

## Evolutie van bacteriële kolonisatie en antibioticaresistentie in wonden bij gehospitaliseerde paarden: een retrospectieve studie

*Evolution of bacterial colonization and antibiotic resistance in wounds in hospitalized horses: a retrospective study*

A.Volders, M. Haspeslagh, D. Van Hende, A. Martens

Department of Surgery and Anesthesiology of Large Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

axelle.volders@hotmail.com

### SAMENVATTING

Wondinfecties zijn een belangrijke oorzaak van het vertraagd helen van wonden bij paarden. Deze studie had als doel na te gaan of er een verschil in prevalentie kan aangetoond worden in kiemen die een wondinfectie veroorzaken bij het paard en of er een evolutie kan aangetoond worden op het gebied van antibioticaresistentie. Hiervoor werden twee cohortes vergeleken: periode 1 (2009-2010) waarbij 35 stalen van geïnfecteerde wonden werden opgenomen en periode 2 (2019-2020) waarbij 33 stalen werden opgenomen. Voor *Pseudomonas spp.* kon een significante daling in prevalentie aangetoond worden tussen periode 1 en periode 2 ( $P=0,035$ ;  $OR=4,58$ ). Voor de andere species kon er geen statistisch significant verschil aangetoond worden en kan er dus over het algemeen gesteld worden dat er weinig verandering is in welke kiemen een wondinfectie veroorzaken bij paarden. Wat antibioticumresistentie betreft werd een duidelijke evolutie tussen periode 1 en periode 2 waargenomen met een statistisch significante daling van de resistentie tegen aminoglycosiden ( $p < 0,001$ ;  $OR = 7,68$ ), gepotentialiseerde sulfonamiden ( $p < 0,01$ ;  $OR = 4,92$ ) en nitrofuranen ( $p < 0,03$ ;  $OR = 2,62$ ). Verder kon een significante daling in multiresistentie aangetoond worden ( $p < 0,01$ ;  $OR = 3,15$ ). De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat verhoogde aandacht voor het voorzichtig omspringen met het antibioticumgebruik voor de wondbehandeling bij paarden loont.

### ABSTRACT

Wound infections are a major cause of delayed wound healing in horses. In this study, it was aimed to determine whether a difference in prevalence of bacteria causing wound infections in horses can be demonstrated and whether an evolution in antibiotic resistance can be shown. Two cohorts were compared: period 1 (2009-2010), in which 35 samples from infected wounds were included and period 2 (2019-2020), in which 33 samples were included. The prevalence of *Pseudomonas spp.* ( $p=0.035$ ;  $OR=4.58$ ) significantly decreased in period 2 compared to period 1. For other species, no statistically significant difference could be demonstrated and it can therefore generally be stated that over time, there has been little change in bacterial species causing wound infection in horses. A clear evolution in the prevalence of antibiotic resistance was observed between period 1 and period 2 with a statistically significant decrease in resistance to aminoglycosides ( $p < 0.001$ ;  $OR = 7.68$ ), potentialized sulfonamides ( $p < 0.01$ ;  $OR = 4.92$ ) and nitrofurans. ( $p < 0.03$ ;  $OR = 2.62$ ). Furthermore, there was a significant decrease in multi-resistance ( $p < 0.01$ ;  $OR = 3.15$ ). The results of this study show that a policy promoting the judicious use of antibiotics for wound treatment in horses is rewarding.

## INLEIDING

Een courant voorkomende complicatie van een wonde is een wondinfectie. Dit is een toestand van de wonde waarbij zich micro-organismen vermenigvuldigen in de wonde en daarbij letsels veroorzaken bij de gastheer (Krahwinkel en Boothe, 2006). Het klinisch diagnosticeren van wondinfecties kan gedaan worden aan de hand van een aantal parameters. De klassieke klinische symptomen van een wondinfectie zijn exsudaatvorming, een slechte kwaliteit van het granulatieweefsel, de vorming van een fibrineus beleg, meer lokale pijn en een vertraging van de wondheling. Bij een gehechte wonde kan een wondinfectie ook wonddehiscentie veroorzaken (Doughty, 2005; Stashak, 2008). Naast een klinische diagnose kan het nuttig zijn om een staal te nemen van de wonde zodat de oorzakelijke kiem achterhaald kan worden en een antibiogram kan opgesteld worden. De meest gebruikte en minst invasieve methode om een staal te bekomen is door middel van een swab. Hierbij is het belangrijk om de wonde eerst goed te reinigen om zo veel mogelijk oppervlakkige contaminatie te verwijderen (Adam en Southwood, 2006; Westgate et al., 2011).

Wondinfecties dienen vaak niet behandeld te worden met antibiotica. Door de groeiende problematiek omtrent antibioticaresistentie is het nodig om een verantwoorde keuze te maken alvorens antibiotica worden ingezet. Wanneer er sprake is van een chronische wonde, systemische infectie, een immuno-deficiënt dier of wanneer de wonde reikt tot in de diepere weefsels dan wordt er het beste voor een systemisch antibioticum gekozen, waarbij de selectie berust op het antibiogram en de behandeling niet langer duurt dan nodig (Krahwinkel en Boothe, 2006). Systemische behandeling dient verder te worden aangevuld met lokale therapieën, bij voorkeur niet op basis van antibiotica (Doughty, 2005; Lipsky, 2016). Wanneer enkel sprake is van een wonde die niet goed heelt, verder geen symptomen van een systemische infectie aanwezig zijn en waarbij de kwaliteit granulatieweefsel slecht is, is een lokale behandeling het belangrijkste en een systemische antibioticabehandeling niet nodig, ook niet indien er wonddehiscentie is opgetreden. Er zijn ook veel alternatieve topicale preparaten met een goede antimicrobiële werking, zoals antiseptica, honingzalven, azijnzuur (0,5-5%) en wonddressings met zilver of polyhexanidebiguanide. Door meer gebruik te maken van deze preparaten kan het antibioticumgebruik, zowel systemisch als lokaal sterk gereduceerd worden (Stashak en Farstvedt, 2008; Nagoba et al., 2013; Leise, 2018).

In de literatuur is er nog maar weinig onderzoek verricht naar de evolutie over de jaren heen van de kiemen die verantwoordelijk zijn voor wondinfecties bij paarden. Hierbij is het interessant om aan multi-resistente kiemen extra aandacht te besteden. Ook is er slechts weinig onderzoek gebeurd naar antibioticaresistentie specifiek bij kiemen die bij paarden

wondinfecties veroorzaken. Johns en Adams (2015) deden wel reeds onderzoek naar de evolutie van antibioticaresistentie bij verschillende soorten infecties waaronder ook wondinfecties. De evolutie van resistentiepatronen werd echter slechts voor twee kiemen en voor een beperkt aantal antibiotica geanalyseerd. Er zijn echter veel meer bacteriën die een wondinfectie kunnen veroorzaken en het arsenaal aan mogelijke antibiotica is ook uitgebreider dan wat in de studie van Johns en Adams (2015) werd onderzocht.

Het beleid omtrent het antibioticumgebruik is over de jaren heen sterk veranderd en er is een verhoogd bewustzijn ontstaan om zorgvuldig om te gaan met antibiotica. Dit beleid is mede door AMCRA (het kenniscentrum voor Antimicrobial Consumption and Resistance in Animals) vorm gegeven, dat sinds 2012 als missie heeft het antibioticumgebruik te reduceren en hierdoor een daling in antibioticaresistentie te veroorzaken.

Het doel van de huidige studie was om na te gaan of er een evolutie is in de bacteriën die een wondinfectie veroorzaken bij het paard en te onderzoeken welke evolutie antibioticaresistentie in de loop van de laatste tien jaar heeft ondergaan. Dit is cruciaal aangezien antibioticaresistentie een actueel en groeiend probleem is. Verder werd het effect van het nieuwe antibioticumbeleid onderzocht.

## MATERIAAL EN METHODEN

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van data beschikbaar via de patiëntendatabase van de vakgroep Heelkunde, Anesthesie en Orthopedie van de Grote Huisdieren en de vakgroep Interne Geneeskunde, Voortplanting en Populatiegeneeskunde van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent. Er werden twee cohortes vergeleken, elk over een periode van twee jaar: de eerste cohorte van 2009 tot eind 2010 (periode 1) en de tweede cohorte van 2019 tot eind 2020 (periode 2). Alle stalen van geïnfecteerde wonden werden bekomen door middel van een swab, waarbij de wonde eerst gereinigd werd alvorens het staal te nemen. Daarna werden de stalen ingediend voor bacteriologische kiemidentificatie en het opstellen van een antibiogram. De stalen van de eerste cohorte werden onderzocht door de vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten van de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent. De stalen van de tweede cohorte werden onderzocht door een extern commercieel labo. In beide laboratoria werd gebruik gemaakt van de diskdiffusiemethode om het antibiogram te bekomen en de kiemidentificatie gebeurde in beide laboratoria door middel van biochemische testen met slechts geringe verschillen. In periode 2 werd aanvullend een bacteriologische cultuur uitgevoerd. Binnen beide perioden werden alle stalen van geïnfecteerde wonden die bacteriologisch onderzocht werden en waarvoor een antibiogram be-

schikbaar was, opgenomen in de studie. Hierna werd elke staal opgezocht in de patiëntendatabase en werd de beslissing genomen om het staal al dan niet op te nemen in de studie op basis van volgende criteria: acute, chronische, per primam en per secundam heilende wonden werden opgenomen in het onderzoek. Er was geen exclusie op basis van lokalisatie. Indien van een wonde meerdere opeenvolgende stalen werden genomen, werden deze stalen opgenomen in de studie indien de kiemidentificatie van het bacteriologisch onderzoek een verschillend resultaat aangaf. Indien het resultaat van het bacteriologisch onderzoek hetzelfde was als bij een vorige staalname, werd enkel het eerste staal opgenomen. Na deze criteria in acht te nemen, werden in periode 1 35 stalen van geïnfecteerde wonden in de studie opgenomen, in periode 2 waren dit 33 stalen.

De resultaten van het bacteriologisch onderzoek en het antibiogram werden hierna geanalyseerd. Om het overzicht te bewaren, werden de bacteriën gegroepeerd op basis van de meest voorkomende kiemen in wonden bij paarden namelijk *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterobacteriaceae* en *Enterococcus faecalis*. Alle bacteriën die niet ondergebracht konden worden in voorgaande groepen werden ondergebracht in de groep ‘overige’. Er werd expliciet gekozen om MRSA apart te analyseren van de volledige *Staphylococcus spp.*-groep om te vermijden dat MRSA een vertekend beeld zou kunnen geven op het antibioticaresistentiepatroon. De descriptieve resultaten werden verzameld en verwerkt in een spreadsheet (Excel, Microsoft). De statistische analyse werd uitgevoerd in SPSS Statistics 26 (IBM). Resultaten met een P-waarde kleiner of gelijk aan 0,05 werden als statistisch significant beschouwd. Om het verschil in prevalentie van species tussen beide perioden na te gaan, werd per wonde genoteerd of het staal positief of negatief was voor de hiervoor genoemde bacteriegroepen. Vervolgens werd een Fisher Exact Test uitgevoerd per bacteriegroep, waaruit geconcludeerd kon worden of er een verschil kon gevonden worden tussen het aantal positieve resultaten voor die groep tussen periode 1 en periode 2.

Verder werd vanuit het antibiogram onderzocht of het staal gevoelig was voor een bepaald(e) antibioticum(groep). Omdat de stalen in beide perioden onderzocht werden door verschillende laboratoria, werden enkel antibiotica die in beide perioden werden getest, opgenomen in de studie. Net zoals bij de bacteriën werden de antibiotica (waar mogelijk) onderverdeeld in groepen om het overzicht te bewaren, namelijk in penicillines, cefalosporines, aminoglycosiden, tetracyclines, gepotentialiseerde sulfonamiden, fluoroquinolones, mupirocine, bacitracine, fusidine, nitrofurane en rifampicine. Ook hier werden eerst alle resultaten in een spreadsheet (Excel, Microsoft) opgenomen om een overzicht te krijgen van welke kiemen er per antibioticum(groep) gevoelig of resistent waren.

Zo kon nagegaan worden of de prevalentie van resistentie gestegen of gedaald was voor een bepaald(e) antibioticum(groep) in periode 2 ten opzichte van periode 1. Hiervoor werd per antibioticum(groep) een “generalized estimating equation”-procedure uitgevoerd, waarbij als binomiaal verdeelde afhankelijke variabele de resistentie van een bacterie (ja/nee), en als categorisch onafhankelijke variabele de periode (periode1/periode2) werd genomen. Het model werd hierbij gecorrigeerd voor meervoudige waarnemingen binnen de stalen in een ongestructureerde correlatiematrix. Ook hier werden resultaten met een P-waarde kleiner of gelijk aan 0,05 als statistisch significant beschouwd.

Als laatste werd nagegaan of er een verschil in multiresistentie kon waargenomen worden. Hierbij werden stalen van geïnfecteerde wonden als multiresistent beschouwd wanneer de kiemen resistent waren tegen drie of meer antibiotica(groepen). Resultaten met een P-waarde kleiner of gelijk aan 0,05 werden als statistisch significant beschouwd.

## RESULTATEN

In periode 1 werd uit 17 van de 35 wonden één kiem geïsoleerd; in 17 stalen konden twee of meerdere kiemen gevonden worden en één staal was bacteriologisch negatief. In periode 2 werd in 11 van de 33 stalen één kiem aangetroffen; uit 18 wonden werden twee of meerdere kiemen geïsoleerd en in vier stalen kon geen kiem gevonden worden.

In Tabel 1 worden de resultaten van de analyse van de kiemprevalentie weergegeven. *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* en *Pseudomonas spp.* zijn het meeste vertegenwoordigd bij respectievelijk 45,7%, 40,0% en 31,4% van de stalen in periode 1. In periode 2 werden *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.* en MRSA het meeste gezien bij respectievelijk 39,4%, 36,4% en 24,2% van de stalen.

Tussen periode 1 en periode 2 steeg de prevalentie van MRSA van 14,3% naar 24,2%; deze stijging was niet statistisch significant. In tegenstelling tot de stijging van MRSA werden in periode 2 geen “extended spectrum” beta-lactamase (ESBL) producerende bacteriën gevonden.

Ook de prevalentie van *Staphylococcus spp.* en de ‘overige’ bacteriën steeg in kiemprevalentie maar ook deze stijgingen konden niet als statistisch significant beschouwd worden. *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecalis* en *Streptococcus spp.* daalden in kiemprevalentie maar deze dalingen werden niet significant bevonden. Enkel voor *Pseudomonas spp.* kon aangetoond worden dat in periode 1 significant meer stalen positief waren dan in periode 2 ( $p = 0,035$ ; OR = 4,58).

In Tabel 2 worden de resultaten van de analyse van de antibioticaresistentie en multiresistentie weergegeven.

**Tabel 1. Prevalenties van de bacteriën in stalen afkomstig van geïnfecteerde wonden bij paarden voor periode 1 en periode 2, en geassocieerde P-waarden en Odds Ratio's (OR) van het verschil in prevalentie tussen beide perioden. Hierbij is periode 2 de referentieperiode. Bevindingen die statistisch significant zijn worden aangeduid met een asterisk (\*).**

|                              | Prevalentie (%) |             | P-waarde | OR   |
|------------------------------|-----------------|-------------|----------|------|
|                              | Periode 1       | Periode 2   |          |      |
| <i>Enterobacteriaceae</i>    | 40,0 (n=14)     | 39,4 (n=14) | 1,000    | 1,03 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 17,1 (n=6)      | 6,1 (n=2)   | 0,260    | 3,21 |
| MRSA                         | 14,3 (n=5)      | 24,2 (n=8)  | 0,363    | 0,52 |
| <i>Pseudomonas spp.</i> *    | 31,4 (n=11)     | 9,1 (n=3)   | 0,035    | 4,58 |
| <i>Staphylococcus spp.</i>   | 5,7 (n=2)       | 12,1 (n=4)  | 0,421    | 0,44 |
| <i>Streptococcus spp.</i>    | 45,7 (n=16)     | 36,4 (n=13) | 0,469    | 1,47 |
| Overige                      | 11,4 (n=4)      | 15,2 (n=6)  | 0,730    | 0,72 |
| Bacteriologisch negatief     | 2,9 (n=1)       | 12,1 (n=4)  | 0,191    | 0,22 |

Tussen periode 1 en periode 2 was de prevalentie van resistentie significant gedaald bij aminoglycosiden ( $p < 0,001$ ; OR = 7,68), gepotentialiseerde sulfonamiden ( $p < 0,01$ ; OR = 4,92) en nitrofuranen ( $p < 0,03$ ; OR = 2,62). De resistentie tegenover penicillines, cefalosporines, tetracyclines, fluoroquinolones, mupirocine en bacitracine was ook gedaald maar deze resultaten waren niet statistisch significant. De resistentie tegenover fusidine en rifampicine was daarentegen gestegen maar deze stijgingen waren ook niet statistisch significant. In periode 1 was 78,0% van de kiemen geïsoleerd uit geïnfecteerde wonden multiresistent, in periode 2 was dit 55,6% van de geïnfecteerde wonden. Deze daling in prevalentie van multiresistentie was een statistisch significante daling ( $p < 0,01$ ; OR = 3,15).

## DISCUSSIE

De kiemidentificatie en het antibiogram werden in periode 1 door een ander laboratorium uitgevoerd dan in periode 2. Dit kan gevolgen hebben voor de betrouwbaarheid van de resultaten van deze studie. In beide laboratoria werd echter zoals eerder aangehaald gebruik gemaakt van de diskdiffusiemethode om het antibiogram te bekomen en de kiemidentificatie gebeurde in beide laboratoria door middel van biochemische testen met slechts geringe verschillen. De verschillen tussen de werkwijze van beide laboratoria in acht genomen zijn de resultaten in verband met antibioticaresistentie in deze studie betrouwbaar. De resultaten betreffende de kiemidentificatie moeten met lichte voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

In periode 1 waren *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* en *Pseudomonas spp.* de meest courant geïsoleerde kiemen uit geïnfecteerde wonden bij het paard. Deze bevindingen bevestigen de verwachtingen. Eerder onderzoek toonde namelijk aan dat bovenstaande bacteriën samen met *Staphylococcus spp.* het meeste werden aangetroffen in wonden bij paarden. (Hanson, 2008; Bourély et al., 2020) *Streptococcus spp.* bevindt zich ter hoogte van de huid en mucosa en

behoort tot de normale microbiële flora van het paard, hetgeen verklaart waarom deze kiem frequent gezien wordt in wonden (Groman, 2009). *Enterobacteriaceae*, waartoe onder andere *Escherichia coli* behoort, zijn commensale darmbewoners. Wanneer wonden gecontamineerd raken met fecespartikels, die vaak aanwezig zijn ter hoogte van de huid en in de omgeving waar paarden leven, kunnen deze kiemen een infectie veroorzaken (Walther et al., 2018). *Pseudomonas* komt vooral voor in de omgeving en kan via contaminatie van de wonde een wondinfectie veroorzaken (Walker en Moore, 2015). Net zoals voor *Enterobacteriaceae* en *Streptococcus spp.* bevestigen de resultaten van dit onderzoek de bevindingen van voorgaande onderzoeken.

In periode 2 werden *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.* en MRSA het meeste gevonden in de stalen. Net zoals in periode 1 bevestigden de twee eerstgenoemde groepen de verwachtingen. Eerder onderzoek toonde aan dat MRSA een multiresistente kiem is en dat veel paarden drager zijn van deze kiem (Van den Eede et al., 2009). Zij kunnen zo een bron van infectie vormen voor andere paarden en uiteraard ook voor zichzelf (Rice, 2006; Albert et al., 2019). In eerdere studies werd reeds voorspeld dat een stijging in antibioticaresistentie gepaard zou gaan met een stijging in multiresistente kiemen, zoals MRSA (Hartmann, 1997). Ook in deze studie werd een stijging van deze kiem waargenomen, echter was deze stijging niet statistisch significant. Dit kan te wijten zijn aan het beperkt aantal stalen dat gebruikt werd in deze studie, waardoor het belang van de stijging in prevalentie van MRSA niet onderschat mag worden. In tegenstelling tot de stijging van MRSA werden in periode 2 geen extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producerende bacteriën gevonden. ESBL producerende bacteriën zijn kiemen die multiresistent zijn en waar dus van verwacht werd dat deze in periode 2 ook meer zouden worden aangetroffen. De detectie van ESBL-producerende bacteriën was echter niet opgenomen in het standaardprotocol van het labo dat de stalen afkomstig van periode 2 heeft geanalyseerd, waardoor deze bacteriën dus niet werden gevonden

in periode 2. Uit het antibiogram kan wel vermoed worden dat er ESBL-producerende bacteriën aanwezig waren aangezien de kiemen resistentie vertoonden tegen derdegeneratiepenicillines en -cephalosporines, maar doordat de diagnostische test niet werd uitgevoerd, kan niet met zekerheid besloten worden dat de prevalentie effectief hoger was in periode 2 (Abera et al., 2016). In de toekomst is het aangewezen om deze test ook toe te passen op recentere stalen, zodat de evolutie van ESBL-producerende bacteriën beter kan opgevolgd worden. Daardoor zal voor deze multiresistente kiem geëvalueerd kunnen worden of er een verandering in resistentieprevalentie is.

Een ander effect op de kiemisolatie kan het verschil in gebruik van wonddressings zijn. Over de jaren heen vond een evolutie plaats in wonddressings naar polyurethaan foam, zilverageïmpregneerde dressings en alginaatdressings, terwijl vroeger de klassieke gaasverbanden en wet-to-wet dressings gebruikt werden. Dit heeft als gevolg dat de bacteriële groei anders is. Gaasverbanden zijn permeabel voor bacteriën van buitenaf en onderzoek toont aan dat deze verbanden meer geassocieerd zijn met wondinfecties dan de moderne verbanden. Zilver-geïmpregneerde dressings zijn daarentegen antibacterieel en zijn veel minder geassocieerd met wondinfecties. De significante daling van *Pseudomonas spp.* kan deels een gevolg zijn van de evolutie in wonddressings (Sood et al., 2014).

Voor een aantal antibiotica waaronder gepotentiaalseerde sulfonamiden werd een zeer hoge prevalentie van resistentie waargenomen (90,9% in periode 1). Dit hoge percentage moet echter deels genuanceerd worden omdat de antibiotica in deze studie gegroepeerd werden; in bovenstaande groep werden niet enkel sulfonamiden, maar ook trimethoprim ondergebracht. Kiemen werden resistent beschouwd tegen een antibioticumgroep wanneer ze minstens tegen één antibioticum behorende tot die groep resistent

waren. Deze gegroepeerde resistentie kan dus zorgen voor een vertekend beeld. De evolutie van resistentie die waargenomen werd tussen periode 1 en periode 2 blijft echter geldig, aangezien voor beide perioden resistentie op dezelfde manier gegroepeerd werd.

Elk gebruik van antibiotica stelt bacteriën bloot aan bepaalde antibioticaconcentraties, wat zorgt voor een selectiedruk. Dit resulteert in het uitslecteren van resistentie of kan een groep van resistente kiemen bevoordelen in het wondmilieu (Weese et al., 2015). Op basis van deze stelling kan verwacht worden dat de frequentie van antibioticaresistentie over de jaren heen in stijgende lijn zou gaan, omdat antibiotica nog steeds gebruikt worden en dus ook andere kiemen dan enkel de pathogene kiemen blootgesteld worden aan antibiotica. In de voorliggende studie wordt voor een aantal antibiotica echter een significante daling van resistentie aangetoond. Deze daling in resistentie zou kunnen verklaard worden doordat artsen, dierenartsen en veehouders gesensibiliseerd worden om hun antibioticumgebruik te reduceren en zo gericht en minder antibiotica te gebruiken. In 2021 werd door AMCRA aangetoond dat er een zeer sterke daling is in het antibioticumgebruik door sensibiliseringscampagnes; het gaat hierbij echter niet over een daling strikt bij paarden maar wel bij alle diersoorten (AMCRA, 2022). De voorliggende studie betrof echter ook enkele antibiotica, waarvoor geen significante resistentiedaling kon aangetoond worden. Daarom blijft het belangrijk om verder te sensibiliseren en artsen, dierenartsen en veehouders verder aan te sporen om weloverwogen en minder antibiotica te gebruiken. Het is dan ook raadzaam om stalen van wonden te blijven nemen om gericht te kunnen behandelen, en tijdig te stoppen met antibiotica. Profylactisch antibioticumgebruik dient, wanneer het kan, vermeden te worden om zo veel mogelijk de selectiedruk en verdere ontwikkeling van antibioticumresistentie tegen te gaan. Voor geconta-

**Tabel 2. Prevalentie van resistentie per antibiotica(groep) en multiresistentie van bacteriën afkomstig van geïnfecteerde wonden bij paarden voor periode 1 en periode 2, alsook de geassocieerde P-waarden en Odds Ratio's van het verschil tussen periode 1 en periode 2. Periode 2 wordt hierbij als referentieperiode aanzien. Bevindingen die statistisch significant zijn, worden aangeduid met een asterisk (\*).**

|                                  | Prevalentie (%) |             | P-waarde | OR   |
|----------------------------------|-----------------|-------------|----------|------|
|                                  | Periode 1       | Periode 2   |          |      |
| Penicillines                     | 73,2 (n=41)     | 62,0 (n=31) | 0,189    | 1,67 |
| Cefalosporines                   | 51,8 (n=29)     | 30,0 (n=15) | 0,060    | 2,28 |
| Aminoglycosiden*                 | 71,4 (n=39)     | 24,0 (n=12) | 0,000    | 7,68 |
| Tetracyclines                    | 67,3 (n=37)     | 54,0 (n=27) | 0,199    | 1,72 |
| Gepotentiaalseerde sulfonamiden* | 90,9 (n=50)     | 60,0 (n=33) | 0,005    | 4,92 |
| Fluoroquinolones                 | 60,0 (n=33)     | 40,0 (n=20) | 0,061    | 2,15 |
| Mupirocine                       | 52,0 (n=13)     | 47,9 (n=23) | 0,240    | 2,39 |
| Bacitracine                      | 60,5 (n=26)     | 46,8 (n=22) | 0,189    | 1,63 |
| Fusidine                         | 69,8 (n=30)     | 72,3 (n=34) | 0,621    | 0,82 |
| Nitrofurane*                     | 44,9 (n=22)     | 23,4 (n=11) | 0,032    | 2,62 |
| Rifampicine                      | 45,5 (n=20)     | 66,7 (n=2)  | 0,483    | 0,41 |
| Multiresistentie*                | 78,0 (n=46)     | 55,6 (n=30) | 0,006    | 3,15 |

mineerde en proper gecontamineerde wonden wordt echter nog steeds aangeraden om een profylactische antibioticumbehandeling op te starten, aangezien er risico bestaat op het ontwikkelen van een wondinfectie (Polk, 2000). Dit protocol is echter mede door AMCRA wegens resistentieproblematiek herzien. Het huidige advies is dat de lokale wondzorg het belangrijkste is waarbij er enkel gegrepen moet worden naar lokale antimicrobiële middelen indien er ter hoogte van de wonde tekenen van infectie zichtbaar zijn. Wanneer er een vermoeden is dat er synoviale structuren en/of bot betrokken zijn/is dan is een systemische antibioticabehandeling geïndiceerd (AMCRA, 2023).

In eerder onderzoek werd een stijging in multiresistentie aangetoond bij *Escherichia coli* en *Streptococcus spp.*. In die studie werden twee cohortes vergeleken over een tijdsperiode van drie jaar waarbij in elke cohorte gedurende vijf jaar stalen werden verzameld (Johns en Adams, 2015). In de huidige studie waren er voor bepaalde kiemen te weinig stalen aanwezig, waardoor de vergelijking van antibioticaresistentie per species met voorgaand onderzoek niet kon gebeuren. Het zou echter interessant zijn om deze analyse te kunnen uitvoeren, aangezien de kiemprevalentie een invloed kan hebben op de antibioticaresistentie tegen bepaalde antibiotica.

Samenvattend kan gesteld worden dat er in deze studie over een termijn van tien jaar licht verschillende populaties kiemen werden geïsoleerd uit geïnfecteerde wonden bij paarden. Enkel voor *Pseudomonas spp.* kon een significante daling vastgesteld worden. Er was daarentegen een duidelijke evolutie in het voorkomen van antibioticaresistentie, met een significante daling van resistentie tegenover aminoglycosiden, gepotentialiseerde sulfonamiden en nitrofuranen. Verder kon ook aangetoond worden dat er over een periode van tien jaar een significante daling was in het voorkomen van multiresistentie. Deze laatste vaststelling staat in contrast met de perceptie dat antibioticaresistentie binnen de diergeneeskunde een toenemend probleem is, al tonen ook verschillende andere studies een daling aan (Maran, 2016; AMCRA, 2021). Hoewel de inspanningen die globaal geleverd worden om zorgvuldig om te gaan met antibiotica voor de wondbehandeling bij het paard, de afgelopen jaren haar vruchten heeft afgeworpen, blijft het ook in de toekomst belangrijk om weloverwogen keuzes te maken voor wat betreft hun gebruik.

## LITERATUUR

Abera B., Kibret M., Mulu W. (2016). Extended-spectrum beta ( $\beta$ )-lactamases and antibiogram in enterobacteriaceae from clinical and drinking water sources from bahirdar city, Ethiopia. *PLoS One* 11, 19.

Adam E.N., Southwood L.L. (2006). Surgical and traumatic wound infections, cellulitis, and myositis in horses. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 22, 335-361.

Albert E., Biksi I., Németh Z., Csuka E., Kelemen B., Morvay F., Bakos Z., Bodó G., Tóth B., Collaud A., Rossano A., Perreten V. (2019). Outbreaks of a methicillin-resistant staphylococcus aureus clone ST398-t011 in a hungarian equine clinic: Emergence of rifampicin and chloramphenicol resistance after treatment with these antibiotics. *Microbial Drug Resistance* 25, 1219-1226.

AMCRA. (2021). *Activiteiten en Realisaties met Betrekkende tot Reductie van Antibioticagebruik en Resistentie in de Diergeneeskunde in België in 2021*.

Anderson M.E.C., Lefebvre S.L., Rankin S.C., Aceto H., Morley P.S., Caron J.P., Welsh R.D., Holbrook T.C., Moore B., Taylor D.R., Weese J.S. (2009). Retrospective multicentre study of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in 115 horses. *Equine Veterinary Journal* 41, 401-405.

Bourély C., Cazeau G., Jarrige N., Haenni M., Gay E., Leblond A. (2020). Antimicrobial resistance in bacteria isolated from diseased horses in France. *Equine Veterinary Journal* 52, 112-119.

Doughty D. (2005). Dressings and more: Guidelines for topical wound management. *Nursing Clinics of North America* 40, 217-231.

EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Nielsen S.S., Bicout D.J., Calistri P., Canali E., Drewe J.A., Garin-Bastuji B., Gonzales Rojas J.L., Gortazar Schmidt C., Herskin M., Michel V., Miranda Chueca M.A., Padalino B., Pasquali P., Roberts H.C., Sihvonen L.H., Spooler H., Stahl K., Velarde A., Viltrop A., Winckler C., Dewulf J., Guardabassi L., Hilbert F., Mader R., Smith P., Aznar I., Baldinelli F., J.A. (2021). Assessment of animal diseases caused by bacteria resistant to antimicrobials: horses. *EFSA Journal* 19, 12.

Elst J. (2010). *Geïnfecteerde Wonden bij het Paard*. Masterproef, Master of Veterinary Medicine in de Diergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.

Groman R.P. (2007). Gram-positive infections. *Small Animal Critical Care Medicine*, 464-468.

Hanson R.R. (2008). Complications of equine wound management and dermatologic surgery. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 24, 663-696.

Hartmann F.A., Trostle S.S., Klohnen A.A. (1997). Isolation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a postoperative wound infection in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211 (5), 590-592.

Johns I.C., Adams E.L. (2015). Trends in antimicrobial resistance in equine bacterial isolates: 1999-2012. *Veterinary Record* 176, 334.

Krahwinkel D.J., Boothe H.W. (2006). Topical and systemic medications for wounds. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 36, 739-757.

Leise B.S. (2018). Topical wound medications. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 34, 485-498.

Lipsky B.A., Dryden M., Gottrup F., Nathwani D., Seaton R.A., Stryja J. (2016). Antimicrobial stewardship in wound care: a position paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71 (11), 3026-3035.

MARAN (2016). Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2021. Nethmap 2022.

Nagoba B.S., Selkar S.P., Wadher B.J., Gandhi R.C. (2013).

- Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections – A review. *Journal of Infection and Public Health* 6 (6), 410-415.
- Orsini J.A., Elce Y., Kraus B. (2004). Management of severely infected wounds in the equine patient. *Clinical Techniques in Equine Practice* 3, 225-236.
- Polk H.C.Jr. (2000). Prophylactic antibiotics in surgery and surgical wound infections. *The American Surgeon* 66 (2), 105-111.
- Rice L.B. (2006). Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *American Journal of Infection Control* 34, 11-19.
- Sood A., Granick M.S., Tomaselli N.L. (2014). Wound dressings and comparative effectiveness data. *Advances in Wound Care*, 511-529.
- Stashak T.S. (2008). Factors that influence wound infection and healing. *Equine Wound Management* 2, 69-106.
- Stashak T.S., Farstvedt E. (2008). Topical wound treatments. *Equine Wound Management* 2, 106-174.
- Van den Eede A., Martens A., Lipinska U., Struelens M., Deplano A., Denis O., Haesebrouck F., Gasthuys F., Hermans K. (2009). High occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. *Veterinary Microbiology* 133, 138-144.
- Walker J., Moore G. (2015). *Pseudomonas aeruginosa* in hospital water systems: Biofilms, guidelines, and practicalities. *Journal of Hospital Infection* 89, 324-327.
- Walther B., Klein K.S., Barton A.K., Semmler T., Huber C., Wolf S.A., Tedin K., Merle R., Mitrach F., Guenther S., Lübke-Becker A., Gehlen H. (2018). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Acinetobacter baumannii* among horses entering a veterinary teaching hospital: The contemporary “Trojan Horse.” *PLoS One* 13, 1-12.
- Weese J.S., Giguère S., Guardabassi L., Morley P.S., Papich M., Ricciuto D.R., Sykes J.E. (2015). ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 487-498.
- Westgate S.J., Percival S.L., Knottenbelt D.C., Clegg P.D., Cochrane C.A. (2011). Microbiology of equine wounds and evidence of bacterial biofilms. *Veterinary Microbiology* 150, 152-159.



© 2023 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of

the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).