

## MACROLIDE EN LINCOSAMIDE ANTIBIOTICA: ACTIVITEIT, RESISTENTIE EN ACTUEEL DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK

A. Martel, L. Devriese, V. Meulenaere, A. Decostere, F. Haesebrouck

Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten  
Faculteit Diergeneeskunde  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke  
An.Martel@rug.ac.be

### SAMENVATTING

Het gebruik van de macroliden (erythromycine, tylosine, spiramycine, tilmicosine) en lincosamiden (lincomycine, clindamycine) wordt in de diergeneeskunde in belangrijke mate beperkt door verworven resistentie. In dit artikel worden de belangrijkste indicaties van deze antibiotica per diersoort besproken in het licht van de actuele resistentiesituatie.

### INLEIDING

De macroliden en lincosamiden vormen samen met de streptograminen de MLS-antibioticumfamilie. Ondanks de veelal belangrijke verschillen in moleculaire structuur bezitten ze toch talrijke gemeenschappelijke fysico-chemische en farmacologische eigenschappen, zoals hun sterk lipofiel karakter, hun hoge weefseldistributie en bindingsplaats in de bacteriën waarop ze actief zijn. Door hun overlappende bindingsplaatsen op de 50 S-subeenheid van het ribosoom komt kruisresistentie tussen deze drie antibioticagroepen frequent voor. Bovendien zijn de resistentiemechanismen zeer verscheiden van aard (Leclercq en Courvalin, 1991).

Resistentie tegen de MLS-antibiotica is reeds bekend sinds de vijftiger jaren en is beschreven bij zeer veel verschillende bacteriesoorten. De hoge graad van verworven resistentie bij allerhande diergeassocieerde kiemen wordt in de humane geneeskunde met argwaan bekeken, omdat men mogelijke rechtstreekse overdracht van resistente kiemen en/of overdracht van resistentiegenen van dierlijke naar humane kiemen vreest.

In dit artikel wordt een praktijkgericht overzicht van deze antibiotica en de meest voorkomende resistentiemechanismen gegeven. De streptograminen, waarvan de enige vertegenwoordiger met diergeneeskundige toepassing virginiamycine is, worden sinds het ver-

bod op hun gebruik als groeipromotor nog zelden gebruikt. Daarom worden ze hier ook niet behandeld.

### EIGENSCHAPPEN EN WERKINGSSPECTRUM

#### Macroliden

Tot deze groep van antibiotica behoren onder andere erythromycine, tylosine, spiramycine, tilmicosine, clarithromycine, azithromycine en roxithromycine. Hiervan zijn enkel de eerste vier antibiotica ook bestemd voor oraal of parenteraal diergeneeskundig gebruik. De macroliden bestaan uit een macrocyclische lactonen ring waaraan twee of meerdere suikergroepen vastgehecht zijn, en worden hierdoor opgedeeld in drie groepen: 14-, 15- en 16-ring macroliden naar gelang het aantal C-atomen in de macrocyclische lactonring.

Erythromycine is een 14-ring macrolide en is actief tegen verschillende grampositieve facultatief anaëroben: *Bacillus* en *Corynebacterium* species, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces* species, stafylokokken, streptokokken en *Listeria*. Onder de gramnegatieve aëroben zijn *Actinobacillus* (facultatief anaëroob), *Brucella*, *Campylobacter* en *Leptospira* species gevoelig. Het antibioticum is ook actief op bepaalde anaëroben, zoals de meeste *Bacteroides* species, *Clostridium* species en de meeste anaërobe kokken (Bryskier en Butzler, 1997). De veterinaire belangrijk-

ste pathogene mycoplasmen (*Mycoplasma hyopneumoniae*, *M. bovis*) zijn ongevoelig, terwijl het product actief is op de meeste andere pathogene soorten.

Tylosine is een 16-ring macrolide. Zowel de chemische structuur als het spectrum van deze macrolide zijn gelijkaardig aan die van erythromycine. Het is bovendien actief tegen alle *Mycoplasma* soorten. Tilmicosine heeft een activiteit die vergelijkbaar is met die van tylosine, waarvan het afgeleid is. Het is echter meer actief op de gramnegatieve ademhalingspathogenen *Actinobacillus*, *Pasteurella* en *Mannheimia* (Prescott, 2000). Tilmicosin is in vitro ook zeer actief tegenover *Arcanobacterium pyogenes*. Of het product echter in vivo zou kunnen ingezet worden tegen de zeer moeilijk behandelbare pyogenesinfecties is niet gekend. Ook omtrent de activiteit tegenover Mycoplasmen is er weinig geweten.

Spiramycine, een 16-ring macrolide, is in vitro veel minder actief dan erythromycine. In vivo is, door zijn hogere weefselconcentraties, de situatie echter omgekeerd (Bryskier en Butzler, 1997).

De nieuwere derivaten, zoals clarithromycine, azithromycine en roxithromycine worden voorlopig enkel in de humane geneeskunde gebruikt. Ze hebben een betere intracellulaire weefselpenetratie, ze zijn stabiel, worden beter geabsorbeerd en veroorzaken minder gastro-intestinale bijwerkingen (Bryskier en Butzler, 1997).

### Lincosamiden

Tot de lincosamiden behoren lincomycine, clindamycine en pirlimycine.

Lincomycine is de moedermolecule die in de natuur voorkomt. De chemische structuur bestaat uit een monoglycoside met een aminozuurachtige zijketen. Het is werkzaam tegen grampositieve facultatief anaëroben: *Bacillus* en *Corynebacterium* species, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Actinomyces* species, stafylokokken en streptokokken. Ook tegen gramnegatieven is er een werking maar deze is veel geringer dan deze van macroliden. Vooral *Campylobacter* soorten zijn gevoelig. Ook veel anaëroben waaronder *Bacteroides* species en *Clostridium perfringens* zijn gevoelig. De activiteit op *Mycoplasma* is vergelijkbaar met die van tylosine (Prescott, 2000).

Clindamycine of 7-chloro-7-deoxylincomycine is een synthetisch derivaat van lincomycine. Het heeft een grotere activiteit dan de moedermolecule en in de humane geneeskunde evenals in de kleine-huisdierenpraktijk wordt het frequenter gebruikt dan lincomycine. Vooral tegen *Staphylococcus aureus* en anaë-

roben is clindamycine actiever dan lincomycine. Bovendien op het spectrum van lincomycine is clindamycine extra actief tegen *Fusobacterium* species, anaërobe kokken, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Toxoplasma* en bepaalde malariaparasieten (Greenwood, 1997).

Pirlimycine, uitsluitend gebruikt voor de behandeling van mastitis veroorzaakt door grampositieven, heeft een gelijkaardig spectrum als clindamycine, maar zijn activiteit in experimentele infecties kan 2 tot 20 keer groter zijn. Dit is waarschijnlijk een gevolg van de hoge weefselconcentraties (Prescott, 2000).

### WERKINGSMECHANISME

De MLS-antibiotica hebben ondanks hun verschillende structuur een gelijkaardige werking. Ze binden op de 50 S-subunit van het bacteriële ribosoom en inhiberen zo de proteïnesynthese. De drie klassen van antibiotica werken competitief. Vermits slechts één antibioticumolecule kan binden op de 50 S-subunit doet dit vermoeden dat de bindingsplaatsen voor deze antibiotica overlappen (Weisblum, 1995).

De macroliden zijn in hoofdzaak bacteriostatisch, maar ze hebben een bactericide werking in hoge concentraties. De lincosamiden zijn steeds bacteriostatisch.

### RESISTENTIEGENEN EN -MECHANISMEN

Resistentie tegen MLS-antibiotica is reeds lang gekend. Vier jaar na de introductie van erythromycine in 1952 werden de eerste resistente stafylokokken beschreven. Ondertussen is MLS-resistentie aangetroffen bij de meeste bacteriesoorten waarbij dit onderzocht werd. Veel gramnegatieve bacteriën zijn door de lage permeabiliteit van de hydrofiele buitenste membraan intrinsiek ongevoelig voor MLS-antibiotica (Arthur *et al.*, 1987). Daarbij kan nog verworven resistentie komen.

Bij grampositieve bacteriën bestaan er drie belangrijke mechanismen die verantwoordelijk kunnen zijn voor verworven MLS-resistentie: wijziging van het doelwit, enzymatische inactivatie en actieve efflux van het antibioticum. In de nadere beschrijving ervan beperken we ons in hoofdzaak tot de mechanismen en de resistentiegenen die bij kiemen uit dieren aange troffen werden.

#### Wijziging van het doelwit

Dit resistentiemechanisme kan voorkomen tengevolge van een puntmutatie, maar wordt meestal ver-

oorzaakt door een methylering van het RNA van het ribosoom. Dit veroorzaakt een conformatieverandering in het ribosoom, waardoor de bindingsaffiniteit met het antibioticum vermindert of verdwijnt met kruisresistentie tussen macroliden en lincosamiden en streptogramine B-antibiotica tot gevolg. De methylering wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van *erm* genen die coderen voor het enzym erythromycine-ribosoom-methylase. Hetzelfde mechanisme is aanwezig bij erythromycine producerende micro-organismen (Weisblum, 1995). Er bestaan meer dan 20 verschillende klassen van *erm* genen. Ze komen bij een groot aantal bacteriesoorten voor (Roberts *et al.*, 1999).

### Enzymatische inactivatie

Bij dit mechanisme wordt het antibioticum enzymatisch geïnactiveerd waardoor, in tegenstelling met het eerste mechanisme, enkel resistentie optreedt tegen structureel verwante antibiotica. Het betreft hier verschillende enzymen.

Ten eerste zijn er *ereA* en *ereB* genen. Deze coderen respectievelijk voor erythromycineresistentie-esterasen type I en type II die de lactonenring van de macrolidenkern hydrolyseren. Het gaat hier specifiek om een inactivatie van 14-ring macroliden. De 15- en 16-ring macroliden zijn niet gevoelig. Deze genen komen voor in *Enterobacteriaceae* (Arthur *et al.*, 1987). Ten tweede zijn er *mph* genen. Deze coderen voor fosfotransferasen. Ook hier kent men twee typen: *mphA* en *mphB*. Het eerstgenoemde gen codeert enkel voor fosfotransferasen die 14-ring macroliden inactiveren, terwijl stammen die het *mphB* gen bezitten resistent zijn tegen zowel 14- als 15-ring macroliden. De *mph* genen zijn beschreven bij *Enterobacteriaceae* en *S. aureus* (Weisblum, 2000). Ten slotte zijn er de *mgt* genen, die coderen voor macrolide glycosyltransferasen, die voorkomen bij het micro-organisme *Streptomyces lividans* (Weisblum, 2000).

Lincosamideninactivatie wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van *lnu* genen die coderen voor lincosamide-inactivatie nucleotidyltransferase. Er bestaan meerdere typen van *lnu* genen: *lnuA*, *lnuA'* en *lnuB*. Het *lnuA* gen komt onder andere voor bij *Streptococcus uberis* (Roberts *et al.*, 1999).

### Actieve efflux

Er zijn meerdere genen die coderen voor de efflux van MLS-antibiotica. De antibiotica worden actief naar buiten gepompt, waardoor de intracellulaire concentratie laag blijft. Zodoende blijft het ribosoom vrij

van antibiotica. Het actief naar buiten pompen kan gebeuren door middel van een protonpomp of door een pomp die zijn energie haalt uit de hydrolyse van ATP. Hier wordt net zoals bij enzymatische inactivatie enkel resistentie ontwikkeld tegen het desbetreffende antibioticum waarbij een specifiek fenotype van resistentie ontstaat. Dit heeft ook klinische implicaties: als enkel macroliden naar buiten worden gepompt kan de patiënt nog altijd behandeld worden met lincosamiden.

Er zijn meerdere genen beschreven die coderen voor enzymen die macroliden actief naar buiten pompen. Het *mefA* gen is hiervan het belangrijkste en het veroorzaakt het M-resistentiefenotype: de kiemen zijn resistent tegen 14-ring en 15-ring macroliden maar blijven gevoelig voor 16-ring macroliden, lincosamiden en streptograminen. Het gen codeert een protonpomp (Roberts *et al.*, 1999).

Resistentiegenen tegen welbepaalde macroliden komen voor bij antibiotica producerende micro-organismen die specifiek resistentie veroorzaken tegen het antibioticum dat ze zelf produceren. Zo is er bijvoorbeeld bij *Streptomyces fradiae* het *tlrC* gen aanwezig dat specifiek resistentie tegen tylosine codeert. De energie voor efflux komt tot stand door hydrolyse van ATP (Weisblum, 2000).

### BETEKENIS VOOR DE DIERGENEESKUNDE

In Nederland worden in het kader van het antibioticumbeleid formularia opgesteld, gericht op een verantwoord antibioticumgebruik (Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde, 1998-1999, Utrecht). Hiermee beoogt men optimale effectiviteit te combineren met een zo goed mogelijke preventie van het ontstaan en verspreiden van resistente bacteriën door diergeneeskundig antibioticumgebruik. We hebben ons op deze formularia gebaseerd om weer te geven tegen welke infecties macroliden en lincosamiden kunnen gebruikt worden. Hier en daar werden de aanbevelingen uit de formularia genuanceerd of aangevuld aan de hand van plaatselijke gegevens of eigen bevindingen. Een belangrijke opmerking hierbij is dat in de Nederlandse formularia en ook in de literatuur frequent een bepaald macrolide geadviseerd wordt, terwijl deze producten dikwijls gelijklopende activiteit en resistentie vertonen. Daarom kan een aantal hieronder aangegeven 'eerste keuzes' uitgebreid worden naar meerdere macroliden.

## Pluimvee

Voor de behandeling van ademhalingsstoornissen tengevolge van mycoplasmen (*M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *M. meleagridis*) zijn tylosine en lincomycine geschikte antibiotica. In het geval van CRD wordt de combinatie lincomycine-spectinomycine aangeraden als eerste keuze behandeling. Voor artritis veroorzaakt door *M. synoviae* worden tylosine (vooral voor kalkoenen) en lincomycine aangeraden, naast de tetracyclinen. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over macrolidenresistentie bij mycoplasmen van kippen. Er dient evenwel opgemerkt te worden dat deze kiemen in onze streken nauwelijks nog een rol van betekenis spelen in deze pathologie. Bij CRD of luchtzakontsteking bijvoorbeeld, speelt *E. coli* een allesoverheersende rol en deze kiem is niet gevoelig voor macroliden of lincosamiden.

Bij de aandoeningen van het spijsverteringsstelsel komen enkel *Brachyspira (Treponema)* infecties in aanmerking voor behandeling met lincomycine. Ook hier zijn geen gegevens voorhanden omtrent de resistentiesituatie.

Voor de behandeling van *Staphylococcus aureus* infecties (arthritis, voetzoolontsteking, gangreneuze dermatitis) kan naast amoxicilline, penicilline G en trimethoprim-sulfonamiden ook lincomycine gebruikt worden. Een belangrijk percentage van deze kiemen is echter reeds resistent tegen macroliden en in iets mindere mate tegen lincosamiden (Activiteitenverslag Provinciaal Verbond voor Dierziektenbestrijding, West-Vlaanderen, 1999).

Bij *Campylobacter jejuni* komt minder erythromycineresistentie voor dan bij *C. coli*. De eerste soort overheerst bij pluimvee, terwijl de tweede veel voorkomt bij varkens (Aarestrup *et al.*, 1997; Van Looveren *et al.*, 2001). Deze kiemen zijn evenwel alleen vanuit consumptief oogpunt belangrijk (zoönotisch gevaar). Ze zijn niet pathogeen voor dieren.

## Rundvee

Voor de behandeling van pneumonie veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* of *Pasteurella multocida*, vaak in combinatie met *Mycoplasma bovis*, wordt als eerste keuze antibioticum, naast trimethoprim/sulfonamiden, florfenicol, gentamicine gecombineerd met ampicilline of amoxycilline, of procaine penicilline ook tilmicosine aangeraden. Slechts een klein aantal van de *Pasteurella multocida* stammen is resistent tegen macroliden (Activiteitenverslag, Provinciaal Verbond voor Dierziektenbestrijding, West-Vlaanderen, 1999).

Ook tylosine is een goede keuze voor de behandeling van *Mycoplasma bovis* infecties. Wel moet men er rekening mee houden dat deze kiem vrijwel steeds samen met andere respiratoire pathogenen voorkomt. *M. bovis* is volgens een Nederlandse studie nog steeds gevoelig voor tylosine (ter Laak *et al.*, 1993). Een recente Britse studie daarentegen meldt dat de meerderheid van de stammen resistent is tegen tilmicosine (Ayling *et al.*, 2000). Tylosine, waarmee er kruisresistentie kan verwacht worden, werd niet getest.

Voor chronische bronchopneumonieletsels ten gevolge van *Arcanobacterium pyogenes* wordt als eerste keuze antibioticum procaine benzylpenicilline aangeraden. Als tweede keuze zou tilmicosine kunnen overwogen worden omwille van zijn uitstekende in vitro activiteit (zie hoger).

Mastitis veroorzaakt door stafylokokken, kan parenteraal behandeld worden met tylosine, spiramycine of erythromycine en intramammair onder andere met lincomycine of erythromycine. Bij stafylokokken verzameld uit mastitisgevallen, wordt slechts sporadisch lincosamiden- of macrolidenresistentie aangetroffen. Bij streptokokken (vooral *S. uberis*) treedt deze verworven resistentie frequenter op (Activiteitenverslag, Provinciaal Verbond voor Dierziektenbestrijding, West-Vlaanderen, 1999).

## Varken

Bij de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira (Treponema) hyodysenteriae* dient er rekening mee gehouden te worden dat verworven resistentie tegen macrolide- en lincosamide-antibiotica zo goed als algemeen verspreid is (Hommez *et al.*, 1998). Voor de behandeling van *Lawsonia intracellularis* infecties (PIA) is tylosine het eerste keuze antibioticum. Er zijn evenwel geen resistentiegegevens voorhanden.

Voor de behandeling van enzoötische pneumonie worden als eerste keuze antibiotica opgegeven: oxytetracycline, tiamulin, tylosine, tilmicosine en lincomycine. Aangenomen mag worden dat er weinig verworven resistentie voorkomt bij de verwekker *Mycoplasma hyopneumoniae*. Dit geldt ook voor stammen geïsoleerd in België (J. Vicca, persoonlijke mededeling). Op te merken valt dat deze soort net als *Mycoplasma bovis* van nature uit resistent is tegen erythromycine.

In het keuzelijstje voor de behandeling van atrofische rinitis komen geen macrolideantibiotica voor, waarschijnlijk omdat in Nederland slechts 15% van de *Bordetella bronchiseptica* stammen gevoelig is voor tylosine. Bijna alle *Pasteurella multocida* en

*Actinobacillus pleuropneumoniae* stammen afkomstig van varkens in België zijn gevoelig voor macroliden en lincosamiden (Activiteitenverslag, Provinciaal Verbond voor Dierziektenbestrijding, West-Vlaanderen, 1999). Daarom is tilmicosine, naast trimethoprim sulfadiazine/ sulfamethoxazole en oxy-/ doxytetracycline, eerste keuze antibioticum voor de behandeling van pleuropneumonie. Nochtans beschrijven sommige (buitenlandse) studies toenemende macrolideresistentie bij *A. pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*. De *ermA* en *ermC* genen, die coderen voor de kruisresistentie tussen de macroliden, lincosamiden en streptograminen, werden reeds in *A. pleuropneumoniae* stammen aangetroffen (Wasteson *et al.*, 1996).

Aangezien 70% of meer van de *Streptococcus suis* stammen kruisresistent is tegen de MLS-antibiotica, zijn deze antibiotica ongeschikt voor de behandeling van deze aandoening (Martel *et al.*, 2001).

Ook bij *Staphylococcus hyicus* komt resistentie tegen macroliden (14%) en lincosamiden (30%) frequent voor (Activiteitenverslag, Provinciaal Verbond voor Dierziektenbestrijding, West-Vlaanderen, 1999). Daarom blijven trimethoprim-sulfonamide combinaties de eerste keuze behandeling.

Een groot aantal *Campylobacter* (voornamelijk *Campylobacter coli*) stammen uit varkens is resistent tegen erythromycine. Dit kan problemen geven wanneer de mens besmet wordt met deze kiem via opname van vlees (Aarestrup *et al.*, 1997; Van Looveren *et al.*, 2001), al zijn er wel goede alternatieven.

### Hond en kat

Cefalexine of cefadroxil is het eerste keuze antibioticum voor de behandeling van huidinfecties veroorzaakt door *Staphylococcus intermedius*. Clindamycine wordt, ondanks zijn goede penetratie in de huid, slechts als derde keuze antibioticum aangeraden. Dit omdat het aantal ML-resistente *Staphylococcus intermedius* stammen snel toeneemt bij een stijgend gebruik van dit antibioticum (Donné *et al.*, 2000). Bij oppervlakkige infecties zijn antibiotica vaak onnodig. Wondinfecties bij de kat zijn vaak geïnfecteerd met anaëroben, daarom wordt clindamycine hier als eerste keuze antibioticum aangeraden. Clindamycine is ook het antibioticum bij uitstek voor de behandeling van orbita infecties veroorzaakt door stafylokokken of anaëroben, osteomyelitis of pyomyositis veroorzaakt door stafylokokken en periodontitis en tandwortelabcessen. Bij ademhalingsaandoeningen, urineweginfectie en mastitis dient clindamycine of

erythromycine slechts als derde keuze aanzien te worden.

### ZOÖNOTISCH ASPECT

Omdat antibiotica niet enkel werken tegenover pathogene bacteriën, maar ook een invloed hebben op de normale flora van de dieren, zowel in het darmstelsel als op de huid, komt resistentie tegen de MLS-antibiotica zowel voor bij niet-pathogene florakiemen als bij pathogene kiemen. Zowel bij varkens, pluimvee als bij de gezelschapsdieren is een belangrijk deel van de grampositieve darmflora resistent tegen MLS-antibiotica (Butaye *et al.*, 2001). Het gevaar van resistente florakiemen is dat ze de resistentiegenen kunnen doorgeven aan pathogene kiemen, waardoor de behandeling van een infectie in gevaar kan komen. Wanneer de pathogene kiemen zoönotische eigenschappen bezitten, is er ook nog een rechtstreeks gevaar voor de volksgezondheid. Voor wat de macroliden betreft is alleen *Campylobacter* in dit opzicht van werkelijk belang. Dit dient echter gerelativeerd te worden: deze infecties worden in de regel niet behandeld met antibiotica en als dit wel het geval is gebruikt men meestal fluoroquinolonen. Ook de aanwezigheid van niet (mens)-pathogene dierlijke resistente florakiemen wordt met argwaan bekeken vanuit de humane geneeskunde. Deze resistente florakiemen worden immers frequent aangetroffen op karkassen (Martel *et al.*, in druk) en zouden na opname door de mens hun resistentiegenen kunnen doorgeven aan humane pathogene species.

### LITERATUUR

- Aarestrup F.M., Nielsen E.M., Madsen M., Engberg J. (1997). Antimicrobial susceptibility patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. from humans, pigs, cattle, and broilers in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41, 2244-24450.
- Arthur M., Brisson-Noël A., Courvalin P. (1987). Origin and evolution of genes specifying resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics: data and hypotheses. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 20, 783-802.
- Ayling R.D., Baker S.E., Peek M.L., Simon A.J. Nicholas R.A. (2000). Comparison of in vitro activity of danofloxacin, florfenicol, oxytetracycline, spectinomycin and tilmicosin against recent field isolates of *Mycoplasma bovis*. *The Veterinary Record* 146, 745-747.
- Bryskier A., Butzler J.P. (1997). Macrolides. In: O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. (Editors). *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective agents*

- and their Use in Therapy. Seventh edition, Churchill Livingstone Inc., New York. p. 377-393.
- Butaye, P., Devriese L.A., Haesebrouck F. (2001). Differences in antibiotic resistance patterns in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from farm and pet animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, 1374-1378.
- Donné E., Devriese L., Haesebrouck F. (2000). Antibioticaresistentie van *Staphylococcus intermedius* stammen geïsoleerd bij honden in België. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 69, 431-434.
- Greenwood D. (1997). Lincosamides: In: O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. (Editors). *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy*. Seventh edition, Churchill Livingstone Inc. New York. 371-376.
- Hommez J., Devriese L.A., Castryck F., Miry C., Lein A., Haesebrouck F. (1998). Susceptibilities of different *Serpulina* species in pigs to antimicrobial agents. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 67, 32-35.
- Leclercq R., Courvalin P. (1991). Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 35, 1273-1276.
- Martel A., Baele M., Devriese L.A., Goossens H., Wisselink H.J., Decostere A., Haesebrouck F. (2001). Prevalence and mechanism of resistance against macrolides and lincosamides in *Streptococcus suis* isolates. *Veterinary Microbiology* 83, 287-297.
- Martel A., Devriese L.A., Decostere A., Haesebrouck F. (aanvaard) Presence of macrolide resistance genes in streptococci and enterococci isolated from pigs and pork carcasses. *International Journal of Food Microbiology*.
- Prescott J.F. (2000) Lincosamides, Macrolides and Pleuromutilins. In: Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D. (Editors). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Third edition. Iowa State University Press. Ames. 229-262.
- Roberts M.C., Sutcliffe J., Courvalin P., Jensen L.B., Rood J., Seppala H. (1999). Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 2823-2830.
- Ter Laak E.A., Noordergraaf J.H., Verschure M.H. (1993). Susceptibilities of *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar*, and *Ureaplasma diversum* strains to antimicrobial agents in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37, 317-321.
- Van Looveren M., Daube G., De Zutter L., Dumont J.M., Lammens C., Wijdooghe M., Vandamme P., Jouret M., Cornelis M., Goossens H. (2001). Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* strains isolated from food animals in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 48, 235-240.
- Wasteson Y., Roe D.E., Falk K., Roberts M.C. (1996). Characterization of tetracycline and erythromycin resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Veterinary Microbiology* 48, 41-50.
- Weisblum B. (1995). Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 577-585.
- Weisblum B. (2000). Resistance to the macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics. In: Fischetti V.A., Novick R.P., Ferreti J.J., Portnoy D.A., Rood J.I. (Editors) *Gram-positive Pathogens*. ASM Press. Washington. 694-705.