

VETERINAIR GEBRUIKTE β -LACTAM ANTIBIOTICA: ACTIVITEIT EN RESISTENTIE

P. Butaye^{1,2}, L. Devriese¹, F. Haesebrouck¹

¹Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten
Laboratorium voor Bacteriologie en Mycologie van de Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België
²CODA-CERVA-VAR, Groeselenberg 99, 1180 Brussel

SAMENVATTING

β -lactam antibiotica behoren nog altijd tot de meest frequent ingezette geneesmiddelen in de diergeneeskunde. De β -lactam familie bestaat uit penicillines, β -lactamase-inhibitoren en cefalosporines. Tot deze drie groepen behoren verschillende preparaten met elk hun typisch antibacterieel spectrum en kinetische eigenschappen. In dit kort overzicht wordt de nadruk gelegd op het antibacterieel spectrum en op twee belangrijke resistentiemechanismen: resistentie door inactivatie van de antibiotica door β -lactamases en resistentie veroorzaakt door veranderingen van het doelwit, de penicillinebindende proteïnen (PBP's). Resistentie tegenover β -lactam antibiotica is in grote mate aanwezig in kiemen van dierlijke oorsprong. Niet enkel de productie van β -lactamases in gramnegatieven en stafylococceen is van belang, ook resistentie door veranderingen in PBP's is aanwezig. Dit resistentietype is echter in de diergeneeskunde lang nog niet zo verspreid bij belangrijke pathogenen als in de humane geneeskunde.

INLEIDING

Penicilline G is het eerste, door micro-organismen geproduceerd antibioticum dat gebruikt werd bij de mens, nu ongeveer zestig jaar geleden. Na de eerste penicillinepreparaten, die enkel parenteraal of lokaal gebruikt konden worden, werd een grote groep nieuwe preparaten ontwikkeld die alle samen de β -lactam antibiotica werden genoemd vanwege de typische aanwezigheid van de β -lactam ring. De β -lactam antibioticafamilie wordt onderverdeeld in drie grote groepen op basis van hun scheikundige structuur: de penicillines, de β -lactamase-inhibitoren en de cefalosporines. Deze groepen worden verder onderverdeeld op basis van hun kinetische eigenschappen en hun antibacterieel spectrum. Een aantal kiemen is van nature uit relatief ongevoelig voor de antibiotische werking van β -lactams in het algemeen, of van sommige subgroepen ervan.

Verworven β -lactam resistentie werd al ontdekt vooraleer penicilline bij mensen werd toegepast. Door het zeer frequente gebruik steeg deze resistentie bij be-

paalde kiemsoorten razend snel. Bij andere kiemsoorten bleef ze echter afwezig of zeer zeldzaam.

In dit artikel willen wij in de eerste plaats een overzicht geven van de verschillende β -lactam antibiotica, waarbij de nadruk zal gelegd worden op hun antibacterieel spectrum. Verder wordt hun werkingsmechanisme besproken, alsook de verschillende resistentiemechanismen tegenover deze β -lactam antibiotica.

INDELING EN WERKINGSSPECTRUM

Het spectrum van de verschillende β -lactam antibiotica die tot nu toe ontwikkeld werden, is niet altijd even breed. Bij bepaalde van deze antibiotica ligt de nadruk meer op activiteit tegen grampositieve kiemen, terwijl andere een eerder gramnegatief of breed activiteitsspectrum hebben. Sommige hebben een werking waarmee specifiek op de behandeling van *Pseudomonas aeruginosa* infecties kan gemikt worden. Ook zijn er verschillen in de kinetiek van deze verschillende β -lactam antibiotica.

Tabel 1. Penicilline antibiotica gebruikt in de diergeneeskunde.

Antibioticum groep	Vertegenwoordigers
Overwegend grampositief spectrum	Penicilline G (benzylpenicilline) Penicilline V (phenoxymethyl penicilline)
Met breed spectrum activiteit	Ampicilline Amoxycilline
β-Lactamase resistente penicillines Grampositief spectrum	Cloxacilline (di- en flucloxacilline) Oxacilline Nafcilline
Gebruikt met β-lactamase-inhibitoren Breed spectrum	Amoxycilline + Clavulaanzuur

Hiernavolgend worden eerst de penicilline antibiotica, vervolgens de β -lactamase-inhibitoren en tenslotte de cefalosporines besproken.

Penicillines

In Tabel 1 worden de verschillende penicilline antibiotica weergegeven die gebruikt worden in de diergeneeskunde en de groep waartoe ze behoren. De oervorm van penicilline is penicilline G of benzylpenicilline. De nadelen van dit antibioticum liggen voornamelijk op kinetisch vlak. Vanwege zijn zuur-labiel karakter kan het enkel parenteraal gebruikt worden. Ook is het spectrum eerder beperkt tot de grampositieve kiemen. Penicilline V (phenoxymethylpenicilline) is een zuurbestendige penicilline en daardoor oraal toedienbaar. Zoals penicilline G vertoont het een vooral grampositief spectrum, maar het heeft een lagere activiteit.

Verdere evolutie in deze groep ging in de richting van de stafylococceen penicillinase (stafylococceen β -lactamase) resistente penicillines. In deze groep zitten onder andere oxacilline en cloxacilline die frequent gebruikt worden bij de behandeling en preventie van mastitis bij runderen.

Een andere evolutie zocht naar uitbreiding van het antibacteriële spectrum van de penicillines. De aminopenicillines ampicilline en amoxycilline zijn de twee belangrijkste antibiotica met een uitgebreider

spectrum. Deze antibiotica zijn iets minder actief tegenover grampositieve kiemen en vertonen een uitbreiding van hun spectrum naar de gramnegatieve kiemen. Ze zijn niet bestand tegen de β -lactamasen. Vandaar dat ze frequent gecombineerd worden met β -lactamase-inhibitoren (zie verder). Een antibioticum met eenzelfde uitgebreider gramnegatief spectrum, doch resistent tegen β -lactamasen, temocillin, is niet geregistreerd voor diergeneeskundig gebruik.

Een laatste adaptatie binnen deze groep is de uitbreiding van de activiteit naar *Pseudomonas aeruginosa*. De meeste β -lactam antibiotica zijn niet werkzaam tegenover deze kiem. Tot de antibiotica met activiteit tegenover *Pseudomonas aeruginosa* behoren de acylureidopenicillines, piperacilline, mezlocilline en azlocilline. Ook de carboxypenicillines, zoals carbenicilline en ticarcilline, zijn actief tegen deze kiem. Geen van deze antibiotica werd geregistreerd voor diergeneeskundig gebruik. Ze dienen trouwens gereserveerd te blijven voor de behandeling van ernstige infecties, vooral in het hospitaalmilieu.

De hierboven beschreven penicilline antibiotica bezitten alle een penam skelet. Andere penicilline antibiotica die geen penam skelet bezitten, zijn de carbapenems en de monobactams. Ze worden evenmin gebruikt in de diergeneeskunde, tenzij soms bij gezelschapsdieren. De carbapenems, waartoe imipenem en meropenem behoren, zijn penicillines met een breed spectrum die resistent zijn tegen de meeste

β -lactamasen (Edwards en Betts, 2000). De monobactams worden voornamelijk gebruikt wegens hun activiteit tegenover *Pseudomonas aeruginosa*. Ze zijn inactief tegenover grampositieve bacteriën. De enige vertegenwoordiger van deze groep is aztreonam.

β -lactamase-inhibitoren

β -lactamase-inhibitoren bezitten net als penicillines de typische β -lactam ring. Ze hebben geen antibacteriële werking, maar zijn wel in staat om een irreversibele, covalente binding aan te gaan met de meeste β -lactamasen (Bush *et al.*, 1997). Tot de β -lactamase inhibitoren behoren clavulaanzuur, sulbactam en tazobactam. Het skelet van clavulaanzuur wordt de oxapenam structuur genoemd. Het sulphone, sulbactam, bezit de penam structuur. Tazobactam is een andere β -lactamase-inhibitor die ook tot de sulphones behoort.

Cefalosporines

In tegenstelling tot de penicillines waar de β -lactam ring gefusioneerd is met een vijfring thiazolidine, die al dan niet een zwavel- of een zuurstofatoom bevat in plaats van een koolstofatoom, is bij de cefalosporines de β -lactam ring gefusioneerd met een zesring dihydrothiazolidine, waar eveneens een zwavel- of zuurstofatoom de plaats van een koolstofatoom ingenomen heeft.

De cefalosporines zijn een zeer uitgebreide groep antibiotica, die frequent worden onderverdeeld in "generaties" (één tot en met vier). Deze indeling was voornamelijk gebaseerd op het tijdstip waarop deze antibiotica op de markt verschenen en ze hield slechts tot op zekere hoogte verband met hun werkingsspectrum. Historisch werden de cefalosporines ontwikkeld om infecties met β -lactamaseproducerende stafylococci te bestrijden. Later deden er zich meer en meer problemen voor met gramnegatieve kiemen, met als gevolg dat er gezocht werd naar een werking tegenover ook deze kiemen. Tenslotte werd het spectrum uitgebreid met activiteit tegenover *Pseudomonas aeruginosa* en werden er antibiotica ontwikkeld die tegen meerdere β -lactamasen resistent waren.

Deze historisch gegroeide indeling in generaties zorgde voor heel wat verwarring en wordt daarom stilaan verlaten. Een goed bruikbare nieuwe indeling is weergegeven in Tabel 2. Deze indeling die min of meer analoog is aan deze van de penicillines, werd ook gebruikt in het Gecommentarieerd Geneesmidde-

len-repertorium voor Diergeneeskundig Gebruik, 1999, Deel 1: Antimicrobiële Middelen.

In tegenstelling tot de humane situatie is er slechts een beperkt aantal cefalosporines beschikbaar voor veterinair gebruik.

Een eerste groep cefalosporines heeft voornamelijk een grampositief spectrum en zijn resistent tegenover de door stafylococci geproduceerde β -lactamasen. Ze zijn slechts weinig actief tegenover gramnegatieven en zijn gevoelig voor de door hen geproduceerde β -lactamasen. Tot deze groep behoort cephalexine, dat gebruikt wordt bij honden, katten, runderen, kalveren, schapen en varkens. Het kan zowel per os als parenteraal toegediend worden. Verder zijn er nog de intramammaire preparaten die cefacetril, cefazoline, cefalexine of cefalone bevatten en er is ook een preparaat beschikbaar voor gynaecologisch gebruik bij grote huisdieren, cefapirine.

De tweede groep cefalosporines bestaat uit preparaten die een activiteit hebben tegenover *Enterobacteriaceae* en resistent zijn tegenover de klassieke β -lactamasen. Tot deze groep behoren de veterinaire preparaten cefquinome en ceftiofur die enkel parenteraal toegediend kunnen worden. Ze zijn geregistreerd voor runderen, kalveren, kippen en varkens. Ook zijn er de intramammaire applicaties met cefuroxime en cefquinome.

Ook de cefalosporines die behoren tot de derde groep hebben een breed spectrumwerking, maar ze hebben ook een voortreffelijke activiteit tegenover *Pseudomonas aeruginosa*. Hun resistentie tegenover β -lactamasen is variabel, gaande van relatief weinig β -lactamase stabiel tot stabiel tegenover de klassieke β -lactamasen. Het enige cefalosporine van deze derde groep dat in de diergeneeskunde geregistreerd is, is cefoperazone. Dit antibioticum wordt enkel intramammair gebruikt.

Tot de vierde groep cefalosporines behoren de cephamycines. Deze antibiotica worden gekenmerkt door hun grote stabiliteit tegenover bijna alle klasse A β -lactamasen. Hun spectrum lijkt verder op dat van de tweede groep cefalosporines. Ze zijn daarenboven zeer actief tegenover anaëroben, waaronder *Bacteroides*. Van deze vierde groep zijn er geen preparaten geregistreerd voor diergeneeskundig gebruik.

WERKINGSMECHANISME VAN DE β -LACTAM ANTIBIOTICA

Enige kennis omtrent het werkingsmechanisme van de β -lactam antibiotica is vereist om inzicht te

Tabel 2. Indeling van de cefalosporines met hun specifieke kenmerken en de diergeneeskundige vertegenwoordigers.

Kenmerken	Vertegenwoordigers
Overwegend grampositief spectrum	
Resistent tegen staphylococceen β -lactamase	Cefacetril*
Niet resistent tegen β -lactamase van <i>Enterobacteriaceae</i>	Cefazoline* Cefalexine Cefalone* Cefapirine** Cephalexine
Met breed spectrum	
Voornamelijk actief tegenover <i>Enterobacteriaceae</i>	Cefquinome*
Resistent tegen klassieke β -lactamase	Ceftiofur Cefuroxime
Met anti-pseudomonas activiteit	
Relatief weinig resistent tegen β -lactamase	Cefoperazone*
Resistent tegen klassieke β -lactamase	Geen
Cefamycines	
Resistent tegen meeste β -lactamase	Geen
Actief tegenover <i>Bacteroides</i>	

* Alleen intramammair

** Alleen intra-uterien

krijgen in hun resistentie en activiteitsspectra. β -lactam antibiotica inhiberen de celwandsynthese door inactivatie van de enzymen die instaan voor deze synthese, meer bepaald de penicillinebindende proteïnes (PBP's). PBP's zijn enzymen die instaan voor de aanmaak, het onderhoud en de regulatie van de peptidoglycaan structuur van de celwand. Deze enzymen zitten vast aan de cytoplasmamembraan, met hun actieve zijde naar de buitenkant van de plasmamembraan gericht. De functie van een PBP kan een transpeptidase, transglycolase of carboxypeptidase activiteit zijn. Sommige enzymen zijn bifunctioneel (Goffin en Ghuyzen, 1998).

Deze PBP's worden covalent gemodificeerd door β -lactam antibiotica. Aldus wordt een inactief product verkregen en worden bacteriën beroofd van de

essentiële functies van deze enzymen in de opbouw van hun celwand (Massova en Mobashery, 1998).

PBP's verschillen naargelang de verschillende kiemsoorten. Ze laten zelfs toe om bijvoorbeeld de verschillende soorten enterococceen van elkaar te onderscheiden (Williams *et al.*, 1986). Dit verschil wordt ook weerspiegeld in de verschillende gevoeligheden van verschillende kiemen voor β -lactam antibiotica: verschillende β -lactam antibiotica hebben ook een verschillende affiniteit tot de verschillende PBP's.

β -LACTAM RESISTENTIE

Penicillineresistentie in gramnegatieven kan veroorzaakt worden door verminderde permeabiliteit

van de buitenste membraan, modificatie van het doelwit (target) en efflux van het antibioticum, maar meestal wordt het gemedieerd door enzymatische inactivatie van het antibioticum door β -lactamasen (Stapleton *et al.*, 1999; Bryan, 1988). Bij de meeste grampositieven is resistentie het gevolg van modificaties van het doelwit (Hakenbeck and Coyette, 1998), maar ook bij hen is er een belangrijk voorbeeld te vinden van enzymatische inactivatie: de klassieke staphylococcepenicillinase.

β -lactam resistentie gemedieerd door β -lactamasen

β -lactamasen zijn enzymen die de β -lactam ring van de penicilline antibiotica doorbreken en aldus de antibacteriële werking van deze antibiotica ongedaan maken. Merkwaardig is wel dat deze β -lactamasen zouden afkomstig zijn van de enzymen die instaan voor de celwandsynthese (de PBP's), doch geen functie meer uitoefenen in de celwandopbouw (Knox *et al.*, 1995; Massova en Mobashery, 1998). Genetisch onderzoek naar gelijkenissen tussen de coderende genen van deze enzymen hebben aangetoond dat verschillende β -lactamasen nauw verwant zijn met PBP's. De evolutie van PBP tot β -lactamase zou in een vroeg evolutionair stadium gebeurd zijn (Massova en Mobashery, 1998). De β -lactamasen kwamen tot stand lang voor de penicillines ontdekt werden. Dit is een mooi voorbeeld van een sinds lang bestaand resistentiemechanisme dat slechts belangrijk werd doordat antibioticaresistentie selectiedruk de verspreiding ervan enorm bevorderde (Butaye *et al.*, 1998). Deze selectiedruk kwam er door overvloedig antibioticumgebruik.

Penicillineresistentie bij gramnegatieven en stafylococceen wordt meestal gemedieerd door dergelijke enzymen. Zelden worden β -lactamasen aangetroffen bij grampositieven, andere dan stafylococceen. In *Enterococcus faecalis* en *E. faecium* werden analoge enzymen beschreven, doch deze resistentievorm komt uiterst zelden voor. Daarenboven werd aangetoond dat het coderende gen identiek was aan het gen dat voorkomt bij *Staphylococcus aureus*, hetgeen doet vermoeden dat er resistentieoverdracht was tussen deze twee genera (Murray *et al.*, 1992).

Indeling van de β -lactamasen

Er bestaan verschillende β -lactamase enzymen. Deze kunnen onder andere ingedeeld worden op basis van hun substraatspecificiteit (functionele indeling of Bush indeling) (Bush *et al.*, 1995). Daarnaast bestaan

nog diverse andere indelingen. De functionele indeling gebeurt als volgt. Groep één bevat de cefalosporinases die maar weinig geïnhibeerd worden door clavulaanzuur. Groep twee bevat de penicillinases, de cefalosporinases en de breed spectrum β -lactamasen die meestal geïnactiverd worden door β -lactamase inhibitoren en groep drie omvat de metallo- β -lactamasen. Deze laatste zijn in staat om zowel penicillines, cefalosporines als carbapenems te hydrolyseren en worden maar zwak geïnhibeerd door bijna alle β -lactambevattende moleculen. Tenslotte is er de vierde groep die niet geïnhibeerd wordt door clavulaanzuur. Deze groepen kunnen dan nog eens onderverdeeld worden in subgroepen (Bush *et al.*, 1995). Tot nu toe werden er reeds een 200-tal verschillende β -lactamasen beschreven en met de regelmaat van een klok komen er nog nieuwe bij.

β -lactam resistentie bij grampositieven verschilt van deze bij gramnegatieven in die zin dat het β -lactamase bij grampositieven in het extracellulaire medium wordt vrijgesteld en het β -lactamase bij gramnegatieven in de periplasmatische ruimte blijft (Stratton, 1988).

Betekenis van β -lactamasen in de diergeneeskunde

De epidemiologie van β -lactamasen is voornamelijk goed gekend voor humane kiemen. In de diergeneeskunde zijn er nog maar weinig rapporten voorhanden omtrent het voorkomen van de verschillende β -lactamasen. Enkel in *S. aureus* afkomstig van boviene mastitis en in *E. coli* geïsoleerd uit kalveren met diarree werden β -lactamase genen getypeerd. De stafylococceen β -lactamase genen van mastitisgevallen bleken in tegenstelling tot de β -lactamasen van humane *Staphylococcus aureus* infecties, die vooral op plasmiden gelegen zijn, eerder chromosomaal gelokaliseerd te zijn. Een interne sequentie van het coderende gen (*blaZ*) van de boviene stammen bleek echter een hoge graad van homologie te bezitten met het gen dat in humane stammen voorkomt (Vesterholm-Nielsen *et al.*, 1999). Voor wat de diergeneeskundig meest belangrijke stafylococceenaandoeningen betreft (*S. aureus* in rundermastitis en *S. intermedius* in huidstafylococceose van honden), mag gesteld worden dat ongeveer 50% tot 65% van de in België geïsoleerde stammen deze vorm van resistentie vertoont (Devriese *et al.*, 1997; Donné *et al.*, 2000).

In *E. coli*, geïsoleerd uit kalveren met diarree werden drie verschillende β -lactamasen aangetoond (Bradford *et al.*, 1999). Sommige waren in staat om

verschillende cefalosporines af te breken. Deze isolaten waren ook resistent tegen de combinatie van een penicilline en een β -lactamase-inhibitor. Verschillende kiemstammen bevatten ook meer dan één β -lactamase. In het algemeen kan gesteld worden dat vermoedelijk β -lactamase gemedieerde resistentie tegenover aminopenicillines wijd verbreid is bij *E. coli* van allerhande diersoorten, terwijl resistentievormen die ook de cefalosporines en β -lactamase-inhibitoren aantasten, nog steeds relatief zeldzaam zijn.

Verder is er onderzoek verricht naar de resistentiegenen die voorkomen bij *Salmonella* stammen geïsoleerd bij mensen. Daar *Salmonella* infecties meestal veroorzaakt worden door het consumeren van voedsel van dierlijke oorsprong, kan men veronderstellen dat deze resistentiegenen voornamelijk werden geselecteerd in de dierlijke populatie. Typering van Franse isolaten (Llanes *et al.*, 1999) toonde aan dat er verschillende β -lactamasen kunnen aanwezig zijn in *Salmonella* kiemen. Deze vertonen een variabel resistentiepatroon tegenover de verschillende β -lactam antibiotica. Bepaalde vertonen zelfs resistentie tegenover de cefalosporines met anti-pseudomonas activiteit (groep 3) en de cefamycines (vierde groep). Er dient evenwel vermeld te worden dat β -lactam resistentie niet in gelijke mate voorkomt bij de verschillende *Salmonella* serovars. Serovar Typhimurium (voornamelijk faagtype DT104) is frequenter resistent tegenover β -lactam antibiotica dan serovar Enteritidis, die zelden β -lactam resistent is (Imbrechts *et al.*, 1998; Llanes *et al.*, 1999). Resistentiepercentages van *Salmonella* isolaten van mensen liggen rond de 30 à 40% (Llanes *et al.*, 1999; Van Looveren *et al.*, 1999), wat overeenkomt met de resistentiepercentages gevonden bij isolaten uit dieren (Imbrechts *et al.*, 1998).

Penicillineresistentie door veranderingen in penicilline bindende proteïnes (PBP's)

Resistentie tegenover β -lactam antibiotica kan ook veroorzaakt worden door veranderingen in de bacteriële PBPs, de aangrijpingspunten van de β -lactam antibiotica. Deze gemodificeerde PBP's vertonen een verminderde affiniteit tot β -lactam antibiotica, waardoor de kiem de inactiverende werking van deze antibiotica beter kan weerstaan. Een variëteit hiervan, beschreven bij enterococcon, is de overproductie van een kiemspecifieke PBP met een lage affiniteit tot β -lactam antibiotica (Klare *et al.*, 1992). Supplementaire puntmutaties kunnen leiden tot een

verdere reductie van de affiniteit van dit kiemspecifiek PBP voor β -lactam antibiotica (Raze *et al.*, 1998). Deze PBP-genen, belangrijk in de opbouw van de celwand, zijn uiteraard meestal chromosomaal gelegen, maar kunnen ook gelokaliseerd zijn op plasmiden of transposons (Raze *et al.*, 1998).

Een belangrijk verschil met resistentie gemedieerd door β -lactamasen is dat de kiemen met veranderde PBP's minder gevoelig worden voor of resistent worden tegen alle β -lactam antibiotica, zonder uitzondering. Bovendien heeft de combinatie met een β -lactamase-inhibitor geen enkel effect bij een dergelijk mechanisme van resistentie. Resistentie door veranderingen in PBP's kan een ruime spreiding van minimale inhibitorische concentraties (MICs) geven. Bepaalde veranderingen veroorzaken slechts een kleine stijging van de MIC, terwijl andere hoge MIC-waarden teweegbrengen. Infecties met kiemen waarvan de MIC van penicillines slechts een geringe stijging vertonen, zijn nog behandelbaar met β -lactams, mits een verhoging van de toegediende dosis ervan. Dit werd aangetoond in experimentele *Streptococcus pneumoniae* infecties (Frimodt-Moller *et al.*, 1986).

Penicillineresistentie tengevolge van veranderingen in PBP's ligt aan de basis van de beruchte resistentie tegenover alle penicillinase stabiele penicillines en cefalosporines bij zogenaamde Methicilline Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen en coagulase negatieve stafylococcon in het hospitalmilieu. De naam methicillineresistentie is historisch: methicilline was het eerste penicillinase stabiele penicilline dat bij mensen gebruikt werd. Deze resistentie wordt gecodeerd door het *mecA* gen. Ook bij *Neisseria*, andere gramnegatieven, *Streptococcus pneumoniae* en enterococcon is resistentie gebaseerd op gemodificeerde PBP's belangrijk (Bryan, 1988). Al deze resistente kiemen vormen voornamelijk in de humane geneeskunde een ernstig probleem.

Veranderingen in PBP's via puntmutaties kunnen in het laboratorium geselecteerd worden. In klinische isolaten van *S. pneumoniae* en *Neisseria* vindt men echter meestal mozaïek PBP-genen. Deze hebben ze verworven via genetische transformatie en recombinaties (Hakenbeck *et al.*, 1999) en ze illustreren heel mooi hoe dergelijke resistenties in de natuur tot stand komen. Het door transformatie verworven DNA is namelijk afkomstig van verschillende kiemen, hoogstwaarschijnlijk vooral van penicillinegevoelige streptococcon uit de normale humane mondflora. Vanwege de verschillende oorsprong van dit DNA worden deze

genen mozaïekgenen genoemd. De combinatie van al deze verschillende fragmenten zorgt voor een nieuw PBP dat resistent is tegen de inwerking van β -lactam antibiotica.

Bij MRSA en *mecA*-positieve coagulase negatieve stafylococci neemt men aan dat de resistentie afkomstig is van een gen dat ooit een andere functie in de bacterie uitoefende en dat gemodificeerd werd door puntmutaties. Deze resistentie is chromosomaal gelegen en niet overdraagbaar. Dit uit zich ook in het feit dat MRSA-infecties bij mensen slechts door een beperkt aantal klonen veroorzaakt worden (van Leeuwen *et al.*, 1998). Daarnaast zijn er klinische isolaten die een gemuteerd PBP bezitten dat kan overgeproduceerd worden en daardoor voor resistentie zorgen (Hakenbeck en Coyette, 1998; Goffin and Ghuysen, 1998).

Bij stafylococci van dierlijke oorsprong werd deze vorm van resistentie alleen beschreven bij niet-pathogene coagulase negatieve stammen van pluimvee (Kawano *et al.*, 1996). Deze bezitten het *mecA*-gen en vertonen de typische fenotypische kenmerken van de zogenaamde methicillineresistentievorm (Wu *et al.*, 1998). MRSA werden sporadisch aangetroffen bij rundermastitis (Devriese *et al.*, 1975), paarden (Seguin *et al.*, 1999) en honden (Tomlin *et al.*, 1999). De geïsoleerde stammen vertoonden echter de kenmerken van het humane biotype. Hier fungeerde de mens als besmettingsbron. Bij streptococci van dierlijke oorsprong is penicillineresistentie gebaseerd op gemodificeerde PBP's eveneens bekend. Tot op heden werd dit alleen voor *Streptococcus suis* beschreven (Cain *et al.*, 1995). In België vertoont ongeveer 10% van de *S. suis* stammen dit resistentiotype (Laboratorium voor Bacteriologie, RUG, niet gepubliceerde gegevens).

REFERENTIES

- Bradford P.A., Petersen P.J., Fingerman I.A., White D.G. (1999). Characterization of extended-spectrum cephalosporins resistance in *E. coli* isolates associated with bovine calf diarrhoeal disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 44, 607-610.
- Bryan L.E. (1988). General mechanisms of resistance to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22, suppl. A, 1-15.
- Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. (1995). A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 1211-1233.
- Bush K. (1997). Other β -lactams. In: *Antibiotic and Chemotherapy*, 7th edition. Eds. O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., Chirchill Livingstone Inc., NY, USA. pp. 306-327.
- Butaye P., Devriese L., Haesebrouck F. (1998). Antibacteriële groeipromotoren en antibioticum resistenties. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 67, 106-112.
- Cain D., Malouin F., Dargis M., Harel J., Gottschalk M. (1995). Alterations in penicillin binding proteins in strains of *Streptococcus suis* possessing moderate and high levels of resistance to penicillin. *FEMS Microbiology Letters* 130, 121-127.
- Devriese L.A., Hommez J. (1975). Epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in dairy herds. *Research in Veterinary Science* 19, 23-27.
- Devriese L.A., Haesebrouck F., Hommez J., Vandermeersch R. (1997). A 25-year survey of antibiotic susceptibility testing in *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis in Belgium, with special reference to penicillinase. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 66, 170-173.
- Donné, E., Devriese L., Haesebrouck F. (2000). Antibiotica resistentie van *Staphylococcus intermedius* stammen geïsoleerd bij honden in België. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 69, 431-434.
- Edwards J.R., Betts M.J. (2000). Carbapenems: the pinnacle of the β -lactam antibiotics or room for improvement? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45, 1-4.
- Frimodt-Moller N., Bentzon M.W., Thomsen V.F. (1986). Experimental infection with *Streptococcus pneumoniae* in mice: correlation of in vitro activity and pharmacokinetic parameters with in vivo effect for 14 cephalosporins. *Journal of Infectious Diseases* 154, 511-517.
- Goffin C., Ghuysen J.-M. (1998). Multimodular penicillin-binding proteins: an enigmatic family of orthologs and paralogs. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 62, 1079-1093.
- Hakenbeck R., Kaminski K., König A., Van Der Linden M., Paik J., Reichmann P., Zähler D. (1999). Penicillin-binding proteins in β -lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* 5, 91-99.
- Hakenbeck R., Coyette J. (1998). Resistant penicillin-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences* 54, 332-340.
- Imbrechts H., Stockmans F., Marin M., Pohl P. (1998). Inventaris van *Salmonella* isolaten afkomstig van rund, varken en pluimvee die in 1997 in het CODA werden geanalyseerd. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 67, 284-287.
- Kawano J., Shimizu A., Saitoh Y., Yagi M., Saito T., Okamoto R. (1996). Isolation of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from chickens. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 2072-2077.
- Klare I., Rodloff A.C., Wagner J., Witte W., Hakenbeck R. (1992). Overproduction of a penicillin-binding protein is not the only mechanism of penicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36, 783-787.
- Knox J.R. (1995). Extended-spectrum and inhibitor resistant TEM-type β -lactamases: mutations specificity, and three-dimensional structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 2593-2601.

- Levy S.B. (1992). *The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle*. Plenum, New York. pp. 1-279.
- Llanes C., Kirchgessner V., Pleisiat P. (1999). Propagation of TEM- and PSE-type β -lactamases among amoxicillin-resistant *Salmonella* spp. isolated in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 2430-2436.
- Massova I., Mobashery S. (1998). Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42, 1-17.
- Murray B.E. (1992). β -lactamase-producing enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36, 2355-2359.
- Raze D., Dardenne O., Hallut S., Martinez-Bueno M., Coyette J., Ghuyssen J.-M. (1998). The gene encoding the low-affinity penicillin-binding protein 3r in *Enterococcus hirae* S185R is borne on a plasmid carrying other antibiotic resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42, 534-539.
- Seguin J.C., Walker R.D., Caron J.P., Kloos W.E., George C.G., Hollis R.J., Jones R.N., Pfaller M.A. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 37, 1459-1463.
- Stapleton P.D., Shannon K.P., Frence G.L. (1999). Construction and characterization of mutants of the TEM-1 β -lactamase containing amino acid substitutions associated with both extended-spectrum resistance and resistance to β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 1881-1887.
- Stratton C.W. (1988). Activity of β -lactamases against β -lactams. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 22, suppl. A, 23-35.
- Sutherland R. (1997). β -lactams: penicillins. In: *Antibiotic and Chemotherapy*, 7th edition. Eds. O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., Chirchill Livingstone Inc., NY, USA. pp. 256-305.
- Tomlin J., Pead M.J., Lloyd D.H., Howell S., Hartman F., Jackson H.A., Muir P. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. *The Veterinary Record* 144, 60-64.
- van Leeuwen W., van Belkum A., Kreiswirth B., Verburgh H. (1998). Genetic diversification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a function of prolonged geographic dissemination and as measured by binary typing and other genotyping methods. *Research in Microbiology* 149, 497-507.
- Van Looveren M., Lammens C., Wijdooghe M., Peeters L., Chasseur-Libotte M.L., Goossens H. (1999). Antimicrobial susceptibilities of *Salmonella* strains isolated from humans. 3rd Symposium of the Belgian Society for Microbiology, Leuven, December 17th, 1999, p.43.
- Vesterholm-Nielsen M., Larsen M.O., Olsen, J.E., Aarestrup F.M. (1999). Occurrence of the *blaZ* gene in penicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavia* 40, 279-286.
- Williamson R., Guttman L., Horaud T., Delbos F., Acar J.F. (1986). Use of penicillin-binding proteins for the identification of enterococci. *Journal of General Microbiology* 132, 1929-1937.
- Wu S.A., deLencastre H., Tomasz A. (1998). Genetic characterization of the *mecA* region in methicillin-susceptible and methicillin resistant strains of *Staphylococcus sciuri*. *Journal of Bacteriology* 180, 236-242.

ERRATA

VOL. 70, NR. 2 - 2001

Pagina 77. Inhoudstafel. De auteurs van het artikel 'Voorkomen van *Bordetella bronchiseptica* bij katten uit verschillende biotopen' zijn: F. Pasmans, E. Acke, M. Vanrobaeys, F. Haesebrouck.

♦ ♦ ♦ ♦

Pagina 78. De titel bij het geheel van illustraties 'Mond- en klauwzeer bij rund en varken en blaasziekte' is bij vergissing in het onderschrift van de illustratie 'Boven links' terechtgekomen. De foto boven links geeft uiteraard een opengebarsten MKZ blaas op een rundertong weer zoals verder in de tekst aangegeven is.