

ANTIBIOTICARESISTENTIE VAN *STAPHYLOCOCCUS INTERMEDIUS* STAMMEN GEÏSOLEERD BIJ HONDEN IN BELGIË

Antimicrobial resistance of *Staphylococcus intermedius* strains isolated from dogs in Belgium

E. Donné, L. Devriese, F. Haesebrouck

Laboratorium voor Bacteriologie en Mycologie van de Huisdieren,
Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde,
Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

SAMENVATTING

Slechts 19% van de 84 *Staphylococcus intermedius* stammen geïsoleerd tussen 1997 en 1999 uit huidletsels van honden was normaal-gevoelig voor antibiotica. De meeste resistenties betroffen de penicillinase labiele penicillines (64%), tetracyclines (53%) en sulfonamiden (44%), al of niet gecombineerd in twee- of meervoudige resistentiepatronen. Resistentie tegenover macroliden in combinatie met lincosamiden kwam ook regelmatig voor (33%) en was gestegen ten opzichte van de resistentie in een gelijkaardig onderzoek uitgevoerd in 1982 en 1986.

ABSTRACT

Only 19% of 84 *Staphylococcus intermedius* strains isolated between 1997 and 1999 from skin lesions in dogs showed normal sensitivity to antibiotics.

Most resistances involved penicillinase-labile penicillins (64%), tetracyclines (53%) and sulphonamides (44%), combined in dual or multiple resistance patterns. Other frequently occurring resistances included macrolide- and lincosamide cross-resistance. The resistance percentages are compared in a table with those found in a similar study in 1982 and 1986. The increase of macrolide lincosamide cross-resistance from 11 to 33% was the most striking finding.

Keywords: *Staphylococcus intermedius* - Antibiotic susceptibility - Dog - Skin

INLEIDING

Pyodermie geassocieerd met *Staphylococcus intermedius* is een frequent voorkomende huidaandoening bij honden en is vaak moeilijk te behandelen (Scott *et al.*, 1995). Een systemische antibioticatherapie is veelal vereist, waarbij amoxicilline met clavulaanzuur, cephalosporines, fluoroquinolones, lincomycine en clindamycine aangeraden worden (Scott *et al.*, 1998). Vooral de diepe pyodermie vereist een langdurige antibioticumkuur, die nog 7 tot 14 dagen na het verdwijnen van de letsels voortgezet moet worden (Ihrke, 1984 en Ihrke, 1987). Bij deze behandelingen heeft men echter veelvuldig af te rekenen met antibioticumresistenties.

Daar er nog maar weinig verschenen is met betrekking tot de resistenties van *S. intermedius*, volgt hier een overzicht van de bevindingen op dit gebied, gedaan in

het laboratorium voor bacteriologie en mycologie van de huisdieren, faculteit diergeneeskunde te Merelbeke, universiteit Gent.

MATERIAAL EN METHODEN

In totaal werden 84 *S. intermedius* stammen onderzocht die tussen 1997 en 1999 geïsoleerd werden uit huid- of conjunctivaletsels van honden. Elke stam was afkomstig van één enkel geval en de dieren waren in hoofdzaak ambulatoire patiënten die behandeld werden door lokale kleine huisdieren-practici. Deze stammen werden onderzocht op het voorkomen van antibioticaresistentie met behulp van diffusietesten met Rosco Neosensitabs (Rosco, Taastrup, Denemarken) en geïnterpreteerd volgens de criteria aangegeven door

de fabrikant. Er werd speciale aandacht besteed aan de zonegrenzen om de productie van penicillinase na te gaan.

De volgende antibiotica werden gebruikt in de testen: penicilline G, tetracycline, sulfonamides, trimethoprim, neomycine, lincomycine, clindamycine, erythromycine, enrofloxacin, gentamicine en oxacilline. De penicilline G-test is geldig voor de hele penicillinase-gevoelige penicilline groep, terwijl oxacilline gebruikt werd ter detectie van resistentie tegenover cefalosporines en alle penicillinase-resistente penicillines.

RESULTATEN

De gevonden resistenties en de combinaties waarin ze voorkwamen worden weergegeven in tabel 1. Tevens wordt hier een vergelijking gemaakt met de resultaten van een onderzoek dat uitgevoerd werd op stammen geïsoleerd in 1982 en 1986 (Devriese, 1988). Vooral de resistenties tegenover penicillinase-labiele penicillines (penicilline G, ampicilline en amoxicilline), tetracyclines en sulfonamiden, al of niet gecombineerd in twee- of meervoudige resistentiepatronen, werden veelvuldig aangetroffen.

Resistenties tegenover macroliden (erythromycine, spiramycine en tylosine), lincosamiden (lincomycine en clindamycine) en neomycine kwamen voornamelijk voor in vier- of vijfvoudige resistentiepatronen, maar ook twee- en drievoudige resistentie werden aangetroffen.

Alle stammen waren normaal gevoelig voor oxacilline en andere penicillinase-stabiele penicillines, cephalexine en andere cefalosporines en de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur.

DISCUSSIE

Veruit de meeste resistenties worden aangetroffen tegenover de penicillinase-labiele penicillines, tetracyclines en sulfonamiden. Deze antibiotica zijn allicht minder geschikt voor behandeling van huidaandoeningen bij honden. Zelfs wanneer een antibiogram gevoeligheid aangeeft voor deze producten, bestaat de kans dat kort na het inzetten van een behandeling met deze antibiotica, een resistente minderheidspopulatie van *S. intermedius*, aanwezig in de neus en/of anaalstreek (Devriese en De Pelsmaecker, 1987), de plaats inneemt van de gevoelige kiemen.

Vele stammen zijn kruisresistent tegenover macroliden en lincosamiden (induceerbare of constitutieve MLS-resistentie), maar andere vertonen een resistentiemechanisme dat alleen lincomycine betreft en dat gebaseerd is op de enzymatische afbraak van dit product (Devriese, 1980). Het enzyme werd biochemisch en gedeeltelijk ook genetisch gekarakteriseerd

als een 4-lincosamide-O-nucleotidyl transferase (Leclercq *et al.*, 1985; Leclercq en Courvalin, persoonlijke mededeling).

Resistentie van *S. intermedius* van honden tegenover verschillende andere antibiotica, zoals de fluoroquinolones en gentamycine, is uiterst zeldzaam. De aminoglycosiden zijn echter moeilijk toepasbaar (geen darmresorptie) en de fluoroquinolones worden het best voorbehouden voor de behandeling van gramnegatieve infecties. De veterinair gebruikte fluoroquinolones zijn minder actief op grampositieve dan op gramnegatieve infecties.

Uiterst belangrijk is wel dat resistentie tegenover cefalosporines nog niet waargenomen werd bij *S. intermedius*-stammen van honden. Deze zogenaamde MRSA-resistentie is gebaseerd op de *mec* genen die bij *Staphylococcus aureus* en enkele coagulase-negatieve stafylokokkensoorten ernstige problemen veroorzaken in humane ziekenhuizen. De benaming MRSA is afgeleid van methicilline-resistente *S. aureus*, naar het oudst gebruikte penicillinase-stabiele penicilline. Dergelijke multiresistente *S. aureus* stammen van menselijke herkomst werden ook reeds geïsoleerd bij huisdieren waaronder honden (Tomlin *et al.*, 1999).

In vergelijking met de resistenties van stammen geïsoleerd bij honden in 1982 en 1986 (Devriese, 1988), kan opgemerkt worden dat de resistentie tegenover macroliden en lincosamiden toegenomen is van 11% naar 33%. Ook de resistentie tegenover neomycine is gestegen van 1,5% naar 8%. Het voorkomen van viervoudige resistenties is toegenomen van 7% naar 18%. Deze stijgingen zijn statistisch significant ($P < 0,05$). De overige resistenties zijn ongeveer gelijk gebleven. Er dient wel opgemerkt te worden dat vele isolaten verzameld tussen 1997 en 1999 afkomstig waren uit recidieven van reeds vroeger behandelde dieren. Het is niet te achterhalen of dit ook voor de periode 1982-1986 in dezelfde mate geldt.

REFERENTIES

- Devriese L.A. (1980). Two new types of resistance to lincomycin in pathogenic staphylococci from animals. *Annales of Microbiology (Pasteur)*, 131B, 261-266.
- Devriese L.A., De Pelsmaecker K. (1987). The anal region, a main carrier site of *Staphylococcus intermedius* and *Streptococcus canis* in dogs. *The Veterinary Record* 121, 302-303.
- Devriese L.A. (1988). Antibiotic-sensitivity and -resistance of *Staphylococcus intermedius* strains isolated from dogs in Belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 57, 40-45.
- Ihrke P.J. (1984). Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the skin in small animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 10, 1165-1168.
- Ihrke P.J. (1987). An overview of bacterial skin disease in the dog. *The British Veterinary Journal* 143, 112-118.

Tabel 1. Vergelijking van resistenties van *Staphylococcus intermedius* stammen geïsoleerd uit letsels bij honden in België.
Table 1. Comparison of antibiotic resistances of *Staphylococcus intermedius* strains isolated from lesions in dogs in Belgium.

Jaartal/Year	1982 en 1986	1997 - 1999
Aantal stammen/Number of strains	305	84
Resistent tegenover <i>Resistant to</i>		
Penicillinase-labiele Penicillines (Peni G, Ampi, Amoxy)	72%	64%
Tetracyclines	44%	53%
Sulfonamiden	43%	44%
Macroliden en lincosamiden	11%	33%
Lincosamiden alleen (<i>only</i>)	9%	6%
Macroliden alleen (<i>only</i>)	0%	2%
Fluoroquinolones	niet getest/ <i>not tested</i>	1%
Gentamicine	niet getest/ <i>not tested</i>	1%
Neomycines	1.5%	8%
Cefalosporines en penicillinase-stabiele penicillines	0%	0%
Resistentie patronen <i>Resistance patterns</i>		
Geen verworven resistenties <i>Without acquired resistance</i>	21%	19%
Monoresistent <i>Monoresistant</i>	24%	19%
Tweevoudig resistent <i>With dual resistance</i>	16%	23%
Drievoudig resistent <i>With triple resistance</i>	24%	15%
Viervoudig resistent <i>With quadruple resistance</i>	7%	18%
Vijfvoudig resistent <i>With quintuple resistance</i>	8%	6%

- Leclercq R., Carlier C., Duval J., Courvalin P. (1985). Plasmid mediated resistance to lincomycin by inactivation in *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28, 421-424.
- Scott D.W., Beningo K.E., Miller W.H., Rothstein E. (1998). Efficacy of clindamycin hydrochloride capsules for the treatment of deep pyoderma due to *Staphylococcus inter-*

medius infection in dogs. *Canadian Veterinary Journal* 39, 753-756.

- Scott D.W., Muller G.H., Griffin C.E. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* V. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
- Tomlin J., Pead M.J., Lloyd D.H., Howell S., Hartmann F., Jackson H.A. and Muir P. (1999). *The Veterinary Record* 144, 60-64.

Boekennieuws

Pferdeinfluenza

W. Lange. Parey Buchverlag, Berlin, 2000

- 201 blz. - DM. 86

Deze monografie handelt over de verschillende aspecten van de influenzavirussen en hun infecties bij het paard. Ze werd geschreven door W. Lange die gedurende 10 jaar zelf op dit aspect van de virologie onderzoek uitgevoerd heeft aan het Centrum voor Influenza in Berlijn. De monografie telt 190 bladzijden en gaat dan ook in op heel wat verschillende aspecten handelend over de virussen zelf, de kliniek, de immunologie, de epidemiologie, interspecies virusoverdracht, vaccinatie en chemotherapie. Tenslotte geeft de auteur een aantal bedenkingen in verband met de toekomst en een aantal aanbevelingen voor bestrijding.

De verschillende facetten worden in detail behandeld. Moleculaire kenmerken van influenzavirussen komen ruim aan bod en geven een goed inzicht in hoe genetische labiliteit van de virussen een weerslag heeft op hun epidemiologie. Opvallend is echter dat de twee virussen die bij het paard voorkomen zich erg verschillend gedragen in de populatie: H7N7 (A equi 1) is opvallend stabiel gebleven en uitbraken zijn niet meer gerapporteerd sinds 1980. Het H3N2 subtype (A equi 2) daarentegen heeft in de loop der jaren verschillende antigene variaties ondergaan (5 wijzigingen in het haemagglutinine tussen 1963 en 1994) en vaccins dienen voor dit type dan ook regelmatig aangepast te worden.

Immunologie wordt erg theoretisch benaderd. In het hoofdstuk over de diagnose worden allerlei modernere technieken opgenomen, vooral met vermelding van deze

die een snel of praktisch, onmiddellijk resultaat leveren (staldiagnose). Vanuit de epidemiologie zijn er totnogtoe geen aanduidingen dat influenzavirussen van paard op mens overgaan of vice versa. Vaccinatie speelt een grote rol in de bestrijding bij het paard en vaccins worden dan ook uitvoerig behandeld. Nieuw is dat een hoofdstuk besteed wordt aan antivirale chemotherapie maar toch valt hier, behalve voor een aantal experimenten met amantadine, weinig nieuws te rapen en de meeste gegevens zijn afkomstig van bevindingen bij de mens. De auteur stelt dat het gebruik van bepaalde antivirale chemotherapeutica (amantadine - rimantadine) enkel nut zou kunnen bijbrengen op voorwaarde dat een snelle staldiagnose kan gemaakt worden (bijvoorbeeld direct aantonen van influenzavirus antigenen in neusswabs zonder voorafgaand kweken).

Bij de aanbevelingen worden de nood aan intensieve bewakingsprogramma's en frequente vaccinaties (iedere 6 maanden) benadrukt.

Dit werk brengt de lezer ruim op de hoogte van de huidige kennis over een virale infectie die bij het paard nog steeds actueel is en zou iedere dierenarts die een groot deel van zijn tijd besteedt aan verzorging van paarden moeten aanspreken. Spijtig is wel dat het in het Duits werd geschreven, wat de toegankelijkheid voor de jongere generatie bemoeilijkt.

M. Pensaert