU, T.T., SINH, D.X., DIEP, T.S., HANG, H.T., TRUONG, H., CAMPBELL, J., CHAU, N.V., CHINH, N.T., DUNG, N.V., HOA, N.T., SPRATT, B.G., HIEN, T.T., FARRAR, J. and SCHULTSZ, C., 2011. Risk factors of *Streptococcus suis* infection in Vietnam. A case-control study. *PloS ONE*, **6**(3), pp. 1-10.
- PALZER, A., RITZMANN, M., WOLF, G. and HEINRITZI, K., 2008. Associations between pathogens in healthy pigs and pigs with pneumonia. *Veterinary Record*, **162**(9), pp. 267-271.
- PÉREZ GUTIÉRREZ, O., 2010. *Unraveling piglet gut microbiota dynamics in response to feed additives*, Wageningen University.
- QUINN, P.J., MARKEY, B.K., LEONARD, F.C., FITZPATRICK, E.S., FANNING, S. and HARTIGAN, P.J., 2011. *Veterinary microbiology and microbial disease*. 2 edn. Chichester: Wiley-Blackwell.
- REAMS, R.Y., GLICKMAN, L.T., HARRINGTON, D.D., THACKER, H.L. and BOWERSOCK, T.B., 1994. *Streptococcus suis* infection in swine: a retrospective study of 256 cases. Part II. Clinical signs, gross and microscopic lesions and coexisting micro-organisms. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **6**(3), pp. 326-334.
- ROBERTSON, I.D., BLACKMORE, D.K., HAMPSON, D.J. and FU, Z.F., 1991. A longitudinal study of natural infection of piglets with *Streptococcus suis* types 1 and 2. *Epidemiology and Infection*, **107**(1), pp. 119-126.
- ROSSOW, K.D., 1998. Porcine reproductive and respiratory syndrome. *Veterinary Pathology*, **35**(1), pp. 1-20.
- SCHULTSZ, C., JANSEN, E., KEIJZERS, W., ROTHKAMP, A., DUIM, B., WAGENAAR, J.A. and VAN DER ENDE, A., 2012. Differences in the population structure of invasive *Streptococcus suis* strains isolated from pigs and from humans in The Netherlands. *PLoS ONE*, **7**(5), pp. 1-6.
- SILLEY, P. and BREWSTER, G., 1988. Kill kinetics of the cephalosporin antibiotics cephalexin and cefuroxime against bacteria of veterinary importance. *Veterinary Record*, **123**(13), pp. 343-345.
- STAATS, J.J., FEDER, I., OKWUMABUA, O. and CHENGAPPA, M.M., 1997. *Streptococcus suis*: past and present. *Veterinary Research Communications*, **21**(6), pp. 381-407.

SU, Y., YAO, W., PEREZ-GUTIERREZ, O.N., SMIDT, H. and ZHU, W.Y., 2008. Changes in abundance of *Lactobacillus* spp. and *Streptococcus suis* in the stomach, jejunum and ileum of piglets after weaning. *FEMS Microbiology Ecology*, **66**(3), pp. 546-555.

SWENSON, C.L., BOISVERT, A.M., KRUGER, J.M. and GIBBONS-BURGENER, S.N., 2004. Evaluation of modified Wright-staining of urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **224**(8), pp. 1282-1289.

SWILDENS, B., NIELEN, M., WISSELINK, H.J., VERHEIJEN, J.H.M. and STEGEMAN, J.A., 2007. Elimination of strains of *Streptococcus suis* serotype 2 from the tonsils of carrier sows by combined medication and vaccination. *Veterinary Record*, **160**(18), pp. 619-621.

SWILDENS, B., STOCKHOFF-ZURWIEDEN, N., MEULEN, J., van der, WISSELINK, H.J., NIELEN, M. and NIEWOLD, T.A., 2004. Intestinal translocation of *Streptococcus suis* type 2 EF⁺ in pigs. *Veterinary Microbiology*, **103**(1-2), pp. 29-33.

SWILDENS, B., WISSELINK, H.J., ENGEL, B., SMITH, H.E., NIELEN, M., VERHEIJEN, J.H.M. and STEGEMAN, J.A., 2005. Detection of extracellular factor-positive *Streptococcus suis* serotype 2 strains in tonsillar swabs of live sows by PCR. *Veterinary Microbiology*, **109**(3-4), pp. 223-228.

TAYLOR, D.J., 2006. *Pig diseases*. 8 edn. Suffolk: St Edmundsbury Press Ltd.

TENENBAUM, T., ADAM, R., EGGELNPÖHLER, I., MATALON, D., SEIBT, A., NOVOTNY, G.E.K., GALLA, H.-. and SCHROTEN, H., 2005. Strain-dependent disruption of blood-cerebrospinal fluid barrier by *Streptococcus suis* in vitro. *FEMS immunology and medical microbiology*, **44**(1), pp. 25-34.

TENENBAUM, T., MATALON, D., ADAM, R., SEIBT, A., WEWER, C., SCHWERK, C., GALLA, H.-. and SCHROTEN, H., 2008. Dexamethasone prevents alteration of tight junction-associated proteins and barrier function in porcine choroid plexus epithelial cells after infection with *Streptococcus suis* in vitro. *Brain research*, **1229**(10 September), pp. 1-17.

TENENBAUM, T., PAPANDREOU, T., GELLRICH, D., FRIEDRICHS, U., SEIBT, A., ADAM, R., WEWER, C., GALLA, H., SCHWERK, C. and SCHROTEN, H., 2009. Polar bacterial invasion and translocation of *Streptococcus suis* across the blood-cerebrospinal fluid barrier in vitro. *Cellular Microbiology*, **11**(2), pp. 323-336.

THANAWONGNUWECH, R., HALBUR, P.G. and THACKER, E.L., 2000. The role of pulmonary intravascular macrophages in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Animal Health Research Reviews*, **1**(2), pp. 95-102.

VAN DE BEEK, D., SPANJAARD, L. and DE GANS, J., 2008. *Streptococcus suis* meningitis in the Netherlands. *Journal of Infection*, **57**(2), pp. 158-161.

VAN DE VEN, G.F.A., 2011. *The use of autogenous vaccines in the Dutch pig industry and suggestions for new legislation of autogenous vaccines*, Utrecht University.

VAN DER PEET-SCHWERING, C.M.C., BINNENDIJK, G.P., KUIJKEN, N., RAYMAKERS, R. and LAMERS, J., 2008. *Beheersing van Streptococcus suis bij gespeende biggen door managementmaatregelen*. 119. Lelystad: Animal Sciences Group, Wageningen University.

- VAN ESCH, E., WELLENBERG, G. and BOUKAMP, F., 2007. Nieuwe test geeft meer zicht op infectie met *Streptococcus*. *GD Varken*, **45**(3), pp. 14-15.
- VANIER, G., SEGURA, M., FRIEDL, P., LACOUTURE, S. and GOTTSCHALK, M., 2004. Invasion of porcine brain microvascular endothelial cells by *Streptococcus suis* serotype 2. *Infection and Immunity*, **72**(3), pp. 1441-1449.
- VECHT, U., ARENDS, J.P., VAN DER MOLEN, E.J. and VAN LEENGOED, L.A., 1989. Differences in virulence between two strains of *Streptococcus suis* type II after experimentally induced infection of newborn germ-free pigs. *American Journal of Veterinary Research*, **50**(7), pp. 1037-1043.
- VECHT, U., VAN LEENGOED, L.A.M.G. and VERHEIJEN, E.R.M., 1985. *Streptococcus suis* infections in pigs in the Netherlands (Part I). *Veterinary Quarterly*, **7**(4), pp. 315-321.
- VECHT, U., WISSELINK, H.J., VAN DIJK, J.E. and SMITH, H.E., 1992. Virulence of *Streptococcus suis* type 2 strains in newborn germfree pigs depends on phenotype. *Infection and Immunity*, **60**(2), pp. 550-556.
- VERDONK, J.M.A.J., 2006. *Nutritional strategy affects gut wall integrity in weaned piglets*, Wageningen University.
- WERKGROEP VETERINAIR ANTIBIOTICUM BELEID, 2012. *Formularium varken*. Houten: Koninklijke Maatschappij voor Diergeneeskunde.
- WERTHEIM, H.F., NGUYEN, H.N., TAYLOR, W., LIEN, T.T., NGO, H.T., NGUYEN, T.Q., NGUYEN, B.N., NGUYEN, H.H., NGUYEN, H.M., NGUYEN, C.T., DAO, T.T., NGUYEN, T.V., FOX, A., FARRAR, J., SCHULTSZ, C., NGUYEN, H.D., NGUYEN, K.V. and HORBY, P., 2009. *Streptococcus suis*, an important cause of adult bacterial meningitis in northern Vietnam. *PloS ONE*, **4**(6), pp. 1-5.
- WERTHEIM, H.F.L., NGHIA, H.D.T., TAYLOR, W. and SCHULTSZ, C., 2009. *Streptococcus suis*: an emerging human pathogen. *Clinical Infectious Diseases*, **48**(5), pp. 617-625.
- WINDSOR, R.S. and ELLIOTT, S.D., 1975. Streptococcal infection in young pigs: IV. An Outbreak of streptococcal meningitis in weaned pigs. *Journal of Hygiene*, **75**(1), pp. 69-78.
- WISSELINK, H.J., JOOSTEN, J.J. and SMITH, H.E., 2002. Multiplex PCR assays for simultaneous detection of six major serotypes and two virulence-associated phenotypes of *Streptococcus suis* in tonsillar specimens from pigs. *Journal of Clinical Microbiology*, **40**(8), pp. 2922-2929.
- WISSELINK, H.J., VECHE, U., STOCKHOFF-ZURWIEDEN, N. and SMITH, H.E., 2001. Protection of pigs against challenge with virulent *Streptococcus suis* serotype 2 strains by a muramidase-released protein and extracellular factor vaccine. *Veterinary Record*, **148**(15), pp. 473-477.
- WISSELINK, H.J., SMITH, H.E., STOCKHOFF-ZURWIEDEN, N., PEPERKAMP, K. and VECHE, U., 2000. Distribution of capsular types and production of muramidase-released protein (MRP) and extracellular factor (EF) of *Streptococcus suis* strains isolated from diseased pigs in seven European countries. *Veterinary Microbiology*, **74**(3), pp. 237-248.
- WISSELINK, H.J., STOCKHOFF-ZURWIEDEN, N., HILGERS, L.A.T. and SMITH, H.E., 2002. Assessment of protective efficacy of live and killed vaccines based on a non-encapsulated mutant of *Streptococcus suis* serotype 2. *Veterinary Microbiology*, **84**(1-2), pp. 155-168.

ZEMAN, D.H., 1996. Diagnostic notes: Concurrent respiratory infections in 221 cases of PRRS virus pneumonia: 1992-1994. *Swine Health and Production*, **4**(3), pp. 143-145.