

THERAPEUTICA EN VISTEELT
IN NEDERLAND

LAC nr. 89.1

April, 1988 (rev.2)

Ir. A.R. Schütte
Dr. J.L. Grondel

Vakgroep Experimentele Diermorphologie en Celbiologie
Landbouwniversiteit Wageningen

In opdracht van:

Ministerie van Landbouw en Visserij
Directie Voedings- en Kwaliteitsaangelegenheden

5-88

Het voor u liggende LAC-rapport 'Therapeutica en Visteelt in Nederland' kan onderverdeeld worden in drie delen:

- | | |
|--|-------------|
| * Verantwoording, conclusies en aanbevelingen van de Landbouwadviescommissie Milieukritische Stoffen | blz.
a,b |
| * Het rapport 'Therapeutica en Visteelt in Nederland', zoals gewijzigd na commentaar van een aantal deskundigen. | 1-33 |
| * Aanvullende bijlage: Diergeneesmiddelen zoals die worden toegepast bij vissen.
Deze bijlage is samengesteld onder verantwoordelijkheid van de firma Brocacef BV te Maarsen. | I t/m V |

VERANTWOORDING, CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN VAN DE LANDBOUWADVIESCOMMISSIE MILIEUKRITISCHE STOFFEN

Visteelt is in Nederland een jonge, maar groeiende bedrijfstak. Evenals bij andere intensieve dierhouderijen worden bij de productie van gekweekte vis diergeneesmiddelen toegepast. Weinig is echter bekend over welke middelen worden gebruikt, met welke indicatie en in welke mate. Eveneens is weinig bekend over de residuvorming van deze stoffen in de vis, en de leefomgeving van de vis, en de schadelijkheid van de residuen voor de consument en voor het milieu.

De Landbouwadviscommissie Milieukritische Stoffen (LAC), meer in het bijzonder de Werkgroep Diergeneesmiddelen van de LAC, houdt zich sinds enige tijd bezig met bovenstaande problematiek. Om inzicht te krijgen in de omvang hiervan is op verzoek van de Werkgroep door de directie Voedings- en Kwaliteitsaangelegenheden van het Ministerie van Landbouw en Visserij aan de vakgroep Experimentele Diermorfologie en Celbiologie van de Landbouwuniversiteit Wageningen opdracht verleend een eerste inventarisatie te maken van de kwantitatieve en kwalitatieve aspecten van diergeneesmiddelen-gebruik bij vissen.

In het onderzoek is geïnventariseerd welke middelen in de Nederlandse visteelt worden toegepast, in welke hoeveelheden deze middelen gebruikt worden en wat er bekend is over residuen van eventuele schadelijke bijwerkingen voor de consument. Het rapport richt zich op voor consumptie doeleinden producerende, commerciële teeltsystemen.

Voor de inventarisatie is o.a. gebruik gemaakt van informatie, verkregen via een telefonische enquête onder vistelers. Tevens is gebruik gemaakt van de expertise van deskundigen op het gebied van visteelt.

CONCLUSIES

Op basis van het uitgevoerde onderzoek komt de LAC tot de volgende conclusies:

Omvang verbruik:

De omvang van het gebruik van diergeneesmiddelen in de visteelt lijkt gering te zijn. Daarnaast lijken de stoffen te worden toegepast geruime tijd vóór het afleveren van de vissen. De kans op blootstelling van de consument aan residuen van diergeneesmiddelen bij het consumeren van vis lijkt dan ook niet erg groot, temeer daar slechts een zeer klein deel van ons voedselpakket uit gekweekte vis bestaat.

Residuvorming:

Het betrekkelijk geringe diergeneesmiddelgebruik in de visteelt zegt nog weinig over de risico's, verbonden aan de consumptie van vis(-producten). Weinig is bekend over de eliminatie van deze stoffen uit het lichaam van de vis (residuvorming). Deze eliminatie is in een aantal gevallen temperatuurs- en species-afhankelijk. Dit kan een relatief lange aanwezigheid van b.v. antimicrobiële

middelen in vissen tot gevolg hebben. Ook is weinig bekend over de mate waarin (residuen van) diergeneesmiddelen in het milieu terechtkomen en de persistentie van deze middelen in het milieu.

Resistentie-ontwikkeling:

Diergeneesmiddelen (veelal antimicrobiële middelen) worden in de visteelt vaak preventief toegepast. Bovendien wordt, in geval van ziekte-uitbraak, niet zelden overgegaan tot medicatie, vóórdat een adequate diagnose is gesteld. Daarbij wordt vaak gewerkt met breed-spectrum middelen. Langdurige behandeling met antimicrobiële middelen kan, zelfs bij optimale dosering, resistentie-vorming tot gevolg hebben bij pathogene micro-organismen in de vis zelf én in het leefmilieu van de vis. De kans op resistentievorming wordt nog groter als medicatie geschiedt over een te lange periode bij een sub-optimale dosering. In de paltingteelt worden al regelmatig stammen van multi-resistente micro-organismen aangetroffen. Naast risico's voor de dierziektebestrijding zou dit ook risico's in kunnen houden voor de consument.

AANBEVELINGEN

Aan de hand van bovenstaande bevindingen komt de LAC tot de volgende aanbevelingen met betrekking tot het beleid op het gebied van residuen van therapeutica in de visteelt:

- 1) Om meer inzicht te krijgen in de daadwerkelijke omvang van de residuproblematiek van de aquacultuur moet aan de hand van een signalerings-onderzoek bij voor consumptie bestemde kweekvissen per vissoort worden vastgesteld met welke frequentie en in welke mate residuen van diergeneesmiddelen worden aangetroffen en om welke stoffen het hierbij gaat.
- 2) Om meer inzicht te krijgen in de risico's voor het ontstaan van residuen van diergeneesmiddelen in vissen moet (meer) onderzoek worden gedaan naar de lotgevallen van de meest gebruikte middelen in vissen. Hierbij moet worden onderzocht:
 - de farmacokinetiek van de stof in de vis;
 - de persistentie van residuen in zowel levende als dode vis en de aan de residuen verbonden risico's voor de consument;
 - milieu-effecten.
- 3) Om een rationele farmacotherapie bij vissen te bevorderen moet (meer) onderzoek worden gedaan naar de effectiviteit van de diverse antimicrobiële middelen en de wijze, waarop kan worden gekomen tot een optimale therapie voor de aandoening waartegen het middel wordt gebruikt.

THERAPEUTICA EN VISTEELT
IN NEDERLAND

April, 1988 (rev.2)

Ir. A.R. Schütte
Dr. J.L. Grondel

Vakgroep Experimentele Diermorphologie en Celbiologie
Landbouwniversiteit Wageningen

In opdracht van:

Ministerie van Landbouw en Visserij
Directie Voedings- en Kwaliteitsaangelegenheden

VOORWOORD

In dit rapport is een grote hoeveelheid aan informatie samengevat afkomstig uit zeer vele informatiebronnen, variërend van overheidsinstanties tot praktiserende vistelers. Zonder deze informatiebronnen zou dit rapport nooit tot stand hebben kunnen komen. Bij deze worden dan ook alle personen, bedrijven en instanties die hun medewerking hebben verleend hiervoor bedankt.

INHOUD

	blz.
1. Inleiding	
1.1. Inleiding	4
1.2. Taakstelling	5
1.3. De werkgroep	6
1.4. Werkwijze	6
2. Visgeneesmiddelen	
2.1. Visgeneesmiddelen in het algemeen	7
2.2. Gemedicineerde visvoerders	8
3. Het gebruik van diergeneesmiddelen per vissoort	
3.1. Inleiding	10
3.2. Forel	10
3.3. Meerval	11
3.4. Paling	12
3.4.1. De zwemblaasworm	13
4. Literatuuronderzoek	
4.1. Inleiding	15
4.2. Malachietgroen	15
4.3. Formaline	16
4.4. Oxytetracycline	16
4.5. Sulfonamiden	17
4.6. Nitrofuranen	18
5. Wetgeving	19
6. Conclusies	21
 Bijlage I: Lijst van medewerkende instanties	22
Bijlage II: Visgeneesmiddelen	23
Bijlage III: Literatuur	25

1. INLEIDING

1.1. Inleiding

Visteelt is in Nederland een relatief jonge maar sterk groeiende bedrijfstak. In de afgelopen jaren is deze groei voornamelijk tot stand gekomen door een explosieve ontwikkeling van de meervalteelt. Voor de komende jaren wordt vooral een toename verwacht van de geteelde paling.

Forellenteelt is waarschijnlijk het meest bekend maar het productievolume ligt beduidend lager in vergelijking met de vorige soorten. Naar verwachting zal dit in de toekomst weinig veranderen.

De diergezondheid is bij een intensieve, productie gerichte, dierhouderij van groot economisch belang voor een zo efficiënt mogelijke productie. Bij deze intensieve dierhouderij spelen geneesmiddelen dan ook een belangrijke rol.

Door een ten opzichte van de natuurlijke situatie sterk verhoogde infectiedruk en door de eventuele productiestress is er een vergroot risico van een ziekteuitbraak. Preventief en curatief gebruik van genees- en ontsmettingsmiddelen blijkt dan ook onvermijdelijk. Het gebruik van deze producten bij voor de consumptie bestemde dieren kan aanleiding geven tot het ontstaan van residuen. Dit is natuurlijk een ongewenste situatie en wordt in de intensieve veehouderij als zodanig dan ook onderkend. Zoals reeds aangegeven in het 'Advies voedseladditieven en verontreinigingen; technologische en toxicologische richtlijnen' van de Voedingsraad (1984), is voor een doeltreffende bescherming van de consument tegen de opname van residuen van diergeneesmiddelen een regulering noodzakelijk die, voor wat betreft het gebruik van deze middelen, grenzen stelt op basis van de residuen. Met name van antimicrobiële middelen zijn op basis van de "Aanvaardbare Dagelijkse Inname (ADI)" maximaal toelaatbare gehalten in voor consumptie bestemde producten vastgesteld. Om deze grenswaarden te bereiken zal na toediening van een geneesmiddel rekening gehouden moeten worden met een, op basis van farmacokinetische modellen, vastgestelde wachtermijn.

Dit is naast de veehouderij ook van toepassing op de intensieve visteelt. Het blijkt echter dat er, zowel in klinisch opzicht als met betrekking tot residuen, nauwelijks documentatie beschikbaar is over de in de intensieve visteelt gebruikte middelen. In de huidige praktijk worden veelal de resultaten van onderzoek bij zoogdieren gextrapoleerd naar de vis. Uit recent farmacokinetisch onderzoek is echter naar voren gekomen dat bepaalde farmaca (o.a. Oxytetracycline, Sulfadimidine en Chlooramfenicol) zich, met betrekking tot de halfwaardetijd, metabolisering en residuvorming, beduidend verschillend gedragen in vis in vergelijking met zoogdieren. Met name temperatuurseffecten en verschillen tussen soorten zijn slechts summier onderzocht.

Een en ander heeft tot gevolg dat de therapie en uitspraken voor wat betreft de residuvorming beperkt theoretisch zijn onderbouwd en dus niet 100% betrouwbaar.

Het intensief produceren van vis is bij de nederlandse bevolking (nog) weinig bekend. Ook al heeft de consument in het verleden bewezen gevoelig te reageren op al dan niet vermeende misstanden voor wat betreft hormonen of antimicrobiële middelen in de veehouderij, de intensieve visteelt heeft, door haar onbekendheid, vanuit die hoek nog weinig te vrezen. Enige negatieve publiciteit zal echter deze jonge bedrijfstak sterk in haar ontwikkeling kunnen belemmeren. Kennis van de visteelt in combinatie met de aldaar gebruikte geneesmiddelen bij onder andere de overheid is noodzakelijk om alert te kunnen reageren op eventuele misstanden maar ook om onjuiste berichtgeving te kunnen ontzenuwen.

1.2. Taakstelling

Voornoemde problematiek, met de nadruk op de residuen, werd onderkend door het Ministerie van Landbouw en Visserij, Directie Voedings en Kwaliteitsaangelegenheden (VKA). Om inzicht te verkrijgen in de omvang van het probleem was het noodzakelijk om eerst de omvang van het geneesmiddelengebruik in de nederlandse visteelt vast te stellen en deze te relateren aan de groeioprognose voor deze bedrijfstak.

Deze inventarisatie is ondergebracht in dit rapport.

Primair is dus vastgesteld:

1. Welke middelen worden in de nederlandse visteelt toegepast.
2. In welke hoeveelheden worden deze middelen toegepast.
3. Wat is er van deze middelen bekend over eventuele residuen en/of schadelijke bijwerkingen voor de consument.

Slechts de commerciële en voor consumptie doeleinden producerende teeltsystemen zoals die van forel (*Salmo gairdneri*), de Afrikaanse meerval (*Clarias gariepinus*) en de paling (*Anguilla anguilla*) zijn onderzocht. De kweek van siervis en van vis bestemd voor uitzetting in de binnenwateren, ook al zal de laatste incidenteel worden geconsumeerd, valt hier dus buiten.

Volgens de letter van de wet zijn ontsmettingsmiddelen en bijvoorbeeld middelen voor de bestrijding van ectoparasieten geen diergeneesmiddelen en vallen als zodanig onder de bestrijdingsmiddelenwet. In dit rapport is, tenzij anders aangegeven, het woord geneesmiddel in de ruimste zin van het woord genterpreteerd: alle stoffen die voor preventieve dan wel curatieve doeleinden op welke wijze dan ook worden toegepast in de visteelt.

1.3. De werkgroep

Direct belanghebbende van het onderzoek was het Ministerie van Landbouw en Visserij, Directie VKA bij name van Mw. Dr. C.H.M. Julicher. Opzetten en afbakenen van de probleemstelling geschiedde in overleg met Drs. J.A.C. Vink, Ministerie van Landbouw en Visserij, Directie Visserijen.

Dr. J.L. Grondel is verbonden als wetenschappelijk medewerker bij de Vakgroep Experimentele Diermorphologie en Celbiologie (EDC) aan de Landbouwniversiteit Wageningen. Zijn dissertatie handelde over de invloed van antimicrobiële middelen op het immuunsysteem en bouwde voort op de onderzoekstraditie bij de vakgroep waarbij deze farmaca en vaccinatie bij vissen centraal staan. Ir. A.R. Schütte was student visteelt aan de Landbouwniversiteit en heeft in die hoedanigheid farmacokinetisch onderzoek gedaan aan verschillende vissoorten bij de Vakgroep EDC. Momenteel is hij werkzaam als project manager bij Visteeltkundig Ingenieursbureau 'Catvis' te s'Hertogenbosch.

1.4. Werkwijze

De persoonlijke en telefonische interviews met vistelers, visteeltorganisaties, overheidsinstellingen en veevoederbedrijven vormden belangrijke informatiebronnen. Een lijst van informanten, met uitzondering van de vistelers en veevoederbedrijven, is opgenomen in bijlage I. Zo veel mogelijk vistelers werden benaderd om kwalitatieve en kwantitatieve gegevens te verkrijgen over de gebruikte geneesmiddelen in het afgelopen jaar samen met de geschatte visproductie. Bij de uit de telefonische enquête onder visproducenten verkregen getallen moet worden opgemerkt dat deze niet op hun betrouwbaarheid zijn of kunnen worden getoetst. Aan veevoederbedrijven werd gevraagd naar de hoeveelheid geproduceerd visvoer en of er gemedicineerd voeder ten behoeve van de visteelt was geleverd.

Om een overzicht te krijgen van de hoeveelheid relevante literatuur is in samenwerking met het Publicatie en Documentatie Centrum Landbouwniversiteit (PUDOC) een literatuurstudie verricht. De databanken 'Agris', 'Agricola' en 'American Science Fisheries Abstracts (ASFA)' zijn doorzocht. Een selectie van de zo verkregen referenties werd aangevraagd via bibliotheek Zodiac en verwerkt in dit rapport (Bijlage III).

2. VISGENEESMIDDELEN

2.1. Visgeneesmiddelen in het algemeen

Er blijkt een breed scala van geneesmiddelen beschikbaar te zijn voor gebruik in de visteelt, variërend van landbouwzout tot het speciaal voor de visteelt ontwikkelde antimicrobieel middel Nifurpyrinol. In bijlage II zijn enkele van de meest bekende geneesmiddelen voor visteeltkundig gebruik ondergebracht. De cijfers achter het product corresponderen met die van de literatuurlijst (bijlage III). In de desbetreffende publicatie is meer gedetailleerde informatie te vinden over het product.

Ondanks de grote hoeveelheid verschillende produkten met antimicrobiële werking wordt er maar een beperkt aantal gebruikt in de huidige visteelt praktijk. Met ingang van oktober 1986 is het Centraal Diergeneeskundig Instituut (CDI) actief in het diagnosticeren van visziekten en vaststellen van de antibiotica-gevoeligheidsgrenzen voor de desbetreffende pathogenen. In tabel 2.1.2. wordt een frequentie weergegeven van de tot en met november 1987 door het CDI op basis van een gevoeligheidstest geadviseerde middelen. Vooral Furaltadone blijkt veelvuldig te worden geadviseerd. Flumequine blijkt uitstekend toepasbaar te zijn maar is qua prijsstelling voor de meeste viskwekers ongunstig.

Tabel 2.1.2.

Frequentietabel van op basis van een gevoeligheidstest door het CDI geadviseerde middelen ten behoeve van de visteelt (1986/1987).

Middel	Frequentie
-----	-----
Sulfonamide preparaten	7
Furaltadone	15
Flumequine	3
Trimethoprim/Chlooramfenicol	
/Neomycine combinatie	3
Oxytetracycline	2
-----	-----

Ook de Werkgroep Veterinaire Aquacultuur meldde het gebruik van slechts een beperkt aantal antimicrobiële middelen in de nederlandse visteelt: Furaltadone, Oxytetracycline, Trimethoprim/Sulfonamide, Flumequine en Olaquinox zouden het meest frequent worden toegepast.

Een gebruikelijke toedieningsroute binnen de intensieve veehouderij is die via het voer. Deze gemedicineerde voeders dekken echter niet de totale hoeveelheid in de visteelt gebruikte antimicrobiële middelen. Vooral het palingmestvoeder,

een pasta, leent zich uitstekend voor het zelf bijmengen van geneesmiddelen. Ook pelletvoerders kunnen door de kweker zelf worden voorzien van een antimicrobieel middel door wat zonnebloemolie met daarin de stof aan het voer toe te voegen. Ook wordt met name Furaltadone wel toegepast als badbehandeling. Uit de telefonische enquête onder de viskwekers bleek dat een groot gedeelte van de antimicrobiële middelen preventief werd toegepast ofwel zonder dat er sprake was van een duidelijk ziektebeeld.

Naast antimicrobiële middelen wordt er veelvuldig gebruik gemaakt van de zogenaamde vrije geneesmiddelen (i.h.a. ontsmettings- en bestrijdingsmiddelen). Deze kunnen zonder tussenkomst van een dierenarts worden verkregen en toegepast. Door deze open markt is men voor het achterhalen van de gebruikte hoeveelheden aangewezen op de bereidwilligheid van de kwekers om inzage te geven over hun verbruik. Ook deze categorie van geneesmiddelen kent weer een grote verscheidenheid in soorten producten en indicaties voor gebruik. Veel van deze middelen hebben een antimicrobie (bij)werking en worden dan ook als zodanig wel toegepast. Ze werken dan echter weinig selectief en kunnen de vispopulatie zelf grote schade toebrengen. Het leeuwendeel wordt voornamelijk preventief gebruikt als ontsmettingsmiddel. Zo is bijvoorbeeld Chloramine-T een algemeen bekend ontsmettingsmiddel in de intensieve dierhouderij. Verdovingsmiddelen worden incidenteel toegepast, voornamelijk binnen de wetenschappelijke instituten. Voor de vage geruchten dat het gebruikt zou worden bij het vervoeren van levende vis over lange afstanden kon geen enkel bewijs worden gevonden. Geslachtshormonen worden incidenteel toegepast ten behoeve van de kunstmatige voortplanting van vissen.

2.2. GEMEDICINEERDE VISVOEDERS

Zoals reeds eerder vermeld, is het verstrekken van diergeneesmiddelen via het voer een gebruikelijke toedieningsroute in de intensieve veehouderij. Uit informatie vanuit de veevoedersector bleek echter dat deze toedieningswijze weinig wordt toegepast in de visteelt. Slechts twee antimicrobiële middelen zijn in de afgelopen jaren verwerkt in visvoerders: Furazolidon en Oxytetracycline. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het met Oxytetracycline gemedicineerde voer geproduceerd is ten behoeve van de karperteelt. Met Furazolidon gemedicineerd voedsel is met name toegepast in de forellenkwekerij. Overigens wordt furazolidon ook bij de aalkwekerij toegepast, o.a. voor badbehandeling. Door de vooralsnog geringe nederlandse markt is zowel het aantal aanbieders, voor zover bekend circa 5, als de totale visvoederproductie relatief gering.

Bereiders van gemedicineerde voeders zijn verplicht per kwartaal aan het Produktschap voor Veevoeder een opgave te verstrekken van hun productie, gespecificeerd naar diersoort en receptuur, Tot voor kort werden al deze gegevens jaarlijks door het produktschap verwerkt tot een beknopt overzicht. Vanaf 1986 is deze rapportage voor enige tijd opgeschort. Eind 1988 wordt een beknopte rapportage over 1986 en 1987 verwacht.

De meest recente beschikbare gegevens zijn van 1984 en 1985. In tabel 2.2.1. is de mengvoederproductie weergegeven van de in de enquete betrokken bedrijven in combinatie met de hoeveelheid gemedicineerd voer. Visvoeders waren als zodanig niet apart vermeld maar vallen hoogstwaarschijnlijk onder de rubriek overige. De in de enquete betrokken bedrijven waren goed voor 66,8 % van de totale nederlandse productie. De in tabel 2.2.1. weergegeven hoeveelheden voor vissen zijn afkomstig van mondelinge informatie van de nederlandse visvoederproducenten.

De meest in diervoeder verwerkte geneesmiddelen waren Oxytetracycline en Sulfadimidine. Tevens waren Furazolidon, de combinaties Furazolidon/Oxytetracycline, Lincomycine/Spectinomycine (Lincospectin) en Lincomycine afzonderlijk, van belang. In de visteelt blijken over het algemeen dezelfde medicijnen gebruikt te worden als in de overige veehouderij. Qua hoeveelheden is het gebruik van de gemedicineerde voeders binnen de visteelt zeer gering, zeker in vergelijking met de intensieve veehouderij.

Tabel 2.2.1.

De totale mengvoeder en gemedicineerde voederproductie in 1985 (tonnen) van 89 in de enquete betrokken bedrijven, gecombineerd met de gegevens van 1986 over visvoeders. De gegevens van 1986 zijn verkregen door middel van een enquete onder de visvoederfabrikanten.

Soort	Productie (tonnen)	Gemedicineerd (tonnen)	%Gemedicineerd

Varkens	4.652.245	156.195	3,36
Legpluimvee	1.304.743	7.228	0,55
Slachtpluimvee	845.396	15.997	1,89
Vissen	1250	4	0,32

3. GEBRUIK VAN DIERGENEESMIDDELEN PER VISSOORT

3.1. Inleiding

In dit hoofdstuk zijn de resultaten verwerkt van de telefonische enquête onder de nederlandse vistelers. Er zijn vragen gesteld over de productie, eventuele ziekten in het afgelopen jaar en de daarop volgende therapie. Opvallend was de medewerking van vrijwel alle geënquêteerde personen; bijna iedereen was bereid de gevraagde informatie te verschaffen. Deze informatie is echter niet op betrouwbaarheid getoetst.

Bij iedere vissoort is de geschatte productie vermeld van 1987 samen met de prognose voor 1990. De schatting voor de productie in 1990 is gebaseerd op informatie van zowel het Ministerie van Landbouw en Visserij als van uit de praktijk. Opgemerkt moet worden dat dergelijke schattingen niet volledig betrouwbaar zijn, de markt en productiemethodieken zijn nog te sterk aan veranderingen onderhevig.

3.2. FOREL

Gedurende de laatste jaren heeft er geen groei van de totale productie van consumptieforel plaatsgevonden. Nederland heeft een ongunstig klimaat voor de teelt van de regenboogforel; s'zomers te warm en s'winters te koud. De verwachtingen van de kweek van (zalm)forel in zoutwater waren hooggespannen, in de praktijk bleek echter de telkenmale optredende zomersterfte de rentabiliteit van kwekers te veel aan te tasten. Deze rentabiliteit staat verder onder druk door de toenemende import uit met name Denemarken. Door de gunstige milieumomstandigheden aldaar zijn de Denen in staat tegen een zeer lage kostprijs te produceren. Beide factoren leiden tot de verwachting dat de huidige productie van ongeveer 200 ton in de toekomst maar weinig toe zal nemen. Alleen de ontwikkeling van nieuwe teelttechnieken, zoals bijvoorbeeld in bassins op het land, in plaats van kooien in zee of in afgravingen, zal hier mogelijk verandering in kunnen brengen.

Afgelopen jaar blijkt er wel te zijn gemedicineerd (N.B. al het met Furazolidon gemedicineerde diervoeder was bestemd voor de nederlandse forellenteelt echter inclusief de teelt van forel voor het uitzetten in de binnenwateren), echter niet altijd tegen nader gedetermineerde pathogenen. In de regel wordt reeds als de vis enigszins aangetast blijkt te zijn therapeutisch behandeld. Exacte determinatie van de mogelijke veroorzakers is meestal een te lang durende kwestie. In één geval was er sprake van medicatie met SulfaDiTri (een Sulfoamide/Trimethoprim combinatie) voor het onderdrukken van een *Yersinia ruckeri* infectie.

Ondanks het uitgebreide scala aan beschreven ziekten bij salmoniden blijkt er het afgelopen jaar weinig schrikbarends te hebben afgespeeld op dit gebied in Nederland. Gezien het lage productieniveau en de toenemende zorg bij de import blijkt er weinig reden te zijn om hier voor de toekomst enige verandering in te verwachten.

3.3. MEERVAL

Na een stormachtige groei in de afgelopen 3 jaar ligt het productieniveau nu op ongeveer 300 ton. Er vindt een verschuiving plaats van vele kleine bedrijven met een productie < 5 ton naar enkele met een forser productievolume. Om te overleven blijkt het verzorgen van de eigen afzet essentieel. De Nederlandse markt lijkt verzadigd; echter de afzetmarkt in Duitsland, België en Frankrijk is groeiende. De sombere prognose van de overheid dat in 1990 het productie volume beneden het huidige peil zal liggen wordt dan ook niet door iedereen gedeeld.

De Afrikaanse meerval is een sterke vis die zonder veel ziekteproblemen in grote dichtheden kan worden gehouden. Het enige ziekteprobleem van betekenis is het Ruptured Intestinal Syndrome (RIS), ook wel het 'open buiken syndroom' genoemd. Bij het bereiken van het kritieke gewicht van 5 gram blijkt de buikwand door een nog niet vastgestelde oorzaak te kunnen scheuren. Uiteraard vindt dan snel een secundaire infectie plaats met veel in het water voorkomende microorganismen zoals *Flexibacter* spp en *Aeromonas* spp. Om besmetting van nog niet aangetaste vis te vermijden, wordt in deze fase wel preventief antimicrobieel middel toegediend. Vooralsnog bestaat de therapie voor RIS zelf uit het zo snel mogelijk overschrijden van het kritieke gewicht door bijvoorbeeld extra te voeren. Verder wordt er in de meervalteelt nauwelijks gemedicineerd wat zeker bij goede houderijomstandigheden ook vrijwel nooit nodig is. Slechts één kweker bleek regelmatig preventief te baden in Furaltadone-HCL. Wel wordt, naast de verwaarloosbare hoeveelheden antimicrobiële middelen, malachietgroen en formaline gebruikt tegen schimmel en ectoparasieten.

In totaal werden 49 bedrijven ondervraagd waarvan er 24 reeds van gestopt waren in verband met de te lage afzet. De ondervraagde nog producerende bedrijven hadden een gezamenlijke productie van 250 ton, de totale nederlandse productie wordt geschat op 300 ton. De algemene verwachting is dat de meervalproductie in 1990 iets gestegen zal zijn naar 350 ton.

3.4. PALING

Palingteelt behoort tot de meest veelbelovende vorm van aquacultuur in Nederland. In tegenstelling tot de meervalteelt is er reeds een ruime markt voor het eindprodukt aanwezig; in 1986 werd meer dan 5000 ton paling gempoteerd voor consumptie. De meest remmende factoren op de ontwikkeling van de palingteelt zijn de onzekere pootaal voorziening en de besmetting van wilde pootaal met de zwemblaasworm *Anguillicola crassa*. De bestrijding van deze parasiet is dusdanig gecompliceerd dat er in een apart hoofdstuk nader op wordt ingegaan. Een nieuwe ontwikkeling in de pootaalvoorziening is de opkomst van speciale glasaalopkweek bedrijven. In plaats van bezetting met wilde pootaal gevangen uit de binnenwateren wordt steeds meer gebruik gemaakt van vanaf het glasaalstadium opgekweekte pootaal. De aldus verkregen pootaal is reeds gewend aan het voer en is controleerbaar ziektevrij. Met name de inname van wilde pootaal in het paling afmestsysteem zorgt er voor dat een forse hoeveelheid diergeneesmiddelen wordt gebruikt in de palingteelt. Door de onzekere ziektestatus is het noodzakelijk om direct na inname de pootaal preventief te behandelen met allerlei geneesmiddelen variërend van formaline tot antimicrobiële middelen. Bij de glasaalteelt worden de nieuw gevangen aaltjes in quarantaine gehouden en eventueel in het beginstadium preventief of therapeutisch behandeld tegen ectoparasieten en/of schimmelinfecties. Dit gebeurt dan met formaline eventueel in combinatie met malachietgroen. Een andere reden voor het geneesmiddelen gebruik binnen de afmestbedrijven is de bestrijding van vibriose, een bacteriële infectie van paling. Vooral bij de teelt in brak of zout water is een uitbraak frequent te verwachten ook al is deze ziekte ook wel in zoet water voorgekomen. Ook wordt er preventief gemedicineerd tegen "witte stip", een infectie veroorzaakt door de parasiet *Ichthyophthyrus multifiliis*. In totaal zijn er 11 bedrijven ondervraagd die actief zijn in de palingteelt. Deze waren in 1986 verantwoordelijk voor een productie van ongeveer 125 ton paling en 10 ton uit glasaal opgekweekte pootaal. Voor deze productie werd gebruik gemaakt van:

40 kg Oxytetracycline
85 kg Furaltadone
7 kg Furazolidon
15 kg Malachietgroen
3000 liter Formaline
235 kg Sulfa-trimethoprim
5 kg Flumequine

De totale palingproductie wordt voor 1987 geschat op 150 à 175 ton. In de toekomst is een duidelijke stijging te verwachten van dit productievolume.

Ten eerste ligt het in de lijn der verwachting dat de bestrijding van de zwemblaasparasiet zijn vruchten zal gaan afwerpen terwijl ook steeds meer gebruik zal worden gemaakt van glasaal, zodat de reeds bestaande bedrijven hun productie beduidend kunnen opvoeren. Tevens staat de bouw van nieuwe palingkwekerijen met een totale geschatte productiecapaciteit van circa 400 ton op stapel. De totale productie voor 1990 wordt dan geschat op circa 750 ton. Het diergeneesmiddelgebruik in de palingteelt hoeft in de toekomst niet evenredig met de productie toe te nemen. Voorwaarde daarvoor is dat wordt uitgegaan van glasaal en gebruik wordt gemaakt van zuiver, ziektevrij water.

3.4.1. DE ZWEMBLAASWORM

Reeds in 1979 werd in Japan melding gemaakt van de grotere vatbaarheid van de Europese paling, in tegenstelling tot de Japanse aal (*Anguilla japonica*), voor de zwemblaasworm *Anguillicola crassa*. Waarschijnlijk door import uit de Japanse regio wordt de parasiet sinds 1985 veelvuldig in de Europese wateren aangetroffen. De paling fungeert als hoofdgastheer. De volwassen wormen kunnen zich in grote getale in de zwemblaas bevinden. Voor de volledige levenscyclus zijn de uit de volwassen wormen afkomstige larven afhankelijk van de in het water voorkomende kreeftachtigen. Deze worden weer opgenomen door de fouragerende paling en zo is de cirkel gesloten.

Op de palingmesterijen zet de infestatie natuurlijk een rem op de productie. Door de kwekers zelf wordt de extra mortaliteit door secundaire bacteriële infecties op 5% geschat terwijl een groeivertraging van 20 tot 30% zou optreden. De noodzaak tot maatregelen werd onderkend door het Ministerie van Landbouw en Visserij. Het RIVO heeft de coördinerende taak op zich genomen om het onderzoek in deze te structureren. Daartoe is de werkgroep "Aalparasiet" opgericht, waarin zowel vertegenwoordigers van de overheid als vertegenwoordigers van het bedrijfsleven zitting hebben. De bestrijding van de worm in reeds geïnfecteerde paling gebeurt op de palingkwekerij 'Texvis' op Texel. In samenwerking met Janssen Pharmaceutica worden verschillende reeds bestaande middelen getest op hun effectiviteit. Door de overeenkomsten tussen de zwemblaas en de longen enerzijds en de zwemblaasworm en de longworm anderzijds wordt er veel verwacht van de reeds bestaande middelen ter bestrijding van de laatste. Via Vissteeltkundig Ingenieursbureau 'Catvis' wordt de bestrijding van de tussengastheer bekeken. Het uit de landbouw bekende bestrijdingsmiddel Diflubenzuron wordt momenteel op zijn effectiviteit getest. De voorlopige resultaten van dit onderzoek wijzen op een grote effectiviteit van Diflubenzuron bij de bestrijding van de tussengastheer. Op aanwezigheid van Diflubenzuron residuen in het visvlees wordt getest bij de Keuringsdienst van Waren te Alkmaar.

Meer basaal gerinteerd onderzoek naar de blaasworm vindt plaats op de Landbouwuniversiteit en de Universiteit van Leuven, België, in samenwerking met het CDI.

4. LITERATUURONDERZOEK

4.1. Inleiding

Gezien het doel van dit rapport is afgezien van, de bij een literatuuronderzoek gebruikelijke, literatuurverwijzingen. In bijlage III is een lijst opgenomen met voor dit verslag relevante literatuur. In dit hoofdstuk is alleen die literatuur die betrekking heeft op frequent in Nederland toegepaste geneesmiddelen verder uitgewerkt. Algemene nadelige gevolgen van het gebruik van deze middelen bij vissen voor de mens, komen slechts zijdelings aan de orde.

Zoals in hoofdstuk 3.2. reeds naar voren kwam is voornamelijk in de palingteelt enig gebruik gemaakt van diergeneesmiddelen. Literatuur over dit gebruik voor deze specifieke vissoort moet met name gezocht worden in Japan. Helaas is de beschikbaarheid van deze artikelen gering en zijn deze bovendien vaak in het Japans gesteld.

4.2. MALACHIETGROEN

Malachietgroen, voornamelijk in de zinkvrije oxalaat vorm, wordt sinds de veertiger jaren intensief gebruikt binnen de aquacultuur. Wereldwijd wordt het voornamelijk toegepast als fungicide bij de incubatie van viseieren maar het is ook effectief voor de preventie en controle van schimmel en bepaalde ectoparasieten op vissen. In combinatie met formaline vormt malachietgroen het eerste betrouwbare middel tegen Ichthyophthiriasis. Ook is het met wisselend succes gebruikt bij de bestrijding van Columnaris ziekte, een bacteriële infectie veroorzaakt door *Flexibacter columnaris*. Doseringen variëren van 0.05 mg/liter permanent tot 1 mg/liter voor 1 uur. Eieren worden behandeld met een concentratie van 5-10 mg/liter voor 15-30 minuten.

Ondanks het belang van malachietgroen voor de intensieve vissteelt moet het gebruik ook worden gezien vanuit de optiek van de volksgezondheid. Het is een zwaar giftige kleurstof die naast de hoge acute toxische eigenschappen een aantal bijwerkingen heeft zoals de negatieve beïnvloeding van de celmitose, mutageniciteit en teratogeniciteit voor zowel vissen als zoogdieren. De LC50 na 96 uur bij vissen is circa 0.50 mg/liter, een dergelijk lange behandelingsduur wordt echter nooit gehaald. Ondanks het jarenlange gebruik is er geen enkel geval van problemen met de acute of chronische toxiciteit van malachietgroen bij mensen gerapporteerd.

Pas in 1983 is bij toeval ontdekt dat bij de behandeling met malachietgroen van de Amerikaanse meerval mogelijk malachietgroen wordt geabsorbeerd in spierweefsel. Later is dit ook aangetoond voor forel en paling. Een verdere uitwerking van deze bevindingen is niet gevonden.

4.3. FORMALINE (FORMALDEHYDE)

Formaline is een effectief en veelgebruikt middel voor de profylactische en therapeutische behandeling van ectoparasieten en schimmels op vis of viseieren en heeft zodoende dezelfde indicaties voor gebruik als malachietgroen. In combinatie met deze laatste wordt het dan ook veel toegepast. De meest gebruikte dosering is 200 mg/liter voor circa 30 minuten maar kan oplopen tot 250 mg/liter gedurende 1 uur.

Bijeffecten voor vissen hebben voornamelijk betrekking op het bloedbeeld. Voor zoogdieren (mens) worden de nadelen van het gebruik bekend verondersteld. Na een behandeling van 300 mg/liter van 3 uur kon geen residueel formaline worden aangetoond in de Amerikaanse meerval, pacifische zalm en de regenboog forel.

4.4. OXYTETRACYCLINE

Oxytetracycline (OTC) is wellicht wereldwijd het meest frequent toegepaste antimicrobieel middel in de visteelt. Een van de redenen hiervoor is dat het één van de weinige antimicrobiële middelen is (samen met Sulfamerizine en de Sulfadimethoxine/Ormethoprim combinatie) die is toegelaten voor visteeltkundig gebruik in de Verenigde Staten van Amerika. OTC is een afgeleide van het langer bestaande Tetracycline evenals bijvoorbeeld Doxy- en Chloortetracycline. Het is een breed spectrum bacteriostaticum. Als zodanig wordt het frequent toegepast bij de behandeling van erythrodermatitis, columnaris ziekte, edwardsiellosis, vibriosis en furunculosis. De gebruikelijke dosis varieert van 50-100 mg/kg vis/dag via het voer gedurende 3-14 dagen. In geval van een individuele behandeling met een injectie varieert de dosis van 30-60 mg/kg intra-musculair.

Gedurende de laatste jaren vindt er een afname plaats van het gebruik in verband met de steeds groter wordende resistentie problemen.

Diverse antimicrobiële middelen, waaronder OTC, worden reeds geruime tijd onderzocht bij de vakgroep EDC van de Landbouwniversiteit. Dit onderzoek heeft voornamelijk betrekking op de invloed van antibiotica op het immuunsysteem. De laatste jaren wordt er veel aandacht besteed aan zuiver farmacokinetisch onderzoek in samenwerking met de RVV te Nijmegen. Enkele resultaten van dit en ander onderzoek worden hieronder kort samengevat.

- OTC oefent een negatieve invloed uit op de immunrespons, iets dat vooral in geval van een bacteriostaticum een ongewenste eigenschap is.
- OTC accumuleert in de in immunologisch opzicht belangrijke kopnier bij vissen.

- De halfwaarde tijd van OTC is bij vissen aanmerkelijk langer in vergelijking met die van zoogdieren en varieert, afhankelijk van vissoort en temperatuur van 80 tot 170 uur. Bij zoogdieren bedraagt de halfwaarde tijd circa 5-10 uur.
- Er zijn duidelijke verschillen waar te nemen tussen vissoorten voor wat betreft de verdeling over verschillende weefsels en uitscheiding van OTC.
- De omgevingstemperatuur heeft grote invloed op de halfwaarde tijd. In de literatuur wordt een wachttijd na toepassing bij salmoniden aanbevolen van 60 dagen bij temperaturen hoger dan 10°C en van 100 dagen bij een behandeling bij temperaturen tussen de 7 en 10°C.

Tetracyclinen kunnen complexen vormen met o.a. calciumionen. Deze kunnen zich opstapelen in beenweefsel en dentine.

4.5. SULFONAMIDEN EN AFGELEIDE PREPARATEN

De sulfonamiden vormen een verzameling van chemotherapeutica die, wat werkingsmechanisme betreft, onderling maar niet of nauwelijks van elkaar afwijken. De oorspronkelijke bijwerkingen bij humaan gebruik zijn bij de perfectionering van de eerste sulfonamiden grotendeels verloren gegaan.

Zowel bij vissen als bij mensen wordt echter herhaaldelijk melding gemaakt van een negatieve invloed op de nierfunctie. Binnen de visteelt wordt frequent gebruik gemaakt van sulfonamiden. Reeds in paragraaf 4.4. werd melding gemaakt van het feit dat twee van de drie toegelaten middelen voor visteeltkundig gebruik in Amerika, sulfonamiden preparaten zijn. Het wordt gebruikt bij de therapie van o.a. myxobacteriële infecties (columnaris-, koud water ziekte), roodziekte en furunculosis. *Pseudomonas* spp. blijken in hoge mate resistent.

Na de ontdekking dat, het op zichzelf minder effectieve, Trimethoprim een duidelijk potentiërend effect heeft bij een sulfonamide therapie, is deze combinatie het gebruik van een enkel sulfonamide geleidelijk aan het verdringen.

In vitro kan weinig verschil worden aangetoond in werkzaamheid tussen de verschillende sulfonamiden in combinatie met Trimethoprim. In een farmacokinetische studie van verschillende sulfonamides en Trimethoprim kwam de combinatie Sulfamethylphenazon/Trimethoprim als beste naar voren. Bij lage temperaturen blijken sulfonamiden en Trimethoprim zeer persistent in visvlees. Bij een behandeling van regenboog forel met Trimethoprim bij 5°C bleek drie maanden na dato nog Trimethoprim in het visvlees te kunnen worden aangetoond.

Bij hogere temperaturen is de halfwaarde tijd veel korter. Voor Sulfadiazine is de plasmahalfwaardetijd 17,5 uur bij karper gehouden bij 20°C. Voor bijna alle sulfonamiden preparaten wordt een dosering van 200 mg/kg visgewicht gedurende 10-20 dagen aangehouden. Bij een combinatie met Trimethoprim (sulfonamide:Trimethoprim=1:2) is dit 30-75 mg/kg/dag gedurende 5-7 dagen.

4.6. NITROFURANEN

Analoog met de sulfonamiden zijn de nitrofuranen een verzameling van chemotherapeutica met dezelfde basisstructuur. Vooral bij deze groep zijn de verschillende (merk)namen een eigen leven gaan leiden waardoor soms de werkzame bestanddelen moeilijk zijn te achterhalen.

Veel van de op nitrofuranen betrekking hebbende literatuur is gericht op het speciaal voor de visteelt in Japan ontwikkelde Nifurpirinol *) wat ook wel bekend staat onder de naam Furanace of Furpyridinol. Dit wordt via huid, kieuwen en darmen goed uit het water geresorbeerd, zodat het toegediend kan worden via een bad. Voordeel hiervan is dat ondanks de verminderde eetlust bij zieke vis voldoende therapeuticum wordt opgenomen. Nifurpirinol is voornamelijk werkzaam tegen bacteriele infecties veroorzaakt door myxobacterin, *Aeromonas* spp. en *Vibrio* spp. Voor de bestrijding van *Pseudomonas* spp. is het niet geschikt.

Doseringen variëren van 0.2 ppm tot 30 ppm voor 5 minuten tot 3 uur. De 96 uur tolerantie bij Amerikaanse meerval bedraagt 0.95-1.90 ppm. De eliminatie van deze stof bleek niet temperatuursafhankelijk bij forellen; zowel bij 8°C als bij 20°C, na een bad van 1 uur met een concentratie van 1 ppm gedurende drie opeenvolgende dagen, kon na 9 dagen geen residu meer worden aangetoond. Recentelijk is vastgesteld dat dit middel kankerverwekkend zou kunnen zijn. Om deze reden mag het dan ook in Nederland niet meer worden toegepast.

Over het relatief frequent toegepast nitrofuraanpreparaat Furaltadone is helaas geen literatuur gevonden. Het is in vergelijking met Furazolidon beter wateroplosbaar dus beter geschikt voor toediening via een bad. De dosering is ongeveer 30 ppm voor 1,5-2 uur.

Een ander in Nederland gebruikt middel, Furazolidon (Furoxone, Furozone, Nitrofuraan), is naast dezelfde bacteriën als bij Nifurpirinol ook werkzaam tegen protozoën. Ook dit middel kan toegediend worden als bad maar wordt toch voornamelijk gemengd door het voer. Dosering varieert van 25 tot 50 mg/kg vis voor 7 tot 21 dagen.

*: Nifurpirinol = 6 hydroxy-2(2(5 nitro-2-furyl)vinyl)pyridine = Furanace = Furpyridine = p-7138.

5. WETGEVING

De ontwikkeling van de Nederlandse aquacultuur is pas relatief laat op gang gekomen. De vraag doet zich voor, in hoeverre de thans geldende voorschriften met betrekking tot de aquacultuur nadere aanvulling behoeven.

Diverse landen, waar de visteeltontwikkeling reeds eerder heeft plaatsgevonden, hebben programma's opgesteld ter wering en bestrijding van visziekten. In al deze landen maakt het stellen van regels aan de import van levende vis deel uit van deze programma's. Export van levende vis naar de desbetreffende landen is slechts mogelijk nadat door het exporterende land garanties zijn verstrekt met betrekking tot de gezondheidstoestand van de vis. Om hierin te voorzien is in Nederland een controle-systeem ontwikkeld, op basis waarvan, op verzoek van vistelers en/of -exporteurs, gezondheidsverklaringen kunnen worden afgegeven ("Exportcertificering van Levende Vis"). Deze certificaten worden onder bepaalde voorwaarden afgegeven door de Rijksdienst voor de Keuring van Vee en Vlees (RVV).

Gewerkt wordt aan een regeling voor de importcontrole van levende vis. Deze werkzaamheden zijn voorlopig opgeschort in verband met de voorbereiding van een Europese visziekte-regeling in Brussel.

Sinds 1 mei 1987 is de 'Diergeneesmiddelenwet' in werking getreden waarin de registratie en kanalisatie van diergeneesmiddelen is geregeld. Uiteraard is dit ook voor de visteelt van belang. Gezien de vooralsnog geringe omvang van deze bedrijfstak is er niet specifiek aandacht gegeven aan de aquacultuur. Ook bij nadere informatie bleek bij enkele overheidsinstanties het bestaan van deze bedrijfstak onvoldoende bekend.

Geneesmiddelengebruik bij vissen wordt in het algemeen gezien als gebruik bij aquariumdieren en is als zodanig vrijgesteld van de betreffende wetgeving. Toch zou de wet van toepassing moeten zijn op de teelt van consumptievis. Met name voor de registratie zou dit enkele problemen met zich mee kunnen brengen. Registratie geschiedt per diersoort waarvoor een dossier, betrekking hebbende op bijvoorbeeld de farmacokinetiek en toxiciteit voor die specifieke diersoort, moet worden overlegd. Dergelijke kennis is, zoals reeds aangegeven in de inleiding, in onvoldoende mate aanwezig voor wat betreft de vis. Het verkrijgen van deze kennis lijkt voor de geneesmiddelen-producenten een kostbare zaak zeker in vergelijking tot de zeer geringe markt. Bij het Bureau Registratie Diergeneesmiddelen is tot aan de afronding van de volledige registratieprocedure in 1991 niet bekend of er middelen zijn aangeboden ter registratie ten behoeve van de visteelt. Tot de voornoemde afronding van de beoordeling wordt een ter registratie aangeboden geneesmiddel als geregistreerd beschouwd. Na deze datum is de toepassing van alle negatief beoordeelde en alle niet geregistreerde geneesmiddelen verboden.

Om te inventariseren of dit in de toekomst problemen zou kunnen opleveren voor de nederlandse aquacultuur is nagegaan via het register van fabrikanten en importeurs, opgenomen in het 'Repertorium Diergeneesmiddelen' (1985/1986), welke fabrikanten middelen ter registratie ten behoeve van de visteelt zouden hebben aangeboden. Elke importeur en producent van diergeneesmiddelen is gevraagd of en welke diergeneesmiddelen zij ter registratie hebben aangeboden voor gebruik bij vissen. Wellicht ten overvloede zij vermeld dat de wet alleen betrekking heeft op diergeneesmiddelen in enge zin. Bestrijdingsmiddelen als formaline en malachietgroen, die in de visteelt worden toegepast, vallen hier dus buiten. Voor toepassing van deze middelen moet in het kader van de Bestrijdingsmiddelenwet een toelating worden aangevraagd.

Het bleek dat enkele middelen wel ter registratie waren aangeboden voor het gebruik in de visteelt. Dit waren middelen die in de buitenlandse visteelt in een duidelijke behoefte voorzagen en waar dientengevolge ook een markt voor wordt verwacht bij een verdere uitbreiding van de visteelt in Nederland. Nogmaals wordt benadrukt dat deze middelen bij een onvoldoende dossier niet definitief zullen worden toegelaten en er dus geen zekerheid bestaat omtrent de toepasbaarheid na de definitieve beoordeling. Volgens de ondervraagde importeurs en fabrikanten van diergeneesmiddelen zijn de volgende farmaca ter registratie aangeboden:

- Flumequine
- Oxolinezuur
- Sulfadimidine/Trimethoprim combinatie
- Oxfendazol (ontwormingsmiddel)
- Oxytetracycline poeder

Het in de huidige visteeltpraktijk veel toegepaste antimicrobiële middel Furaltadone maakt daar dus geen deel van uit. Verrassend is het feit dat het reeds langer bekende maar niet frequent toegepaste middel in Nederland, Oxolinezuur, wel ter registratie is aangeboden. (Aan de hand van de aanwezige literatuur over Flumequine wordt verondersteld dat dit dossier volledig zou kunnen zijn.) De wel zeer hoge prijs zal desalniettemin een rem zetten op het gebruik.

In hoeverre de diergeneesmiddelenwet gevolgen zal hebben voor de visteeltpraktijk is nog niet helemaal duidelijk evenals het antwoord op de vraag wie de controle op residuen in visvlees zal gaan uitvoeren.

6. CONCLUSIES

In het algemeen is slechts weinig literatuur beschikbaar over de effecten van het gebruik van diergeneesmiddelen bij koudbloedigen. Voor enkele antimicrobiële middelen is aangetoond dat de eliminatie daarvan bij vissen afhankelijk is van de omgevingstemperatuur en van de vissoort.

Ondanks het braakliggende terrein van farmacokinetisch onderzoek bij koudbloedigen wordt er nog weinig onderzoek op dit terrein verricht. Naast het puur wetenschappelijke belang bestaat er een steeds grotere behoefte aan dit onderzoek bij viskwekers. Ook de overheid zal, ter ondersteuning van haar beleid met betrekking tot de toelating van diergeneesmiddelen voor het gebruik bij de visteelt, over deze kennis moeten beschikken.

De noodzaak tot medicineren doet zich het meest frequent voor in een vroeg stadium van het teeltproces. Kenmerkend hiervoor is dat bij de palingmesterij met "wilde" pootaal als uitgangsmateriaal het grootste deel van het totale geneesmiddel verbruik wordt toegepast bij de opname van deze aal. De overgang naar vanuit glasaal opgekweekte pootaal zal dan ook zeker positieve gevolgen hebben voor de totale verbruikscijfers.

Het ligt daarnaast voor de hand dat bij een dreigende ziekte uitbraak onder voor consumptie gereede vis eerder zal worden overgegaan tot een spoedige verkoop dan tot het opstarten van een kostbare therapeutische behandeling.

Om bovenstaande redenen, in combinatie met de gegevens die bij de inventarisatie boven tafel zijn gekomen, zou kunnen worden verondersteld dat de kans op blootstelling aan residuen van diergeneesmiddelen bij het consumeren van vis niet groot is. Alvorens er evenwel een dergelijke conclusie kan worden getrokken zal er meer onderzoek moeten worden gedaan naar de feitelijke residusituatie.

Alleen gedegen onderzoek zal kunnen leiden tot een optimale therapie voor wat betreft kosten en effectiviteit en tot een duidelijk inzicht in residuvorming.

BIJLAGE I
LIJST VAN MEDEWERKENDE INSTANTIES

1. Bureau Registratie Diergeneesmiddelen
Drs. C. Kuiper
Postbus 289
6700 AG Wageningen
2. Centraal Diergeneeskundig Instituut (CDI)
Sectie Visziekten
Ir. O.L.M. Haenen
Edelhertweg 15
Postbus 65
8200 AB Lelystad
3. Ministerie van Landbouw en Visserij
Directie van de Visserijen
Afdeling Kustvisserij en Cultures
Drs. J.A.C. Vink
Bezuidenhoutseweg 73
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
4. Rijksinstituut Visserijonderzoek (RIVO)
Ir. A. Kamstra
Haringkade 1
Postbus 68
1970 AB IJmuiden
5. Trouw & Co. International B.V.
Drs. W. Dekker
Nijverheidsweg 2
3881 LA Putten
6. Vereniging Aquacultuur
Dhr. A.J.H. Lemmens
Peinderwei 41
9219 VX De Tike
7. Werkgroep Veterinaire Aquacultuur
Drs. P.J. Werkman, Drs. M.M. Blom
Secretariaat:
Vlasserwei 8
5551 MB Valkenswaard

BIJLAGE II

LIJST VAN DE IN DE VISTEELT TOEGEPASTE GENEESMIDDELEN WAAR-
NAAR WORDT VERWEZEN IN DE VERZAMELDE LITERATUUR

(De nummers verwijzen naar de literatuur in bijlage III. Een
meer algemene lijst met diergeneesmiddelen is als extra bij-
lage bijgevoegd.)

Ampicillin	7, 49
Chlooramfenicol	4, 7, 16, 23, 25, 31, 32, 57, 69, 71, 78
Chloortetracycline	4, 7
Chloor	12
Diquat	7, 34
Doxycycline	7, 68
Droncit	13
Erythromycine	4, 7, 32, 40, 41, 43, 69, 72, 79
Flumequine	7, 14, 15, 87
Formaline	22, 32, 34, 60, 80, 88
Furanace	3, 7, 17, 34, 62, 63, 65, 69
Furazolidon	4, 7, 21, 32, 65, 66, 78
Gentamycinesulfaat	29
Iodophoren	1, 7, 50
Kanamycine	4, 7
Malachiet groen	2, 7, 8, 32, 34, 35, 52, 59, 60, 67, 74, 82
Mebendazole	24
Methyleen blauw	67
Oxolinezuur	5, 6, 7, 30, 38, 39, 64, 86
Oxytetracycline	4, 7, 18, 20, 27, 28, 29, 32, 33, 44, 54, 57, 60, 69, 75, 77

Piromidine	29, 38, 39, 70
Spiramycine	42, 48, 83
Streptomycine	4, 7, 8
Sulphadimidine	7, 10, 26, 60
Sulphamerazine	4, 7, 29, 81
Sulfonamide	32, 45, 51, 60, 78
Sulfonamide-trimethoprim	4, 9, 29, 46, 55, 56, 57, 73, 76, 78, 89
Tetracycline	7, 78
Tribrissen	7, 11

BIJLAGE III
LITERATUURLIJST

1. Alderman, D.J. (1984). The toxicity of iodophors to salmonid eggs. *Aquaculture*, 40, 7-16.
2. Alderman, D.J. (1982). Malachite green: A code of practice for its use in fish farming. *Fish. Not. Dir. Fish. Res. (G.B.)*;no. 72, 5 pp.
3. Amend, D.F. (1972). Efficacy, toxicity, and residues of Nifurpyrinol in Salmonids. Technical Paper of the Bureau of Sportfisheries and Wildlife, U.S. Fish and Wildlife Service, 62.
4. Anhalt, G. (1977). Residues of antibiotics in freshwater fish. *Berichte ueber Landwirtschaft*. 55(4), 848-854.
5. Austin, B.; Johnson, C. and Alderman, D.J. (1982). Evaluation of substituted quinolones for the control of vibriosis in turbot (*Scophthalmus maximus*). *Aquaculture*, 29, 227-239.
6. Austin, B.; Rayment, J. and Alderman, D.J. (1983). Control of furunculosis by oxolinic acid. *Aquaculture*, 31, 101-108.
7. Austin, B. (1984). The control of bacterial fish diseases by antimicrobial compounds. In: Woodbine, M. (ed.), *Antimicrobials in aquaculture*. Butterworths, London. 255-268.
8. Bailey, T.A. (1984). Effects of twenty five compounds on four species of aquatic fungi (*Saprolegniales*) pathgenic to fish. *Aquaculture*, 38, 97-104.
9. Bergsjø, T.; Nafstad, I.; Ingebrigtsen, K. (1979). The distribution of (SUP-35)S-sulfadiazine and (SUP-14)C-trimethoprim in rainbow trout, *Salmo gairdneri*. *Acta Vet. Scand.* 20(1), 25-37.
10. Borgan, A.; Oedegaard, S.; Bergsjø, T. (1981) Temperature related absorption and excretion of sulphadimidine on rainbow trout, *Salmo gairdneri*. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 22(2), 211-217.
11. Bosse, M.P.; Post, G. (1983). Tribrissen and Tiamulin for control of enteric redmouth disease. *Journal of Fish Diseases*, 6, 27-32.

12. Bower, S.M.; Margolis, L. and MacKay, R.J. (1985). Potential usefulness of chlorine for controlling pacific salmon leeches, *Piscicola salmositica*, in hatcheries. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, 42, 1986-1993.
13. Bylund, G.; Sumari, O. (1981). Laboratory tests with Droncit against diplostomiasis in rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson. *Journal of Fish Diseases*, 4, 259-264.
14. Chevalier, R. (1981). Distribution and tissular kinetics of flumequin in the salmon trout (*Salmo gairdneri*, Richardson). *Revue de Medecine Veterinaire (France)* 132(12) p. 831-837.
15. Collas, R.; Moreau, C. (1986). Flumequine, a new solution to some bacterial diseases in fish. In: Vivares, C.P.; Bonami, J.-R.; Jaspers, E.; (eds.). *Pathology in Marine Aquaculture*. PAMAQ 1; 1986.
16. Cravedi, J.-P.; Heuillet, G.; Peleran, J.-C.; Wal, J.-M. (1985). Disposition and metabolism of chloramphenicol in trout. *Xenobiotica*, 15(2), 115-121.
17. Conroy, D.A.; Vasquez, C. and Morales, J. (1980). The use of Nifurpirinol in the control of chilodonelliasis and ichthyophthiriasis in species of Columbian cold water fish. *Journal of Fish Diseases*, 3, 531-532.
18. Farkas, J.; Olah, J.; Szecsi, E. (1982). Antibiotic sensitivity of bacteria isolated from water and fish. *Aquacult. Hung.*, 3, 85-92.
19. Furukawa, I.; Kimura, M. (1981). Effects of several drugs on growth and feed efficiency of yellowtail, *Seriola quinqueradiata*, 4: Sodium nifurstyrenate (NFS-Na). *Aquiculture (Japan)*, 29 (3), 158-176.
20. Furukawa, I.; Kimura, M. (1981). Effects of several drugs on growth and feed efficiency of yellowtail, *Seriola quinqueradiata*, 3: Oxytetracyclin. *Aquiculture (Japan)*; 29 (3) 147-157.
21. Furukawa, I.; Kimura, M. (1981). Effects of several drugs on growth and feed efficiency of yellowtail, *Seriola quinqueradiata*, 1: Furazolidon. *Aquiculture (Japan)*, 29(2), 98-108.
22. Ghosh, T.K.; Konar, S.K. (1983). Effects of formalin on (an) aquatic ecosystem. *Environ. Ecol.* (4), 273-276.

23. Goerlich, R.; Greuel, E. (1983). The influence of chloramphenicol treatment on the glutamate-oxalacetate transaminase and on the glutamate-pyruvate-transaminase concentration during the course of the illness erythrodermatitis of the carp (*Cyprinus carpio* L.). *Prakt. Tierarzt*, 64(6), 536-543.
24. Goven, B.A.; Amend, D.F. (1982). Mebendazole/trichlorfon combination: a new anthelmintic for removing monogenetic trematodes from fish. *J. Fish Biol.*, 20, 373-378.
25. Grangaud, R. (1980). The influence of added substances such as canthaxanthin or chloramphenicol to artificial fish diet. *Medecine et Nutrition (France)*, 16(6) 427-430.
26. Grondel, J.L.; Nouws, J.F.M. and Haenen, O.L.M. (1986). Fish and Antibiotics: Pharmacokinetics of sulphadimidine in carp (*Cyprinus carpio*). *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 12, 281-286.
27. Grondel, J.L.; Nouws, J.F.M.; De Jong, M.; Schutte, A.R. and Driessens, F. (1987). Pharmacokinetics and tissue distribution of Oxytetracycline in carp, *Cyprinus carpio* L., following different routes of administration. *Journal of Fish Diseases*, 10, 153-163.
28. Grondel, J.F.; Nouws, J.F.M.; Schütte, A.R. and Driessens, F. (1988). Comparative pharmacokinetic investigations in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) and African catfish (*Clarias gariepinus*) following oxytetracycline administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, in press.
29. Guarino, A.M.; Batson, D.B. and Zeeman, M.G. (1986). Workshop on drug disposition and metabolism in aquatic species. *Veterinary and human toxicology*, 28, supplement 1.
30. Hastings, T.S.; McKay, A. (1987). Resistance of *Aeromonas salmonicida* to oxolinic acid. *Aquaculture*, 61, 165-171.
31. Hatai, K.; Yasumoto, S.; Yasunaga, N. (1982). Absorption and excretion of drug in cultured young yellowtail, *Seriola quinqueradiata*, 1: Effects of dosing method on chloramphenicol levels in the tissues. *Aquiculture (Japan)*, 29(4), 199-210.
32. Herman, R.L. (1969). Chemotherapy of fish diseases: a review. *Journal of Wildlife Diseases*, 6, 31-34.

33. Hilton, L.R.; Wilson, J.L. (1980). Terramycin-resistant *Edwardsiella tarda* in Channel Catfish. *Progressive Fish Culturist*, 42(3), 159.
34. Hinton, M.J.; Eversole, A.G. (1979). Toxicity of ten chemicals commonly used in aquaculture to the black eel stage of the American eel. Presented at: 10. Annu. Meet. World Mariculture Society; Honolulu, HI (USA); 22 Jan 1979. In: Avault, J.W., Jr.; (ed.), *Proceedings of the tenth annual meeting. World Mariculture Society, Honolulu, Hawaii, January 22-26 1979.*
35. Hlavek, R.R.; Bulkley R.V. (1980). Effects of malachite green on leucocyte abundance in rainbow trout, *Salmo gairdneri* (Richardson). *J. Fish Biol.*, 17, 431-444.
36. Kasuga Y; Sugitani A; Yamada F. (1983). Identification of oxolinic acid and two major metabolites of piromidic acid in fishes. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 24(5), 484-485.
37. Kasuga Y; Otsuka K; Sugitani A; Yamada F. (1981). Determination of nalidixic acid in fishes by high-performance liquid chromatography. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 22(6), 479-483.
38. Kasuga, Y.; Sugitani, A.; Yamada, F. (1983). Identification of oxolinic acid and two major metabolites of piromidic acid in fishes. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 24(5), 484-487.
39. Kasuga, Y.; Sugitani, A.; Yamada, F. (1982). Simultaneous determination of oxolinic, nalidixic and piromidic acids in fishes by high performance liquid chromatography. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 23(4), 344-347.
40. Katae, H. (1982). Erythromycin: The application to streptococcal infections in yellowtails [*Seriola quinqueradiata*]. *Fish Pathology*, 17(1), 77-85.
41. Katae, H.; Kouno, K.; Shimizu, M. (1980). Studies on chemotherapy of fish disease with erythromycin 1: Absorption, distribution, excretion and residue of erythromycin in cultured yellowtails [*Seriola quinqueradiata*]. *Fish Pathology*, 15(1), 7-16.
42. Katae, H.; Kono, K. (1979). Studies on chemotherapy of fish diseases with piromidic acid, 1: Absorption, distribution, excretion and toxicity of piromidic acid in some species of fishes. *Fish Pathology*, 14(2), 79-91.
43. Katae, H. (1982). Erythromycin - the application to streptococcal infections in yellowtails. *Fish pathology*, 17(1), 77-85.

44. Keck, G.; Martell, C.; Gerard, J.P. (1984). Fish pharmacology. A pharmacokinetics study of oxytetracyclin (OTC) in rainbow trout. Therapeutical and hygienic consequences. Influence of a proteolytic enzyme (Fradiase ND). Rev. Med. Vet; 135(4), 217-228.
45. Kimura, M.; Kuroki, A.; Endo, M. (1984). Effects of some antibiotics and sulfa drug [sulphonamides] on the intestines of carp, *Cyprinus carpio*. Aquiculture (Japan), 32(1), 1-5.
46. Kimura, T.; Yoshimizu, M. and Wada, M. (1983). In vitro antibacterial activity of the combination of sulphadiazine and trimethoprim on bacterial fish pathogens. Journal of Fish Diseases, 6, 525-532.
47. Kniewallner K; Nassr S; Hein E. (1982). Occurrence of antibiotic resistant microorganisms in meat and meat products, as well as in game, poultry and fish. Lebensmittelqualität und Verbraucherschutz : 23. Tagung des Arbeitsgebietes Lebensmittelhygiene / herausgegeben von der Deutschen Veterinarmedizinischen Gesellschaft.
48. Kubota, S.; Miyazaki, T.; Funahashi, N.; Ochiai, T. (1980). Studies on therapy of fish diseases with spiramycin, 1: absorption, distribution, excretion and toxicity in cultured yellowtail (*Seriola quinqueradiata*). Bulletin of the Faculty of Fisheries, Mie University (Japan), no.7, 151-166.
49. Kusuda, R. (1977). Studies on the application of ampicillin for pseudotuberculosis in cultured yellowtails, 2: absorption, excretion and tissue residue and safety of ampicillin following oral administration. Research Reports of the Kochi University. Agricultural Science, 26, 1-4.
50. LeValley, M.J. (1982). Acute Toxicity of Iodine to Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol; 29(1), 7-11.
51. Lo, I-H; Hayton, W.L. (1981). Effects of pH on the accumulation of sulfonamides by fish. Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics, 9(4), 443-458.
52. Machova J; Svobodova Z. (1984). Evaluation of four types of malachite green as to acute toxicity to fish. Prace VURH Vodnany. - Papers of FRI Vodnany 1984, (13), 41-49.
53. Malikova, M.; Habrda, J.; Matyas, Z. (1978). Examination of carp for residues of antimicrobial substances. Veterinarni Medicina - UVTIZ, 23(9), 549-554.

54. Masumura, K. (1981). Absorption, excretion, tissue residue and safety test of oxytetracycline hydrochloride in red sea bream [*Pagrus major*]. Bulletin of the Hiroshima Fisheries Experimental Station, 11, 135-140.
55. McCarthy, D.H.; Stevenson, J.P. and Salsbury, A.W. (1974). Combined in vitro activity of trimethoprim and sulfonamides on fish-pathogenic bacteria. Aquaculture, 3, 87-91.
56. McCarthy, D.H.; Stevenson, J.P. and Salsbury, A.W. (1974). A comparative pharmacokinetic study of seven sulfonamides and a sulfonamide potentiator, trimethoprim, in rainbow trout. (*Salmo gairdneri*, Richardson). Aquaculture, 4, 299-303.
57. McCracken, A.; Fidgeon, F.; O'Brien, J.J. and Anderson, D. (1976). An investigation of antibiotic and drug residues in fish. J.appl.Bact., 40, 61-66.
58. McCracken, A. (1979). Formation of antibiotics and other chemomedicament residues in fish. Selezione Veterinaria (Italy), 20(11), 1184.
59. Meyer, F.P.; Jorgenson, T.A. (1983). Teratological and other effects of malachite green on development of rainbow trout and rabbits. Transactions of the American Fisheries Society, 112, 818-824.
60. Meyers, T.R.;Hendricks, J.D. (1982). A summary of tissue lesions in aquatic animals induced by controlled exposures to environmental contaminants, chemotherapeutic agents, and potential carcinogens. Marine Fisheries Review (USA), 44(12), 1-17.
61. Michel, C. (1985). Antibiotic therapy in fish. Point Veterinaire (France), 17(90), 333-341.
62. Mitchell, A.J.; Grizzle J.M. and Plumb, J.A. (1978). Nifurpyrinol (Furanace; P-7138) related lesions on channel catfish *Ictalurus punctatus* (Rafinesque). Journal of Fish Diseases, 1 , 115-121.
63. Mitchell, A.J.; Plumb, J.A. (1980). Toxicity and efficacy of Furanace on Channel Catfish *Ictalurus punctatus* (Rafinesque) infected experimentally with *Aeromonas hydrophila*. Journal of Fish Diseases, 3, 93-99.
64. Miyazaki, T.;Nakauchi, R. (1984). Toxicological examinations of oxolinic acid and nalidixic acid in yellowtail [*Seriola quinqueradiata*]. Bulletin of the Faculty of Fisheries - Mie University (Japan), no.11, 15-26.

65. Nagata, T.; Miyamoto, F.; Saeki, M. (1982). Determination of nitrofurans in cultured fishes by high performance liquid chromatography. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 23(3), 278-282.
66. Nakabeppu, H.; Tatsumi, K. (1984). Metabolism of furazolidone in eels. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 32(10), 4193-4196.
67. Nakagawa, M.; Murata, K.; Shimokawa, T.; Honda, T.; Kojima, S.; Uchiyama, M. (1984). Determination of residual methylene blue and malachite green in muscle and liver of rainbow trout and eel. *J. Hyg. Chem.* 30(5), 301-308.
68. Nakamura, Y. (1982). Doxycycline. *Fish pathology*, 17(1), 67-76.
69. Nusbaum, K.E.; Shotts, E.B. (1981). Action of selected antibiotics on four common bacteria associated with diseases of fish. *Journal of Fish Diseases*, 4, 397-404.
70. Oida, T.; Kouno, K.; Katae, H.; Nakamura, S.; Sekine, Y.; Hashimoto, M. (1982). Levels of piromidic acid and its metabolites in eel [*Anquilla japonica*] tissues [after oral administration]. *Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*, 48(11), 1599-1608.
71. Peleran, J.C. (1983). [Urinary metabolic profiles for the comparative study of chloramphenicol metabolism in the rat, goat and trout]/ Etablissement de profils metaboliques urinaires pour l'etude comparative du metabolisme du chloramphenicol chez le rat, la chevre et la truite. INRA, Toulouse (France), 111 pp.
72. Peterson, J.E. (1982). Analysis of bacterial kidney disease (BKD) and BKD control measures with erythromycin phosphate among cutthroat trout (*Salmo clarki bouvieri*). *Salmonid*, 5(6), 12-15.
73. Plumb, J.A.; Maestrone, G. and Quinlan, E. (1987). Use of a potentiated sulfonamide to control *Edwardsiella ictaluri* infection in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *Aquaculture*, 62, 187-194.
74. Poe, W.E.; Wilson, R.P. (1983). Absorption of malachite green by channel catfish. *Prog. Fish-Cult.*, 45(4), 228-230.

75. Rijkers, G.T.; Teunissen, A.G.; Van Oosterom, R. and Van Muiswinkel, W.B. (1980). The immune system of Cyprinid fish. The immune suppressive effect of the antibiotic oxytetracycline in carp (*Cyprinus carpio* L.). *Aquaculture*, 19, 177-189.
76. Salte, R.; Liestol, K. (1983). Drug withdrawal from farmed fish. Depletion of oxytetracycline, sulfadiazine and trimethprim from muscular tissue of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Acta Vet. Scan.*, 24, 418-430.
77. Sasaki, K.; Takeda, M.; Uchiyama, M. (1977). Chemical analysis of oxytetracycline residue in meats and fishes. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 18(3), 231-237.
78. Schmid, A.; Reichenbach-Klinke, H.; Ahne, W. (1971). Drug Residues in Fish\ Arzneimittelrueckstaende bei Fischen. *Contributions to Fish Toxicology and Fish Histology*, 51-61.
79. Shiomitsu, K.; Kusuda, R.; Osuga, H.; Munekiyo, M. (1980). Studies on chemotherapy of fish disease with erythromycin - 2. Its clinical studies against streptococcal infection in cultured yellowtails. *Fish Pathology*, 15(1), 17-23.
80. Sills, J.B. (1979). Residues of formaldehyde undetected in fish exposed to formalin. *The Progressive Fish-Culturist*, 41(2), 67-68.
81. Smith, C.E.; Holway, J.E. and Hammer, G.L. (1973). Sulphamerazine toxicity in cut-throat trout broodfish, *Salmo clarki* Richardson. *J. Fish Biol.*, 5, 97-101.
82. Srivastava, G.C.; Srivastava, R.C. (1978). A note on the potential applicability of malachite green oxalate in combating fish-mycoses. *Mycopathologia*, 64(3), 169-171.
83. Suga, Y. (1982). Spiramycin [a macrolide antibiotics, for fishery drugs]. *Fish Pathology*, 17(1), 87-99.
84. Sugimoto, N.; Ishibashi, S.; Yone, Y. (1976). On the effectiveness and safety of sodium nifurstyrenate as a chemotherapeutic agent for pseudotuberculosis of yellow-tail. *Rep. Fish. Res. Lab. Kyushu Univ*, no.3, 33-43.
85. Svec, A.L.; Constantine, G.H., Jr.; Larson, R.E.; Meyers, T.R. (1982). Single-Dose Aminoglycoside Nephrotoxicity and Lethality in Rainbow Trout. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 5(1), 153-161.

86. Takahashi, T.;Ishii, T. (1974). On the residue of oxolinic acid in eels, *Anguilla anguilla*. Fish Pathology, 9(1), 19-22.
87. Tao, S.H. (1985). Method to search for the presence of flumequine residues in trout flesh/ Methode de recherche de residus de la flumequine dans la chair des truites. Revue de Medecine Veterinaire, 136(8-9), 623-625.
88. Williams, H.A.; Wootten, R. (1981). Some effects of therapeutic levels of formalin and copper sulphate on blood parameters in rainbow trout. Aquaculture, 24, 341-353.
89. Yoshimizu, M.;Kimura, T. (1986). In vitro antibacterial activity of the combination of sulphamonometoxin and or-methoprim on bacterial fish pathogens. Bull. Fac. Fish. Hokkaido Univ. 37(1), 38-49.

Aanvullende bijlage bij rapport "Therapeutica en Visteelt in Nederland"

DIERGENEESMIDDELEN ZOALS DIE WORDEN TOEGEPAST BIJ VISSEN

Deze lijst is samengesteld onder verantwoordelijkheid van de firma Brocacef BV te Maarsen, in samenwerking met de Stuurgroep Farmacotherapie van de Faculteit der Diergeneeskunde te Utrecht en zal worden opgenomen in de op korte termijn (begin 1989) te verschijnen "Brocacef Antibiotica Wijzer".

TABLE I

<u>INDICATION/PATHOGENIC SPECIES</u>	<u>HOST</u>	<u>THERAPEUTIC AGENTS</u>
Respiratory tract:		
Gills: Gill disease	Salmonids	oxytetracycline
Flexibacter sp.	a.o.	Quaternary ammonium compounds
etc.		malachite green
Kidney/Urinary tract:		
Bacterial kidney disease	Salmonids +	Iodophors
Renibacterium salmoniarum	Trout	erythromycin
Corynebacterium sp.		penicillium-G
		sulfisoxazole
		sulfadimidine-Na
Pseudokidney disease	Salmon +	Iodophors
Lactobacillus piscicola	Trout	erythromycin
Corynebacterium sp.		penicillium-G
		sulfisoxazole
		sulfadimidine-Na
Digestive tract:		
Mouth: Enteric redmouth	Salmonids	oxilinic acid
Yersinia ruckeri		chloramphenicol
		Tetracyclines
		trimethoprim + sulfonamides
Intestinal tract:		
Hexamita truttae	Trout	dimetridazole
Skin and Fins:		
Carp erythrodermatitis	Freshwater fish	chloramphenicol
Aeromonas salmonicida		furazolidone
		Tetracyclines
		trimethoprim + sulfonamides
Columnaris		
Flexibacter columnaris	Freshwater fish	acriflavin, neutral
		malachite green
		Quaternary ammonium compounds (benzalkonium-chloride)
		Tetracyclines
		Sulfonamides (-Na)
		oxolinic acid
		trimethoprim + sulfonamides
		chloramphenicol

Table I (continued)

<u>INDICATION/PATHOGENIC SPECIES</u>	<u>HOST</u>	<u>THERAPEUTIC AGENTS</u>
Fin rot Flexibacter sp. Pseudomonas sp. etc.	Salmonids	Quaternary ammonium compounds malachite green chloramphenicol kanamycin oxytetracycline gentamycin
Red spot Pseudomonas anguilli-septica	Eels	gentamycin Quinolones (pivmedinic acid, enrofloxacin)
Dermatitis ulcerosa Haemophilus piscium	Trout	oxytetracycline chloramphenicol
Mycobacteriosis Mycobacterium sp.	Freshwater and marine fish	chloramine-T isoniazid rifampicin kanamycin mino-/doxycycline streptomycin
Nocardiosis Nocardia asteroides	Freshwater and marine fish	Sulfonamids (-Na)
Eyes: Blood spot Yersinia ruckeri		methylene blue Tetracyclines oxolinic acid
CNS: Botulism Clostridium botulinum E	Rainbow trout	penicillium-G Nitro-imidazoles
Blood: Septicaemia Coldwater peduncle disease Cytophaga psychrophila (Flexibacter aurantiacus)	Salmonids	Tetracyclines Sulfonamides Quaternary ammonium compounds
Edwardsiellosis Edwardsiella tarda Edwardsiella ictalura	Eels (red nest), Catfish, Mullet, etc. Catfish	Tetracyclines
Enteric redmouth Yersinia ruckeri	Salmonids	oxolinic acid chloramphenicol Tetracyclines trimethoprim + sulfonamides

Table I (continued)

<u>INDICATION/PATHOGENIC SPECIES</u>	<u>HOST</u>	<u>THERAPEUTIC AGENTS</u>
Furunculosis Aeromonas salmonicida	Freshwater fish	Quinolones (flumequine, oxolinic acid) chloramphenicol furazolidone nifurprazine Tetracyclines trimethoprim + sulfonamides Aminoglycosides spectinomycin
Haemorrhagic septicaemia (redsore) Aeromonas hydrophila	Freshwater fish	Quinolones (flumequine, oxolinic acid) chloramphenicol furazolidone nifurprazine Tetracyclines trimethoprim + sulfonamides Aminoglycosides spectinomycin
Streptococcosis Streptococcus faecium Streptococcus agalactiae etc.	Many fish sp.	Penicillins Macrolides tiamulin lincomycin
Vibriosis Vibrio ordalii Vibrio salmonicida etc.	Marine fish a.o. Salmonids	Tetracyclins Nitrofurans (furazolidone) Quinolones (oxolinic acid) chloramphenicol Sulfonamides (-Na)
Generalized septicaemia Pseudomonas fluorescens	Most fish sp.	Quinolones (pipemedinic acid, enrofloxacin) Aminoglycosides (gentamycin)
General infections:		
Pasteurellosis (pseudotuberculosis) Pasteurella piscicida	White perch Striped bass Yellowtail	chloramphenicol Tetracyclines trimethoprim + sulfonamides Penicillins
Acinetobacter disease Acinetobacter sp.	Channel catfish	Iodophors
Bacterial kidney disease Renibacterium salmo- ninarum	Salmonids	Iodophors erythromycin penicillum-G Sulfonamides (-Na)

Table I (continued)

<u>INDICATION/PATHOGENIC SPECIES</u>	<u>HOST</u>	<u>THERAPEUTIC AGENTS</u>
Mycobacteriosis <i>Mycobacterium marinum</i> <i>Mycobacterium piscium</i> etc.	Most fish sp.	chloramine-T isoniazid rifampicin Aminoglycosides mino-/doxycycline
Nocardiosis <i>Nocardia asteroides</i>	Most fish sp.	Sulfonamides