

## Voorkomen van resistentie tegen de ‘meest kritisch belangrijke antimicrobiële geneesmiddelen’ bij *Escherichia coli*-isolaten van hond en kat

*Presence of resistance against ‘highest priority critically important antimicrobials’ in Escherichia coli isolates from dogs and cats*

<sup>1</sup>A. Van Cleven, <sup>2\*</sup>F. Boyen, <sup>3</sup>D. Paepe, <sup>4</sup>I. Chantziaras, <sup>1</sup>S. Sarrazin, <sup>2°</sup>F. Haesebrouck, <sup>1°</sup>J. Dewulf

<sup>1</sup>Eenheid voor Veterinaire Epidemiologie, Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde

<sup>2</sup>Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten

<sup>3</sup>Vakgroep Kleine Huisdieren

<sup>4</sup>Eenheid voor het Management van Varkensgezondheid, Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

\*Gedeelde eerste auteur

°Gedeelde laatste auteur

Filip.Boyen@Ugent.be

## A BSTRACT

Om een beter inzicht te krijgen in het voorkomen van antimicrobiële resistentie tegen ‘de meest kritisch belangrijke antibiotica met hoogste prioriteit voor humane geneeskunde’ bij kleine huisdieren werd een beschrijvende retrospectieve analyse van 811 antibiogrammen bij hond en kat uitgevoerd. De antibiogrammen werden door een diergeneeskundig, diagnostisch laboratorium uitgevoerd op 811 *Escherichia coli*-isolaten afkomstig van klinische stalen van honden en katten genomen door dierenartsen uit Vlaanderen, waarbij de isolaten voornamelijk van fecale (62,5%) of urogenitale (30,5%) oorsprong waren. De antimicrobiële gevoeligheid werd bepaald aan de hand van de disk-diffusiemethode met breekpunten voorzien door de leverancier van de antibioticumschijfjes. Met deze testmethode was 9,5% van de *Escherichia coli*-isolaten resistent tegen of intermediair gevoelig voor marbofloxacin, 16,7% voor enrofloxacin en 15,7% voor cefovecin. Het enigszins onverwachte verschil in resistentie tussen marbofloxacin en enrofloxacin kan mogelijk ten minste deels verklaard worden door de verschillende klinische breekpunten die gebruikt worden om de resultaten van een gevoeligheidstest voor honden- en kattenisolaten bij beide agentia te interpreteren. Het is mogelijk dat de waargenomen resistentie in deze studie het gevolg is van het regelmatige gebruik van onder andere fluoroquinolonen en derdegeneratie-cefalosporinen, zodat het gebruik van deze ‘meest kritisch belangrijke antibiotica met hoogste prioriteit voor humane geneeskunde’ een belangrijk aandachtspunt in de kleinehuisdierensector blijft.

## SAMENVATTING

A descriptive retrospective analysis of 811 antibiograms in dogs and cats was carried out in order to get a better insight into the prevalence of antimicrobial resistance against ‘critically important antimicrobials with highest priority for human medicine’ in dogs and cats. A veterinary diagnostic laboratory performed antimicrobial susceptibility testing on 811 *Escherichia coli* isolates obtained from veterinary clinical samples from dogs and cats in Flanders, Belgium. These isolates were mainly from fecal (62.5%) or urogenital (30.5%) origin. A disk diffusion method with breakpoints provided by the supplier of the antibiotic disks was used for antimicrobial susceptibility testing. The results indicated that 9.5% of the *Escherichia coli* isolates were resistant against or intermediate susceptible to marbofloxacin, 16.7% to enrofloxacin and 15.7% to cefovecin. The unexpected difference in resistance between marbofloxacin and enrofloxacin may be, at least partially, explained by the different clinical breakpoints used to interpret the results of sensitivity tests for dog and cat isolates in both agents. The observed resistance in this study might be related to the regular use of fluoroquinolones and third generation cephalosporins. Therefore, the use of ‘critically important antimicrobials with highest priority for human medicine’ remains an important issue in small animal veterinary medicine.

## INLEIDING

Antimicrobiële resistentie (AMR) vormt een wereldwijde bedreiging voor zowel de humane als veterinaire gezondheidszorg (WHO, 2015). De mortaliteit, morbiditeit en economische kosten stijgen wanneer antimicrobiële therapie faalt (WHO, 2005a). De laatste jaren lag de focus bij de bestrijding van antimicrobiële resistentie in de diergeneeskunde voornamelijk op voedselproducerende dieren (Marshall en Levy, 2011; Callens et al., 2012; Chantziaras et al., 2014). Meer en meer wordt ook aandacht besteed aan de rol van gezelschapsdieren in de antimicrobiële resistentieproblematiek bij mens en dier (Hughes et al., 2011; Leonard et al., 2011; Buckland et al., 2016; Pomba et al., 2017). Honden en katten worden in veel huishoudens immers als volwaardig lid van het gezin gezien, waardoor het contact met de eigenaars intensief kan zijn (Westgarth et al., 2008; Day, 2011; Stull et al., 2012; Stull et al., 2013; Chomel, 2014). Tijdens dit contact kan er overdracht van antimicrobiële resistentie plaatsvinden, zowel van dier naar mens als van mens naar dier (Baptiste et al., 2005; Van Duijkeren et al., 2011; Carvalho et al., 2016). Verscheidene onderzoekers stellen een transmissie van resistente bacteriën, zoals methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (Baptiste et al., 2005), methicilline-resistente *Staphylococcus pseudintermedius* (Van Duijkeren et al., 2011) en *Escherichia coli* (Carvalho et al., 2016), vast tussen mens en dier, maar kunnen veelal de richting van transmissie niet bewijzen.

In 2005 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) een lijst opgesteld waarbij antimicrobiële middelen gerangschikt worden volgens humaan belang in drie categorieën (belangrijk, zeer belangrijk en kritisch belangrijk). Antimicrobiële middelen gelabeld als ‘kritisch belangrijk’ voldoen aan twee criteria: (1) de antimicrobiële klasse is de enige of een van de enige beschikbare therapieën voor bepaalde ernstige bacteriële infecties bij de mens en (2) de antimicrobiële klasse wordt gebruikt om ernstige infecties te behandelen veroorzaakt door bacteriën van niet-humane oorsprong of bacteriën die resistentiegenen van niet-humane oorsprong bezitten (WHO, 2005b). Twee jaar later werd de categorie ‘kritisch belangrijk’ verder opgedeeld en ontstond de categorie ‘meest kritisch belangrijke antimicrobiële middelen’ (“highest priority critically important antimicrobials” (HCIA)). Fluoroquinolonen, derde- en vierdegeneratiecefalosporinen, macroliden inclusief ketoliden, glycopeptiden en polymyxinen, behoren momenteel tot deze laatste groep (WHO, 2017). Bovendien beschouwt het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) het gebruik van fluoroquinolonen en derde- en vierdegeneratiecefalosporinen in de diergeneeskunde als een risico voor de volksgezondheid en adviseert het om deze antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde enkel te gebruiken wanneer geen alternatieven voorhanden zijn (EMA, 2014). In de

gezelschapsdierensector worden antibiotica echter veelvuldig gebruikt. Vaak betreft het hier breed spectrumproducten, zoals fluoroquinolonen en derde- en vierdegeneratiecefalosporinen (Hughes et al., 2011; Murphy et al., 2012; Buckland et al., 2016). Antibioticagebruik oefent niet enkel selectiedruk uit op pathogene bacteriën, maar ook op commensale en facultatief pathogene bacteriën die van nature onderdeel uitmaken van het microbiom (De Graef et al., 2004; Marshall et al., 2009). Hierdoor kunnen commensale en facultatief pathogene bacteriën, zoals *Escherichia coli* (*E. coli*), een reservoir van resistentiegenen voor andere bacteriën vormen (van den Bogaard en Stobberingh, 2000; De Graef et al., 2004; Moyaert et al., 2006). *E. coli* wordt dan ook vaak als indicatorbacterie voor de gramnegatieve, intestinale microbiota gebruikt om de aanwezigheid van antibioticumresistentie na te gaan (van den Bogaard en Stobberingh, 2000).

Deze studie werd uitgevoerd om na te gaan in welke mate er resistentie tegen de meest kritisch belangrijke antibiotica, de fluoroquinolonen en derdegeneratiecefalosporinen, voorkomt bij *E. coli*-fluoroquinolone-isolaten die verkregen werden na staalname bij klinisch zieke honden en katten in Vlaanderen.

## MATERIAAL EN METHODEN

Voor 811 *E. coli*-isolaten die afkomstig waren van klinische stalen van honden en katten, werd een descriptieve retrospectieve analyse uitgevoerd van de resultaten van antibioticagevoeligheidsbepalingen voor enrofloxacin en marbofloxacin, die beide behoren tot de fluoroquinolonen, en voor cefovecin, een derdegeneratiecefalosporine. De stalen werden ingezonden van januari 2015 tot november 2015 door dierenartsenpraktijken uit heel Vlaanderen en werden verwerkt door een diergeneeskundig, diagnostisch laboratorium (Zoolyx, Aalst, België). De onderzochte *E. coli*-isolaten waren voornamelijk van fecale (507/811, 62,5%) en urogenitale oorsprong (247/811, 30,5%). Het merendeel van de isolaten was afkomstig van honden (67,1%), terwijl 32,9% afkomstig was van katten.

De klinische stalen werden primair geënt op MacConkey-agarplaten en aëroob geïncubeerd bij 37°C gedurende 24 uur. Lactose-positieve, oxidase-negatieve kolonies werden gepurifieerd als voorbereiding op biochemische identificatie. Isolaten die glucose- en lactosepositief, gasvormend en beta-glucuronidasepositief waren en bovendien geen urease-activiteit en H<sub>2</sub>S-productie vertoonden, werden geïdentificeerd als *E. coli*.

De antimicrobiële gevoeligheid werd getest door middel van de disk-diffusiemethode. Hierbij werd een suspensie van *E. coli* met een dichtheid van 0,5 McFarland geïnoculeerd op een MuellerHinton-E-agarplaat. Na het aanbrengen van de antimicrobiële schijfjes

**Tabel 1. De gebruikte breekpunten zoals voorzien door de leverancier van de antibioticumschijfjes en de hoeveelheid actieve stof per antibioticumschijf.**

		Zonediameters (mm)			Hoeveelheid actieve stof per antibioticumschijf
		Gevoelig	Intermediair	Resistent	
<b>Cefovecin</b>	Oxoid; ThermoFisher scientific, Verenigde Staten	≥23	20-22	≤19	30 µg
<b>Enrofloxacin</b>	Neo-Sensitabs, Rosco, Denemarken	≥25	24-21	≤20	10 µg
<b>Marbofloxacin</b>	BioRad, België	≥20	19-15	≤14	5 µg

**Tabel 2. Gevoeligheid van *Escherichia coli*-isolaten uit feces- en urogenitale stalen van honden voor cefovecin, enrofloxacin en marbofloxacin (disk-diffusietesten).**

	Cefovecin			Enrofloxacin			Marbofloxacin		
	Feces	Urogenitaal	Totaal	Feces	Urogenitaal	Totaal	Feces	Urogenitaal	Totaal
<b>G</b>	273 (83,5%)	156 (89,7%)	462 (84,9%)	254 (77,7%)	155 (89,1%)	436 (82,1%)	289 (88,4%)	161 (92,5%)	490 (90,1%)
<b>R</b>	25 (7,6%)	11 (6,3%)	41 (7,5%)	43 (13,1%)	16 (9,2%)	62 (11,7%)	36 (11,0%)	12 (6,9%)	51 (9,4%)
<b>I</b>	29 (8,9%)	7 (4,0%)	41 (7,5%)	30 (9,2%)	3 (1,7%)	33 (6,2%)	2 (0,6%)	1 (0,6%)	3 (0,6%)
<b>R+I</b>	54 (16,5%)	18 (10,3%)	82 (15,1%)	73 (22,3%)	19 (10,9%)	95 (17,5%)	38 (11,6%)	13 (7,5%)	54 (9,9%)
	<b>327 (60,1%)</b>	<b>174 (31,9%)</b>	<b>544 (100,0%)</b>	<b>327 (61,6%)</b>	<b>174 (32,8%)</b>	<b>531 (100,0%)</b>	<b>327 (60,1%)</b>	<b>174 (32,0%)</b>	<b>544 (100,0%)</b>

G= gevoelig, R= resistent, I= intermediair gevoelig, R+I= som van resistente en intermediair gevoelige stammen

werden de agarplaten gedurende 18 uur geïncubeerd bij 37°C in een atmosfeer met 5% CO<sub>2</sub> (Tabel 1).

Voor het bepalen of een isolaat gevoelig, intermediair gevoelig voor of resistent was tegen de geteste antimicrobiële middelen, werden de breekpunten gebruikt zoals voorzien door de producent van de antimicrobiële schijfjes (Tabel 1). De descriptieve analyse werd uitgevoerd in Excel 2016<sup>©</sup> (Microsoft Corporation, Redmont, VSA).

## RESULTATEN

Tabel 2 en 3 geven het resultaat weer van de gevoeligheidsbepaling voor enrofloxacin, marbofloxacin en cefovecin op *E. coli* geïsoleerd bij de honden en de katten. Van de 811 *E. coli*-isolaten was 9,5% resistent tegen of intermediair gevoelig voor marbofloxacin, 16,7% voor enrofloxacin en 15,7% voor cefovecin. In Tabel 4 wordt een niet-limitatieve lijst van andere studies van fluoroquinolone- en derde- en vierdegeneratie-cefalosporineresistentie bij *E. coli*-isolaten van honden en katten weergegeven.

## DISCUSSIE

In deze studie werden resistentiedata verkregen door analyse van *E. coli*-isolaten uitgevoerd door een diergeneeskundig, diagnostisch laboratorium. Er zijn echter nog andere manieren om tot resistentiedata te

komen, zoals antimicrobiële resistentie monitoring-programma's (CODA, 2017; DGZ, 2017) en wetenschappelijke studies waarbij het primaire doel resistentiebepaling is (De Graef et al., 2004; Moyaert et al., 2006). Alhoewel de doelstelling van deze studies dezelfde is, namelijk inzicht verwerven in het voorkomen van antimicrobiële resistentie, is de manier waarop deze data bekomen worden vaak niet dezelfde. Gezonde of zieke dieren kunnen bemonsterd worden en verschillende testmethoden en/of breekpunten voor gevoeligheidsbepalingen kunnen gebruikt worden. Deze verschillen kunnen ervoor zorgen dat de resultaten van verschillende studies moeilijk met elkaar vergeleken kunnen worden. Ook in de hierna volgende discussie worden studies besproken waarvan de resultaten mogelijk op uiteenlopende manieren verkregen en/of geïnterpreteerd werden. Enige voorzichtigheid is daarom geboden bij de vergelijking van de resultaten van deze studie met de resultaten van de hieronder geciteerde publicaties.

In deze studie blijkt de resistentie ten opzichte van marbofloxacin iets lager dan de resistentie ten opzichte van enrofloxacin te zijn. Beide agentia behoren tot dezelfde generatie fluoroquinolonen en hebben hetzelfde doelwit in *E. coli*, namelijk het DNA-gyrase- (topoisomerase II) enzyme (Giguère en Dowling, 2013). Er kan verwacht worden dat verworven resistentie tegen het ene agens ook leidt tot verworven resistentie tegen het andere, met een vergelijkbare toename in minimale inhibitorische concentratie (MIC) waarden (Sanders, 2001; Webber en Piddock,

**Tabel 3 Gevoeligheid van *Escherichia coli*-isolaten uit feces- en urogenitale stalen van katten voor cefovecin, enrofloxacin en marbofloxacin (disk-diffusietesten).**

	Cefovecin			Enrofloxacin			Marbofloxacin		
	Feces	Urogenitaal	Totaal	Feces	Urogenitaal	Totaal	Feces	Urogenitaal	Totaal
<b>G</b>	149 (82,8%)	63 (86,3%)	222 (83,1%)	154 (85,6%)	64 (87,7%)	229 (85,8%)	164 (91,1%)	69 (94,5%)	244 (91,4%)
<b>R</b>	19 (10,6%)	4 (5,5%)	26 (9,7%)	15 (8,3%)	6 (8,2%)	24 (9,0%)	10 (5,6%)	4 (5,5%)	17 (6,4%)
<b>I</b>	12 (6,7%)	6 (8,2%)	19 (7,1%)	11 (6,1%)	3 (4,1%)	14 (5,2%)	6 (3,3%)	0 (0,0%)	6 (2,2%)
<b>R+I</b>	31 (17,2%)	10 (13,7%)	45 (16,9%)	26 (14,4%)	9 (12,3%)	38 (14,2%)	16 (8,9%)	4 (5,5%)	23 (8,6%)
	<b>180 (67,4%)</b>	<b>73 (27,3%)</b>	<b>267 (100,0%)</b>	<b>180 (67,4%)</b>	<b>73 (27,3%)</b>	<b>267 (100,0%)</b>	<b>180 (67,4%)</b>	<b>73 (27,3%)</b>	<b>267 (100,0%)</b>

G= gevoelig, R= resistent, I= intermediair gevoelig, R+I= som van resistente en intermediair gevoelige stammen

2001; Grobbel et al., 2007; Gebru et al., 2011). Het daarom enigszins onverwachte verschil in resistentiepercentage tussen marbofloxacin en enrofloxacin kan naast de normale biologische en testvariatie mogelijk ook deels verklaard worden door de verschillende klinische breekpunten die gebruikt worden om de resultaten van een gevoeligheidstest voor honden- en kattenisolaten bij beide agentia te interpreteren. Voor enrofloxacin worden stammen met een MIC-waarde kleiner dan of gelijk aan 0,5µg/ml als gevoelig beschouwd, terwijl voor marbofloxacin stammen met een MIC-waarde kleiner dan of gelijk aan 1µg/ml als gevoelig worden beschouwd. Hierdoor wordt een klein gedeelte van de *E. coli*-populatie (namelijk

stammen met MIC-waarde 1µg/ml) als gevoelig beschouwd voor marbofloxacin, maar intermediair gevoelig voor enrofloxacin. Dit verschil in breekpunten zou eventueel kunnen verklaard worden door verschillen in de farmacokinetische eigenschappen van beide agentia, waarbij onder andere langere halfwaardetijden en hogere maximale plasma- of weefselconcentraties worden beschreven voor marbofloxacin dan voor enrofloxacin (Frazier et al., 2000; Bidgood en Papich, 2005). Het gebruik van de “wild type” cut-off-waarden (ECOFF) in plaats van klinische breekpunten laat beter toe om de mate van verworven resistentie in te schatten, maar heeft dan weer als nadeel minder klinisch relevant te zijn, vooral wanneer

**Tabel 4. Niet-limitatieve lijst van gepeerreviewde studies van resistentie van fluoroquinolonen en derde- en vierde-generatiecefalosporinen tegen *E. coli* bij hond en kat.**

Referentie	Land	Percentage resistente <i>E. coli</i> -isolaten t.o.v. fluoroquinolonen	Percentage resistente <i>E. coli</i> isolaten t.o.v. derde- en vierde generatiecefalosporinen	Testmethode
Authier et al. (2006)	Canada	3% (H) Enrofloxacin		Disk-diffusie
Costa et al. (2008)	Portugal	1,3% (H) 0% (K) Ciprofloxacin	2,6% (H) 0% (K) Cefotaxime 0% Ceftazidime	Disk-diffusie
Damborg et al. (2008)	Denemarken	0% (H) Ciprofloxacin	0% (H) Ceftiofur	Disk-diffusie
De Graef et al. (2004)	België	2,5% (H) Enrofloxacin		Disk-diffusie
Lanz et al. (2003)	Zwitserland	7% Enrofloxacin	4% Cefoperazone	Disk-diffusie
Lei et al. (2010)	China	54,5% (H) 31,0% (K) Ciprofloxacin 58,8% (H) 45,6% (K) Enrofloxacin 54,5% (H) 36,2% (K) Levofloxacin	46,1% (H) 31,0% (K) Ceftriaxone	Agardilutie
Moyaert et al. (2006)	België	2,6% (K) Enrofloxacin	0% (K) Ceftiofur	Agardilutie en disk-diffusie
Moyaert et al. (2017)	Tien Europese landen*	3,9% (H) 7,5% (K) Enrofloxacin 3,9% (H) 7,5% (K) Marbofloxacin 4,4% (H) 7,5% (K) Orbifloxacin 2,9% (H) 7,5% (K) Pradofloxacin		Agardilutie
Murphy et al. (2009)	Canada	0% Ciprofloxacin 0% Enrofloxacin	0% Cefotaxime	Disk-diffusie
Normand et al. (2000)	Verenigd Koninkrijk	4% Enrofloxacin		Disk-diffusie
Pedersen et al. (2007)	Denemarken	2,9% (H) Ciprofloxacin	1,6% (H) Ceftiofur	Broth-dilutie

(H): deze resistentie werd enkel bepaald op isolaten genomen bij de hond. (K): deze resistentie werd enkel bepaald op isolaten genomen bij de kat.

\* Tsjechische Republiek, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Italië, Nederland, Polen, Spanje, Zweden en het Verenigd Koninkrijk

goede diersoort- en orgaanspecifieke, klinische breekpunten voor handen zijn. Bovendien zijn er momenteel geen aanvaarde “wild type” cut-off-waarden voor de onderzochte antimicrobiële middelen voor de disk-diffusietest beschikbaar (EUCAST, 2017). De mate waarin de hier geobserveerde verschillen in resistentie tegen marbofloxacin en enrofloxacin toebedeeld kunnen worden aan de verschillen in gebruikte breekpunten of werkelijke verschillen in verworven resistentie is hier niet volledig duidelijk.

Resistentie van *E. coli* tegenover fluoroquinolonen lijkt in deze studie hoger te liggen dan in sommige andere studies uitgevoerd bij gezonde honden en/of katten in België (De Graef et al., 2004; Moyaert et al., 2006). Moyaert et al. (2006) hebben naast gevoeligheidsbepalingen op *E. coli*-isolaten van gezonde katten ook gevoeligheidsbepalingen uitgevoerd op *E. coli*-isolaten genomen bij gehospitaliseerde katten. Hieruit bleek dat de resistentie tegen enrofloxacin bij gehospitaliseerde katten hoger was (36,4%) dan bij de gezonde katten (2,6%) (Moyaert et al., 2006). De gehospitaliseerde katten werden hoogstwaarschijnlijk behandeld met antibiotica, wat kan leiden tot een verhoogde selectiedruk (Moyaert et al., 2006). Resistentiedata gepubliceerd door een ander diergeneeskundig, diagnostisch laboratorium in België, waarbij gevoeligheidsbepalingen werden uitgevoerd op urinestalen genomen tussen 2010 en 2012, toont vergelijkbare niveaus met die uit deze studie wat betreft fluoroquinoloneresistentie (16,4% resistent tegen enrofloxacin en 12,5% resistent tegen marbofloxacin) (Criel et al., 2014).

De resistentie tegen fluoroquinolonen blijkt in deze studie hoger te liggen dan in minder recente studies omtrent fluoroquinoloneresistentie bij honden en katten buiten België. Zowel bij *E. coli*-isolaten van gezonde honden en katten in Denemarken (Damborg et al., 2008), Portugal (Costa et al., 2008) en Canada (Murphy et al., 2009) als bij *E. coli*-isolaten uit klinische stalen in Denemarken (Pedersen et al., 2007), Canada (Authier et al., 2006), het Verenigd Koninkrijk (Normand et al., 2000) en Zwitserland (Lanz et al., 2003) werden er schijnbaar lagere resistentieniveaus gevonden. In het kader van een zeer recent samenwerkingsproject tussen tien Europese landen werd een gevoeligheidsbepaling op 311 *E. coli*-isolaten bij honden en katten met een urineweginfectie uitgevoerd, waarbij schijnbaar lagere resistentieniveaus dan in deze studie gevonden werden (Moyaert et al., 2017). Een onderzoek in China in 2010 toonde aan dat meer dan de helft van de *E. coli*-isolaten afkomstig van gezonde en zieke gezelschapsdieren resistent was tegen fluoroquinolonen (Lei et al., 2010). De auteurs van deze laatste studie verklaarden de hoge graad van resistentie door het hoge fluoroquinolonegebruik bij gezelschapsdieren in China (Lei et al., 2010). Deze verklaring is aannemelijk aangezien eerder werd aangetoond dat antimicrobieel gebruik op nationaal niveau sterk gecorreleerd is met antimicrobiële resis-

tentie, in het algemeen en specifiek voor fluoroquinolonen (Chantziaras et al., 2014). Er zijn inderdaad verschillende studies verschenen die suggereren dat fluoroquinolonen, zoals enrofloxacin en marbofloxacin, vaak gebruikt worden bij honden en katten (Hughes et al., 2011; Mateus et al., 2011; Buckland et al., 2016; Van Cleven et al., submitted).

Bij de kat wordt in verschillende studies een hoog gebruik van derdegeneratiecefalosporinen opgemerkt (Hughes et al., 2011; Mateus et al., 2011; Buckland et al., 2016; Van Cleven et al., 2017). Dit is grotendeels het gevolg van het gebruik van cefovecin, een injecteerbare HCIA met een geschatte werkingsduur van 14 dagen. Cefovecin wordt vaak gebruikt bij de kat vanwege het toedieningsgemak (Hughes et al., 2011; Mateus et al., 2011). In de huidige studie werd gezien dat 15,7% van alle *E. coli*-isolaten resistent is tegen cefovecin. Dit blijkt hoger dan in andere, minder recente studies (Lanz et al., 2003; Moyaert et al., 2006; Pedersen et al., 2007; Costa et al., 2008; Damborg et al., 2008; Murphy et al., 2009), uitgezonderd in een Chinese studie (Lei et al., 2010). Ook voor derdegeneratiecefalosporinen werd aangetoond dat antimicrobiële resistentie gecorreleerd is met antimicrobieel gebruik, hoewel dit wat minder uitgesproken is dan voor de fluoroquinolonen (Chantziaras et al., 2014). Hoewel in commerciële productkenmerken en nationale richtlijnen gesteld wordt dat cefovecin enkel als derde keuze gebruikt mag worden en vergezeld moet zijn van antimicrobiële gevoeligheidsbepaling (AMCRA, 2016), wordt in een recent uitgevoerde studie aangetoond dat een antimicrobiële gevoeligheidsbepaling bij het voorschrijven van een HCIA door een minderheid van de dierenartsen in Vlaanderen wordt uitgevoerd (Van Cleven et al., 2017).

In België wordt resistentie van pathogene *E. coli* tegen vaak gebruikte antibiotica, waaronder cefquinome (vierdegeneratiecefalosporine), ceftiofur (derdegeneratiecefalosporine), enrofloxacin en marbofloxacin gemonitord bij kippen, varkens en rundvee (DGZ, 2017). Hierbij wordt gebruik gemaakt van de disk-diffusiemethode en klinische breekpunten die gebaseerd zijn op CLSI-richtlijnen (G. Vanantwerpen, persoonlijke communicatie, 20/09/2017). In vergelijking met de resistentieniveaus voor derdegeneratiecefalosporinen bij kleine huisdieren (15,7%) blijkt de resistentie beduidend lager te liggen bij kippen (5% resistent tegen cefquinome en ceftiofur). Bij varkens (15% resistent tegen cefquinome en ceftiofur) en rundvee (22% resistent tegen cefquinome en ceftiofur) is het resistentiepercentage vergelijkbaar met wat in de huidige studie gevonden werd. Voor de fluoroquinolonen wordt het hoogste resistentieniveau evenwel gemeten bij rundvee (60% resistent tegen enrofloxacin en 50% resistent tegen marbofloxacin). Bij kippen (18% resistent tegen enrofloxacin) en varkens (20% resistent tegen enrofloxacin en 15% resistent tegen marbofloxacin) wordt een gelijkaardig resistentieniveau gezien als bij kleine huisdieren (DGZ, 2017).

Bacteriële resistentie ten opzichte van (meest kritische belangrijke) antimicrobiële middelen kan leiden tot het falen van therapie bij honden en katten (Tajima et al., 2013). Bovendien kan er onder bepaalde omstandigheden resistentie uitgewisseld worden tussen dieren en mensen, wat zou kunnen bijdragen tot therapiefalen bij de mens (Guardabassi et al., 2004; WHO, 2005a). Er is echter meer onderzoek nodig naar resistentieontwikkeling bij bacteriën die voorkomen bij kleine huisdieren en het potentiële gevaar ervan voor de volksgezondheid. Een eerste stap kan het monitoren zijn van resistentieniveaus bij de hond en de kat, zoals nu al het geval is voor de voornaamste landbouwhuisdieren (CODA, 2017; DGZ, 2017). Hierbij is er nood aan een uniform en gestandaardiseerde manier van antimicrobiële gevoeligheidsbepaling tussen verschillende landen, diersoorten en kiemen. Voor de interpretatie van resultaten kunnen in grote lijnen twee types van criteria gebruikt worden: klinische breekpunten en epidemiologische of “wild type” cut-off-waarden (Schwarz et al., 2010). Klinische breekpunten dienen gebruikt te worden indien het de bedoeling is om de kans op therapeutisch succes te voorspellen van een behandeling met een bepaald antibioticum tegenover een bepaalde bacteriële infectie. In de diagnostische bacteriologie wordt dan ook bij voorkeur gebruik gemaakt van dergelijke breekpunten. Deze breekpunten zijn gebaseerd op meerdere parameters, zoals de resultaten van in-vitrogevoeligheidsbepalingen op een groot aantal isolaten en de analyse van deze resultaten in relatie tot de antibioticaspiegels die men bij toediening aan een normale dosis kan bereiken in het bloed en diverse weefsels van mensen of dieren. Ook het effect van een antibioticabehandeling op het verloop van een infectie met een isolaat met een bepaald in-vitrogevoeligheidsniveau is een belangrijk criterium. Om dit effect te beoordelen, kunnen zowel klinische als bacteriologische parameters gebruikt worden. Verder kan men ook rekening houden met de resultaten van in-vitrogevoeligheidsbepalingen voor isolaten die al dan niet genetische kenmerken vertonen die kunnen duiden op verworven resistentie, zoals de aanwezigheid van resistentiegenen en mutaties (Turnidge en Paterson, 2007; Dung et al., 2008). Een nadeel van deze breekpunten is dat ze diersoort- en zelfs orgaan-specifiek kunnen zijn. Bovendien zijn bij de hond en de kat voor veel antibiotica en aandoeningen niet alle noodzakelijke data beschikbaar. Epidemiologische cut-off-waarden geven aan of isolaten van eenzelfde bacteriesoort al dan niet deel uitmaken van de zogenaamde “wild type”-populatie. De “wild type”-populatie heeft een gevoeligheidsniveau die karakteristiek is voor deze bacteriesoort, terwijl de niet-“wild type”-populatie minder gevoelig is. Deze cut-off-waarden zijn dus niet afhankelijk van de diersoort of het orgaan waaruit de bacteriële species geïsoleerd werd maar voorspellen niet noodzakelijk de kans op therapeutisch succes.

Met deze studie willen de auteurs de aandacht ves-

tigen op het voorkomen van resistentie tegen kritisch belangrijke antimicrobiële middelen met hoogste prioriteit, zoals fluoroquinolonen en derdegeneratiecefalosporinen, bij *E. coli*-isolaten afkomstig uit klinische stalen van honden en katten. Verdere studies zijn nodig om na te gaan hoe sterk verworven resistentie verspreid is in de intestinale en urogenitale microbiota van honden en katten. Als belangrijke pijler van het “One Health”-principe, is het onder andere de verantwoordelijkheid van de kleinehuisdierenarts om toezicht te houden op het duurzaam gebruik van antimicrobiële middelen.

## DANKBETUIGING

We willen Zoolyx, en in het bijzonder Lara Bonner en Tom Nagels, bedanken voor het ter beschikking stellen van de data.

## REFERENTIES

- AMCRA (2016). Antimicrobial use guidelines for prudent use of antimicrobials in dogs and cats. Geraadpleegd op 11/08/2017, van <http://www.e-formularium.be/>
- Authier S., Paquette D., Labrecque O., Messier S. (2006). Comparison of susceptibility to antimicrobials of bacterial isolates from companion animals in a veterinary diagnostic laboratory in Canada between 2 time points 10 years apart. *The Canadian Veterinary Journal* 47, 774.
- Baptiste K.E., Williams K., Williams N.J., Wattret A., Clegg P.D., Dawson S., Corkill J.E., O'Neill T., Hart C.A. (2005). Methicillin-resistant *staphylococci* in companion animals. *Emerging Infectious Diseases* 11, 1942.
- Bidgood T. en Papich M. (2005). Plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of enrofloxacin, its metabolite ciprofloxacin, and marbofloxacin after oral administration and a constant rate intravenous infusion in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28, 329-341.
- Buckland E.L., O'Neill D., Summers J., Mateus A., Church D., Redmond L., Brodbelt D. (2016). Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. *Veterinary Record* 179, 489.
- Callens B., Persoons D., Maes D., Laanen M., Postma M., Boyen F., Haesebrouck F., Butaye P., Catry B., Dewulf J. (2012). Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Preventive Veterinary Medicine* 106, 53-62.
- Carvalho A., Barbosa A., Arais L., Ribeiro P., Carneiro V. en Cerqueira A. (2016). Resistance patterns, ESBL genes, and genetic relatedness of *Escherichia coli* from dogs and owners. *Brazilian Journal of Microbiology* 47, 150-158.
- Chantziaras I., Boyen F., Callens B., Dewulf J. (2014). Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69, 827-834.

- Chomel B.B. (2014). Emerging and re-emerging zoonoses of dogs and cats. *Animals* 4, 434-445.
- CODA (2017). Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en Agrochemie. Geraadpleegd op 22/09/2017, van [http://www.coda-cerva.be/index.php?option=com\\_content&view=article&id=121&Itemid=286&lang=nl](http://www.coda-cerva.be/index.php?option=com_content&view=article&id=121&Itemid=286&lang=nl).
- Costa D., Poeta P., Sáenz Y., Coelho A.C., Matos M., Vinué L., Rodrigues J. en Torres C. (2008). Prevalence of antimicrobial resistance and resistance genes in faecal *Escherichia coli* isolates recovered from healthy pets. *Veterinary Microbiology* 127, 97-105.
- Criel D., Steenbergen J. en Stalpaert M. (2014). Prevalence and antimicrobial susceptibility of canine uropathogens in Northern Belgium: a retrospective study (2010 to 2012). *Journal of Small Animal Practice* 56, 73.
- Damborg P., Sørensen A.H. en Guardabassi L. (2008). Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17. *Veterinary Microbiology* 132, 190-196.
- Day M.J. (2011). One health: the importance of companion animal vector-borne diseases. *Parasites & Vectors* 4, 49.
- De Graef E., Decostere A., Devriese L., Haesebrouck F. (2004). Antibiotic resistance among fecal indicator bacteria from healthy individually owned and kennel dogs. *Microbial Drug Resistance* 10, 65-69.
- DGZ (2017). Dierengezondheidszorg Vlaanderen. Geraadpleegd op 3/08/2017, van <https://www.dgz.be/publicatie/antibioticaresistentie-evolutie-tot-en-met-2016>.
- Dung T.T., Haesebrouck F., Tuan N.A., Sorgeloos P., Baele M. en Decostere A. (2008). Antimicrobial susceptibility pattern of *Edwardsiella ictaluri* isolates from natural outbreaks of bacillary necrosis of Pangasianodon hypophthalmus in Vietnam. *Microbial Drug Resistance* 14, 311-316.
- EMA (2014). EMA/381884/2014, Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. Geraadpleegd op 16/11/2017, van [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf)
- EUCAST (2017). Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. Geraadpleegd op 16/11/2017, van <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=dif&NumberIndex=50&Antib=-1&Specium=162>
- Frazier D., Thompson L., Trettien A., Evans E. (2000). Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 293-302.
- Geburu E., Choi M.-J., Lee S.-J., Damte D., Park S.C. (2011). Mutant-prevention concentration and mechanism of resistance in clinical isolates and enrofloxacin/marbofloxacin-selected mutants of *Escherichia coli* of canine origin. *Journal of Medical Microbiology* 60, 1512-1522.
- Giguère S., Dowling P.M. (2013). Fluoroquinolones. In: Giguère S., Prescott J.F., Dowling P.M. (editors). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. United Kingdom, Wiley Blackwell, 295-314.
- Grobbeel M., Lübke-Becker A., Wieler L., Froyman R., Friederichs S., Filios S. (2007). Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones. *Veterinary Microbiology* 124, 73-81.
- Guardabassi L., Schwarz S., Lloyd D.H. (2004). Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 54, 321-332.
- Hughes L.A., Williams N., Clegg P., Callaby R., Nuttall T., Coyne K., Pinchbeck G., Dawson S. (2011). Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. *Preventive Veterinary Medicine* 104, 309-316.
- Lanz R., Kuhnert P., Boerlin P. (2003). Antimicrobial resistance and resistance gene determinants in clinical *Escherichia coli* from different animal species in Switzerland. *Veterinary Microbiology* 91, 73-84.
- Lei T., Tian W., He L., Huang X.-H., Sun Y.-X., Deng Y.-T., Sun Y., Lv D.-H., Wu C.-M., Huang L.-Z. (2010). Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from food animals, animal food products and companion animals in China. *Veterinary Microbiology* 146, 85-89.
- Leonard E.K., Pearl D.L., Finley R.L., Janecko N., Reid-Smith R.J., Peregrine A.S., Weese J.S. (2011). Comparison of antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* recovered from pet dogs from volunteer households in Ontario (2005-06). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67 (1), 174-181.
- Marshall B.M., Levy S.B. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical Microbiology Reviews* 24, 718-733.
- Marshall B.M., Ochieng D.J., Levy S.B. (2009). Commensals: underappreciated reservoir of antibiotic resistance. *Microbe* 4, 231-238.
- Mateus A., Brodbelt D., Barber N., Stärk K. (2011). Antimicrobial usage in dogs and cats in first opinion veterinary practices in the UK. *Journal of Small Animal Practice* 52, 515-521.
- Moyaert H., De Graef E., Haesebrouck F., Decostere A. (2006). Acquired antimicrobial resistance in the intestinal microbiota of diverse cat populations. *Research in Veterinary Science* 81, 1-7.
- Moyaert H., Morrissey I., de Jong A., El Garch F., Klein U., Ludwig C., Thiry J., Youala M. (2017). Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in dogs and cats across Europe: compath results. *Microbial Drug Resistance* 23, 391-403.
- Murphy C., Reid-Smith R.J., Prescott J.F., Bonnett B.N., Poppe C., Boerlin P., Weese J.S., Janecko N., McEwen S.A. (2009). Occurrence of antimicrobial resistant bacteria in healthy dogs and cats presented to private veterinary hospitals in southern Ontario: a preliminary study. *Canadian Veterinary Journal* 50, 1047.
- Murphy C.P., Reid-Smith R.J., Boerlin P., Scott Weese J., Prescott J.F., Janecko N. en McEwen S.A. (2012). Out-patient antimicrobial drug use in dogs and cats for new disease events from community companion animal practices in Ontario. *Canadian Veterinary Journal* 53, 291.
- Normand E., Gibson N., Reid S., Carmichael S., Taylor D. (2000). Antimicrobial-resistance trends in bacterial isolates from companion-animal community practice in the UK. *Preventive Veterinary Medicine* 46, 267-278.
- Pedersen K., Pedersen K., Jensen H., Finster K., Jensen V.F., Heuer O.E. (2007). Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, 775-781.
- Pomba C., Rantala M., Greko C., Baptiste K.E., Catry B., Van Duijkeren E., Mateus A., Moreno M.A., Pyörälä S., Ružauskas M. (2017). Public health risk of antimicrobial

- resistance transfer from companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72, 957-968.
- Sanders C.C. (2001). Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones. *Clinical Infectious Diseases* 32, S1-S8.
- Schwarz S., Silley P., Simjee S., Woodford N., van Duijkeren E., Johnson A.P., Gaastra W. (2010). Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65, 601-604.
- Stull J.W., Peregrine A.S., Sargeant J.M., Weese J.S. (2012). Household knowledge, attitudes and practices related to pet contact and associated zoonoses in Ontario, Canada. *BMC Public Health* 12, 553.
- Stull J.W., Peregrine A.S., Sargeant J.M., Weese J.S. (2013). Pet husbandry and infection control practices related to zoonotic disease risks in Ontario, Canada. *BMC Public Health* 13, 520.
- Tajima K., Sinjyo A., Ito T., Noda Y., Goto H., Ito N. (2013). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis in a dog. *Veterinary Ophthalmology* 16, 240-243.
- Turnidge J., Paterson D.L. (2007). Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clinical Microbiology Reviews* 20, 391-408.
- Van Cleven A., Sarrazin S., De Rooster H., Paepe D., Van der Meeren S., Dewulf J. (2017). Antimicrobial prescribing behaviour in dogs and cats by Belgian veterinarians. *Veterinary Record*. Published Online First: 01 December 2017. doi: 10.136/vr.104316
- van den Bogaard A.E., Stobberingh E.E. (2000). Epidemiology of resistance to antibiotics: links between animals and humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 14, 327-335.
- Van Duijkeren E., Kamphuis M., Van Der Mije I., Laarhoven L., Duim B., Wagenaar J., Houwers D. (2011). Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between infected dogs and cats and contact pets, humans and the environment in households and veterinary clinics. *Veterinary Microbiology* 150, 338-343.
- Webber M., Piddock L.J. (2001). Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Veterinary Research* 32, 275-284.
- Westgarth C., Pinchbeck G., Bradshaw J., Dawson S., Gaskell R., Christley R. (2008). Dog-human and dog-dog interactions of 260 dog-owning households in a community in Cheshire. *The Veterinary Record* 162, 436-442.
- WHO (2005a). Containing antimicrobial resistance. Geneva, Switzerland. Geraadpleegd op 4/10/2017, van <http://www.who.int/management/antimicrobialresistance.pdf>
- WHO (2005b). Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use. Geraadpleegd op 4/08/2017, van <http://www.who.int/foodsafety/publications/antibacterial-agent/en/>.
- WHO (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. Geraadpleegd op 4/10/2017, van [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf)
- WHO (2017). Critically important antimicrobials for human medicine, 5th revision. Geraadpleegd op 17/05/2017, van <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1>

VACATURE GEZELSCHAPSDIERENARTS



# elke

## dierenarts

Elke dierenarts  
Leeuwarden



→ [www.elkedierenarts.nl](http://www.elkedierenarts.nl)

→ [laparoscopisch.elkedierenarts.nl](http://laparoscopisch.elkedierenarts.nl)

→ [www.elkedierenartskatvriendelijk.nl](http://www.elkedierenartskatvriendelijk.nl)

Dier & Arts Leeuwarden is een grote dierenartsenpraktijk met vestigingen in en rondom de mooie hoofdstad van Friesland. De praktijk heeft een gezelschapsdierenafdeling en een landbouwhuisdierenafdeling. Onze dierenartsen werken diersoortspecifiek vanuit een van beide teams. De praktijk is in volle groei en onderscheidt zich door de veelzijdige en vooral klantgerichte dienstverlening.

De gezelschapsdierenafdeling werkt op dit moment vanuit vier vestigingen, waaronder drie Elke dierenarts vestigingen. Het huidige gezelschapsdierenartsteam bestaat uit 6 dierenartsen, naast een enthousiast assistententeam.

Vanwege groei van de praktijk en een nieuwe vijfde vestiging zijn wij per direct op zoek naar een

### Gezelschapsdierenarts (24-30 uur)

om ons team te komen versterken.

Ben jij ondernemend, nieuwsgierig, enthousiast, flexibel en communicatief sterk? DAN ZIJN WIJ OP ZOEK NAAR JOU!

Zoek jij een ondernemende praktijk, met volop mogelijkheden voor persoonlijke en professionele ontwikkeling, met een sterke klantgerichtheid en een vriendelijk, collegiaal team om mee te werken? DAN BEN JIJ OP ZOEK NAAR ONS!

Werkervaring is geen vereiste.

Ben je geïnteresseerd? Dan nodigen wij jou van harte uit om met ons in gesprek te gaan!  
**Stuur een brief met CV naar: [baslandman@dierenartsleeuwarden.nl](mailto:baslandman@dierenartsleeuwarden.nl).**

Voor eventuele vragen of meer informatie over deze vacature kun je contact opnemen met Bas Landman, tel: 06-53420397