

BOVIENE ENZOÛTISCHE BRONCHOPNEUMONIE: PREVALENTIE VAN PATHOGENEN EN HUN ANTIBIOTICUMGEVOELIGHEID

*Bovine enzootic bronchopneumonia:
prevalence of pathogens and their antimicrobial susceptibility*

B. Catry¹, J.L.J. Govaere¹, L. Devriese², H. Laevens¹, F. Haesebrouck², A. de Kruijff¹

¹Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsbegeleiding

²Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent

Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke

Boudewijn.Catry@rug.ac.be

SAMENVATTING

Op 28 Vlaamse bedrijven werden van tachtig zieke kalveren brocheoalveolaire spoelingen genomen. De kalveren vertoonden de symptomen van de acute fase van bronchopneumonie en waren nog niet behandeld op het moment van de staalnamen. Van de 80 stalen waren er 35 (44%) bacteriologisch positief, waaruit hoofdzakelijk *Pasteurella multocida* (68%) werd geïsoleerd. De andere geïdentificeerde bacteriën waren *Mycoplasma bovirhinis* (14%), *Mannheimia haemolytica* (11%), *Mycoplasma bovis* (11%), *Haemophilus somnus* (3%), en α -hemolytische streptokokken (3%). In 14 % van de spoelingen werd meer dan één pathogeen geïsoleerd. In deze menginfecties waren voornamelijk *Mycoplasma* spp. betrokken. De geïdentificeerde *Pasteurella multocida* (n = 24) stammen waren 100% gevoelig voor amoxicilline + clavulaanzuur, enrofloxacine, ceftiofur, en florfenicol, 96% gevoelig voor tetracycline en ampicilline en 92 % gevoelig voor de combinatie trimethoprim/sulfa. Slechts één stam (4%) vertoonde resistentie tegen twee antibiotica. In tegenstelling met vergelijkbare onderzoeken in onze buurlanden was de prevalentie van *Pasteurella multocida* in boviene bronchopneumonie aanzienlijk, hoewel deze stammen slechts zeer weinig antibioticumresistentie vertoonden. Dit zou gedeeltelijk kunnen verklaard worden door het feit dat in de buurlanden voornamelijk stammen van gestorven kalveren werden onderzocht.

ABSTRACT

Eighty tracheal washings were collected from 80 untreated calves of 28 herds in Flanders, suffering from acute respiratory distress. Thirty-five (44%) of the samples were bacteriologically positive. Identification of the strains resulted mainly in *Pasteurella multocida* (68%). Other bacteria were *Mycoplasma bovirhinis* (14%), *Mannheimia haemolytica* (11%), *Mycoplasma bovis* (11%), *Haemophilus somnus* (3%), and α -hemolytic streptococci (3%). In 14 % of the positive samples more than one pathogen was isolated. In most cases *Mycoplasma* spp. were involved. Antimicrobial resistance patterns of the strains identified as *Pasteurella multocida* (n = 24; 14 farms) revealed 100% susceptibility to amoxicillin+clavulanate, enrofloxacin, ceftiofur and florfenicol, 96% susceptibility to tetracycline and ampicillin, and 92 % susceptibility to the combination trimethoprim/sulfa. In one strain only (4%) resistance against two antimicrobials was found. In contrast with surveys in neighbouring countries, the prevalence of *Pasteurella multocida* in bovine respiratory disease was high in Belgium and antimicrobial resistance was low. Possibly, these differences can be explained partially by the fact that in the neighbouring countries necropsy strains prevailed in the collections studied.

INLEIDING

Boviene enzoëtische bronchopneumonie (synoniemen zijn: Pasteurellosis, kalverpneumonie, ship-

ping fever) is een economisch belangrijke ziekte die vooral jonge dieren treft (Jones en Webster, 1981; Highlander, 2001). De aandoening wordt voornamelijk gekenmerkt door koorts, hoest, neusuitvloeiing

en verminderde eetlust. Zowel virussen (IBR, RSV, PI-3, BAV-2) als bacteriën zijn betrokken bij de pathogenese. De verantwoordelijke bacteriële ziektekiemen, hetzij primair, hetzij secundair na een primaire virale infectie, zijn *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Haemophilus somnus* en *Mycoplasma* spp. Omdat deze bacteriële agentia ernstigere longletsels en klinische symptomen veroorzaken dan de virale pathogenen (Yates, 1982), bestaat de behandeling van enzoötische bronchopneumonie in de eerste plaats uit het toedienen van antibiotica. Gezien verworven antimicrobiële resistentie bij verschillende bacteriële pathogenen vaak voorkomt (Chang en Carter, 1976; Shoo, 1989; Mevius en Hartman, 2000, Trolldenier en Kempf, 2001, Kehrenberg *et al.*, 2001), is een continue opvolging van de antibioticumgevoeligheden van de oorzakelijke kiemen in een bepaalde streek nuttig voor de praktiserende dierenarts.

MATERIAAL EN METHODEN

Dieren

Tachtig kalveren, van 28 verschillende bedrijven uit het klantenbestand van de ambulatoire kliniek van de Faculteit Diergeneeskunde, met beginnende symptomen van enzoötische bronchopneumonie (koorts, dyspnee, neusuitvloeiing, hoest, verminderde eetlust) werden opgenomen in het onderzoek. Een volgend inclusie criterium was de afwezigheid van enige antibioticumbehandeling gedurende een voorafgaande periode van 14 dagen. De dieren behoorden tot het Holstein, het Oost-Vlaamse of het Belgisch Wit Blauwe ras en waren gemiddeld 2 tot 4 maanden oud.

Staalname

Bij elk van de betrokken kalveren werd een bronchoalveolaire spoeling (tracheobronchiaal aspiraat) uitgevoerd. Hiertoe werd de kop van het dier gestrekt, waarna een 150 cm lange steriele catheter (doorsnede 5 mm) via de neus werd ingebracht tot in de kleine bronchen (*wedge position*). Vervolgens werd 50 ml steriele fysiologische zoutoplossing in de trachea gebracht en dadelijk geaspireerd. De kwaliteit van de staalname werd als goed geëvalueerd, indien er schuim, debris of etterpartikels werden aangezogen. Het staal werd gekoeld tot 7°C en naar het laboratorium getransporteerd.

Bacteriologisch onderzoek

Maximaal 24 uren na staalname werden de stalen verwerkt. Daarbij werd 1 µl (entoog) van het aspiraat uitgeënt op bloedagar (Colombia agar, Oxoid) gesupplementeerd met 5% schapenbloed. Na incubatie ('s nachts) bij 37°C en 5% CO₂ werden de stalen afgelezen. De geïsoleerde kiemen werden vervolgens geïdentificeerd volgens standaardprocedures (Devriese *et al.*, 1987; Quinn *et al.*, 1994). Bijkomende fenotypische identificatie van *P. multocida* isolaten gebeurde met Diatabs Diagnostic Tablets (Rosco, Taastrup, Denemarken). Daarbij werden de stammen getest op de aanwezigheid van urease, ornithine decarboxylase, esculine hydrolyse en β-galactosidase, evenals op de aanwezigheid van fermentatie van maltose, trehalose, mannitol, sorbitol, arabinose en xylose (Quinn *et al.*, 1994). De identificatie van 6 stammen van *P. multocida*, waarvan 3 isolaten indol negatief waren, werd met de tDNA-PCR-techniek genotypisch bevestigd (Baele *et al.*, 2000).

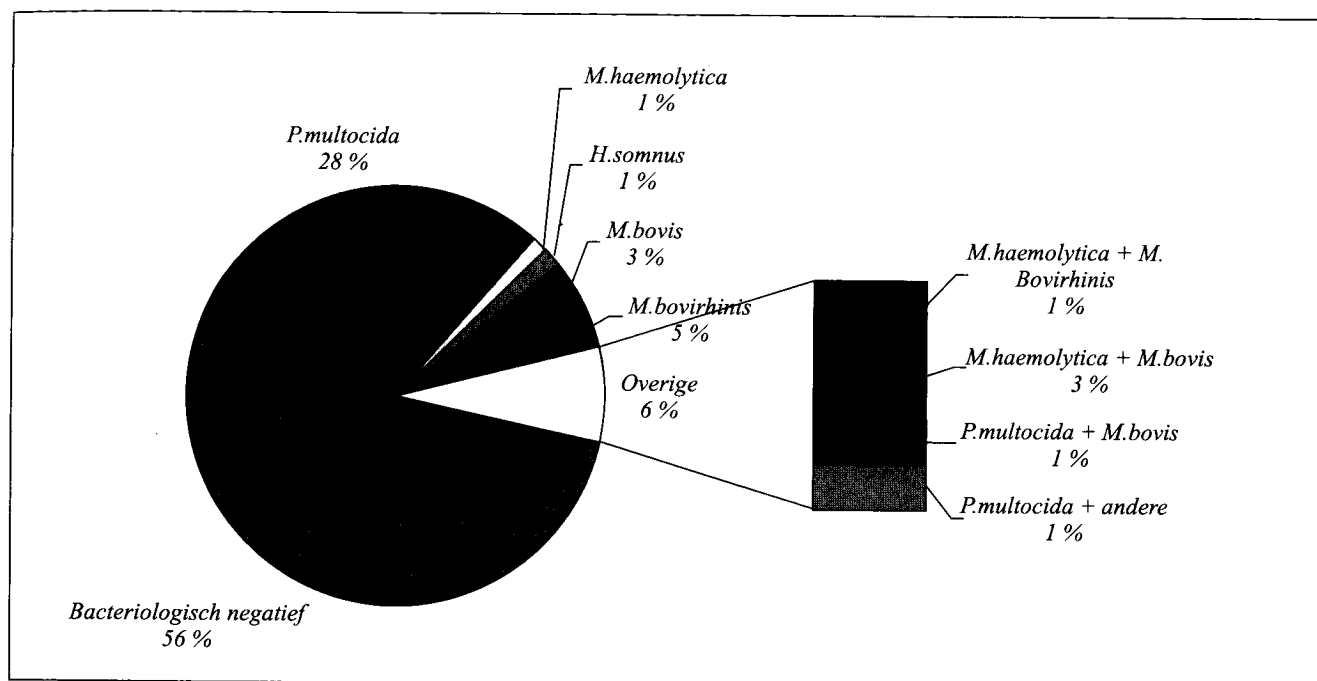
Gevoeligheidsbepalingen

Van de kiemen die geïdentificeerd werden als *P. multocida*, werd de gevoeligheid getest voor zeven verschillende antibiotica door middel van de Kirby Bauer diffusiemethode volgens NCCLS-richtlijnen. Om de groei van de kiemen optimaal te laten verlopen, werd als voedingsbodem Colombia agar (Oxoid) gesupplementeerd met 5% schapenbloed, gebruikt. De geteste antibiotica (Neosensitabs, Rosco) waren enrofloxacin, tetracycline (80 µg), ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, ceftiofur, sulfa-trimethoprim en florfenicol. Ter controle van de procedure werd *Escherichia coli* ATCC 25922 als referentiestam gebruikt.

RESULTATEN

Pathogene flora

Het isolatiepatroon van de verschillende geïdentificeerde kiemen per dier wordt afgebeeld in Figuur 1. Van de 80 aspiraten afkomstig van 28 bedrijven waren er 35 bacteriologisch positief (44%). Dertig van deze 35 stalen (86%) resulteerden in reïnculturen, terwijl 5 stalen (14%) meer dan één pathogeen bevatten. Vooral de aanwezigheid van *P. multocida* bij 24 van de 35 bacteriologisch positieve dieren (68%) en *Mycoplasma* spp. bij 10 van deze dieren (29%) valt op. In totaal werden 40 isolaten geïdentificeerd. De identificatie van een selectie van 6 kiemen die fenotypisch geïden-



Figuur 1. Bacteriologische resultaten van de broncho alveolaire spoelingen (n=80).

tificeerd waren als *P. multocida*, werd bevestigd door middel van tDNA-PCR.

Gevoeligheidsbepalingen

Vanwege de hoge prevalentie van *P. multocida* in dit onderzoek werden de hier gerapporteerde gevoeligheidsbepalingen tot dit speciës beperkt. Alle 24 *P. multocida* stammen (afkomstig van 14 bedrijven) waren gevoelig voor ceftiofur, florfenicol, enrofloxacin en de combinatie amoxicilline + clavulaanzuur. Slechts 3 isolaten (12,5%) vertoonden verworven antibioticumresistentie. Eén stam was ongevoelig voor ampicilline, één stam voor de combinatie sulfonamiden + trimethoprim en één stam was ongevoelig voor de combinatie sulfonamiden + trimethoprim én voor tetracycline.

DISCUSSIE

Pathogene flora

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat *P. multocida* en *M. haemolytica* nog steeds belangrijke respiratoire ademhalingspathogenen zijn bij runderen. Deze kiemen werden respectievelijk in 24 (68%) en 4 (11%) van de bacteriologisch positieve aspiraten gevonden. In een gelijkaardig onderzoek in Hongarije (Rusvai en Fodor, 1998) was *P. multocida* eveneens de voornaamste bacteriële ziektekiem, zij

het voornamelijk als secundaire ziektekiem bij virale infecties (PI-3, BAV-2). Niet-gecompliceerde virale infecties zouden het relatief lage aandeel aan bacteriologisch positieve monsters (44%) van ons onderzoek kunnen verklaren. Hütt en Goossens (2001) vonden 76% bacteriologisch positieve monsters, maar gebruikten evenwel neussecreten in plaats van bronchoalveolaire spoelingen. Uit 79% van de bacteriologisch positieve stalen isoleerden zij *P. multocida* (49%) en/of *M. haemolytica* (29%).

Mycoplasma spp. werden door ons aangetroffen bij 10 dieren (13%). Dit resultaat is vergelijkbaar met dat van zowel oudere als recente onderzoeken (Devriese *et al.*, 1987; Binder *et al.*, 1990; Vogel *et al.*, 2001). Men isoleerde voornamelijk *M. bovis* uit de longen van zieke kalveren, terwijl *M. bovirhinis* vooral in bronchoalveolaire spoelingen en neussecreten werd aangetroffen. Net zoals in ons onderzoek kwamen er menginfecties voor van *Mycoplasma* spp. met andere pathogenen (Binder *et al.*, 1990).

De lage prevalentie van *Haemophilus somnus* (3%) in ons onderzoek is vergelijkbaar met wat men aantreft in Duitsland (1%) (Hütt en Goossens, 2001), dit in tegenstelling tot landen, zoals Denemarken (Tegtmeier *et al.*, 2000) en de Verenigde Staten (Van Donkersgoed *et al.*, 1994), waar sprake is van een prevalentie van 15 tot 40%.

Arcanobacterium pyogenes, een geducht ademhalingspathogeen, die slechts sporadisch voorkomt (Devriese *et al.*, 1987; Binder *et al.*, 1990; Hütt en

Goossens, 2001), werd door ons niet geïsoleerd. Deze kiem wordt vooral bij autopsiegevallen gevonden. Hoewel secundair pathogeen, speelt hij een zeer belangrijke rol bij het fataal aflopen van sommige gevallen.

Vanwege de bacteriële component van de ziekte, blijven staalnamen voor bacteriologisch onderzoek aangewezen voor een gerichte behandeling van enzoötische bronchopneumonie. In oudere studies (Allan *et al.*, 1985; Allen *et al.*, 1991) concludeert men dat bacteriologisch onderzoek van neusswabs geen accurate voorspelling geeft van wat zich in de diepere luchtwegen afspeelt. DeRosa *et al.* (2000), die de twee bemonsteringsmethoden hebben vergeleken met moleculaire bacteriologische technieken, stelden echter onlangs vast dat neusswabs zeer bruikbaar zijn voor de diagnose van bronchopneumonie bij kalveren.

Gevoeligheidssituatie

Tabel 1 geeft een overzicht van recente antibioticumgevoeligheden van bovine *P. multocida* en *M. haemolytica* uit België en onze buurlanden. Voor België zijn naast de resultaten van ons onderzoek eveneens de resultaten van de activiteitenverslagen (1999; 2000) van Dierengezondheidszorg-Vlaanderen (Torchout) opgenomen. Over het algemeen blijkt de gevoeligheidssituatie in België bij de onderzochte pathogenen nog zeer gunstig te liggen, beter zelfs dan in de omringende landen. Hierbij dient evenwel opgemerkt te worden dat de Belgische stammen voor het grootste gedeelte afkomstig waren van zieke kalveren vóór enige behandeling, terwijl in de andere landen meestal of uitsluitend stammen geïsoleerd uit autopsiegevallen onderzocht werden. De resistentiesituatie van de verschillende antibiotica en de onderliggende mechanismen worden hieronder toegelicht.

β-lactam antibiotica

Amoxicilline, dat antibacterieel en wat betreft resistentievorming gelijk te stellen is aan ampicilline, blijkt in België en de ons omringende landen (maximaal 10% resistentie) nog steeds goed werkzaam tegen *P. multocida*. Hetzelfde geldt ook voor de in België geïsoleerde *M. haemolytica* stammen (Activiteitenverslagen Dierengezondheidszorg-Vlaanderen, Torchout, 1999; 2000), terwijl in Nederland en Frankrijk respectievelijk 42% en 60% van de stammen niet meer gevoelig zijn voor amoxicilline. Het verantwoordelijke resistentiemechanisme betreft voor beide speciës voornamelijk een enzymatische afbraak

door β -lactamasen (Kehrenberg *et al.*, 2001). In een veldonderzoek waarin kalveren geïnfecteerd werden met een ampicillineresistente *P. multocida* stam, werd de mortaliteit gereduceerd van 43% tot 14% door het toevoegen van een β -lactamase-inhibitor aan ampicilline (Risk en Bentley, 1987). Tegen ceftiofur, een breedspectrum cefalosporine dat ongevoelig is voor de klassieke β -lactamasen, is er hoegenaamd nog geen resistentievorming (Tabel 1).

Oudere penicillines (benzylpenicilline, penicilline G) worden in het Nederlandse 'Formularium voor een verminderd en rationeler antibioticumgebruik' aangeraden als eerstekeuzetherapie voor kalverpneumonie (Mevius en Hartman, 2000). Gevoeligheidsbepalingen van *P. multocida* en *M. haemolytica* ten opzichte van deze producten worden echter niet routinematig uitgevoerd. Er mag evenwel aangenomen worden dat de verworven resistentie tegen penicilline G gelijklopend is met deze tegen ampicilline. Bij het instellen van een behandeling dient men eveneens rekening te houden met de betrokkenheid van *Mycoplasma* spp. bij bovine enzoötische bronchopneumonie. Vanwege de afwezigheid van een celwand zijn *Mycoplasma* spp. intrinsiek ongevoelig voor penicillines en cefalosporines.

Tetracyclines

Ondanks de lage prevalentie van tetracyclineresistentie in onze streken (Tabel 1), blijkt uit oudere publicaties (Devriese *et al.*, 1987) en uit recentere gegevens uit de buurlanden (Mevius en Hartman, 2000; Kehrenberg *et al.*, 2001; Trolldenier en Kempf, 2001) dat tetracyclineresistente *P. multocida* en *M. haemolytica* regelmatig voorkomen. Meestal is hierbij sprake van kruisresistentie tegen tetracycline, oxytetracycline en doxycycline waardoor de waarden van Tabel 1 extrapolieerbaar zijn voor al deze producten. Vanwege deze resistentiesituatie is het aanleggen van een antibiogram steeds aangeraden bij het gebruik van tetracyclines voor de behandeling van kalverpneumonie. De activiteit van tetracyclines ten opzichte van *Mycoplasma bovis*, die vaak betrokken is bij de pathogenese van bovine bronchopneumonie, is afdoende, hoewel tetracyclineresistentie binnen het species werd beschreven (Poumarat en Martel, 1989).

Trimethoprim/Sulfonamiden

Zowel bij *P. multocida* als bij *M. haemolytica* bestaat vooral resistentie tegen sulfonamiden. Het voornaamste resistentiemechanisme medieert een alterna-

Tabel 1. Gevoeligheidspercentages van boviene *P. multocida* en *M. haemolytica* stammen.

Land	Periode	AMP ^a	CEF	TET	TMP/S	FLOR	ENRO
<i>P. multocida</i>							
							100 (43)
België ^b	1999-2002	100 (43) ^c	100 (43)	97,7 (43)	95,4 (43)	100 (24)	
Nederland	1996-1997	91 (58)	100 (57)	55 (60)	55 (58)	100 (83)	95 (60)
Frankrijk	1995-1997	90 (678)	-	64 (804)	85 (617)	-	-
Duitsland	2000-2001	89,6(106)	100 (45)	44,3(106)	91,5(106)	98,1(106)	100(106)
<i>M. haemolytica</i>							
					100 (11)	-	100 (11)
België	1999-2000	100 (11)	100 (11)	100 (11)			
Nederland	1996-1997	58 (74)	100 (74)	47 (75)	42 (74)	100 (60)	95 (74)
Frankrijk	1995-1997	40 (1000)	-	39 (1015)	68 (834)	-	-
Duitsland	2000-2001	88,1 (59)	100 (37)	20,3 (59)	59,3(59)	96,6 (59)	100 (59)

- a AMP: ampicilline of amoxicilline, CEF: ceftiofur, TET: oxytetracycline, TMP/S: trimethoprim + sulfonamiden, FLOR: florfenicol, ENRO: enrofloxacin
- b Referenties: België: dit onderzoek en activiteitenverslagen van Diergezondheidszorg-Vlaanderen - Torhout (1999 en 2000); Nederland: Mevius & Hartman, 2000; Frankrijk: RESABO (naar Kehrenberg *et al.*, 2001); Duitsland: Hütt & Goosens, 2001 en Trolldenier & Kempf, 2001.
- c Gevoeligheidspercentages; tussen haakjes: aantal onderzochte stammen.

tief synthese pad voor foliumzuur, waarbij de betrokken resistentiegenen zich op overdraagbare plasmiden bevinden. Soms bevatten diezelfde plasmiden eveneens resistentiegenen tegen tetracycline en/of aminoglycosiden (Kehrenberg *et al.*, 2001), zodat het gebruik van deze antibiotica de verspreiding van trimethoprim/sulfonamidenresistentie bevordert (Catry *et al.*, 2002). Daarom geldt ook hier dat men gevoeligheidstesten moet laten uitvoeren bij het gebruik van trimethoprim/sulfonamiden op een bedrijf.

Er dient nog opgemerkt te worden dat gevoeligheidsbepalingen voor de combinatie trimethoprim/sulfonamiden soms tot vals positieve resistentieresultaten leiden (Mevius en Hartman, 2000). Dit is het gevolg van de aanwezigheid van antagonist (thymine of thymidine) van trimethoprim en sulfonamiden in de gebruikte voedingsbodems. De lage prevalentie

van trimethoprim- en sulfonamidenresistentie duidt erop dat het aantal vals positieve resultaten beperkt bleef in ons onderzoek.

Florfenicol

Florfenicol is uitsluitend geregistreerd voor ademhalingsproblemen bij rundvee. Het product is veel minder toxisch maar ook iets minder actief dan het gerelateerde (verboden) chloramphenicol (Mevius en Hartman, 2000). De resistentiemechanismen tegen chloramphenicol (enzymatische afbraak), die frequent voorkwamen bij *P. multocida* en *M. haemolytica* (Vassort-Bruneau *et al.* 1996), vertonen evenwel geen kruisresistentie met florfenicol. Tot op heden zijn de gevoeligheden voor florfenicol zeer goed (Tabel 1) en werden geen resistentiegenen geïdentificeerd binnen de genera *Pasteurella* en *Mannheimia* (Kehren-

berg *et al.*, 2001). Toch werden in Duitsland door Trolldenier en Kempf (2001) reeds enkele resistente *P. multocida* en *M. haemolytica* stammen gevonden. Derhalve is een opvolging van de gevoeligheden voor florfenicol noodzakelijk.

Enrofloxacin

Enrofloxacin behoort samen met onder andere marbofloxacin en danofloxacin tot de fluoroquinolones. Resistentie tegen fluoroquinolones bouwt zich meestal gradueel op door mutaties. Voor fluoroquinolones houdt dit in dat veel soorten pathogenen nog behandelbaar blijven, terwijl de resistentie zich opbouwt tot een bepaalde kritische drempelwaarde wordt overschreden. In Nederland (Mevius en Hartman, 2000) wordt het kritisch resistentieniveau voor enrofloxacin bij *P. multocida* en *M. haemolytica* overschreden bij 5% van de isolaten. In België, Frankrijk en Duitsland werden nog geen resistente isolaten geïsoleerd (Tabel 1). Omwille van de mogelijkheid tot resistentieopbouw in zoönotische kiemen, dient het gebruik van fluoroquinolones te worden beperkt. Fluoroquinolones dienen als 'tweede- of derde-keuzeantibiotica te worden beschouwd, en mogen dus pas gebruikt worden, indien er resistentie voorkomt tegen de andere hierboven besproken antibiotica.

DANKBETUIGING

De auteurs danken IWT-Vlaanderen (Beurs IWT/SB/11134) en de firma Intervet (Boxmeer, Nederland) voor de financiële steun, en Arlette Van de Kerckhove, Ines Robbrecht en Els De Fré voor de prima technische assistentie.

REFERENTIES

Activiteitslagen Dierengezondheidszorg-Vlaanderen, Torhout, 1999, 2000.

Allen J.W., Viel L., Bateman K.G., Rosendal S., Shewen P.E., Physick-Sheard P. (1991). The microbial flora of the respiratory tract in feedlot calves: associations between nasopharyngeal and bronchoalveolar lavage cultures. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55, 341-6.

Allan E.M., Wiseman A., Gibbs H.A., Selman I.E. (1985). *Pasteurella*-species isolated from bovine respiratory tractus and their antimicrobial sensitivity patterns. *Veterinary Record* 117, 629-631.

Baele, M., Baele, P., Vaneechoutte, M., Storms, V., Butaye, P., Devriese, L. A., Verschraegen, G., Gillis, M., and Haesebrouck, F. (2000). Application of tDNA-PCR for

the identification of enterococci. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 4201-4207.

Binder A., Amtsberg G., Dose S., Fischer W., Scholz H., Kirchhoff H. (1990). Examination of cattle with respiratory diseases for *Mycoplasma* and bacterial bronchopneumonia agents. *Zentralblatt für Veterinarmedizin B* 37, 430-5.

Catry B., Laevens H., Devriese L.A., Opsomer G., de Kruif A. (2002). Ontwikkeling en epidemiologie van antibioticumresistentie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 71 53-62.

Chang W.H., Carter G.R. (1976). Multiple drug resistance in *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle and swine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 169, 710-2.

Devriese L., Nuytten J., Deprez P., Thoonen H. (1987). Bacteriologische bevindingen bij respiratoire infecties van runderen. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 56, 438-446.

DeRosa D.C., Mechor G.D., Staats J.J., Chengappa M.M., Shryock T.R. (2000). Comparison of *Pasteurella* spp. simultaneously isolated from nasal and transtracheal swabs from cattle with clinical signs of bovine respiratory disease. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 327-32.

Hütt A., Goosens L. (2001). Bakterielle Pathogenen und ihre Antibiotikaempfindlichkeit bei respiratorischen Infektionen des Rindes. *Der Praktische Tierarzt* 82, 936-947.

Highlander S.K. (2001). Molecular genetic analysis of virulence in *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*. *Frontiers in Bioscience* 6, D1128-1150.

Jones C.R., Webster A.J.F. (1981). Weather induced changes in airborne bacteria within a calve house. *The Veterinary Record* 109, 493-494.

Kehrenberg C., Schulze-Tanzil G., Martel J.L., Chalus-Dancla E., Schwarz S. (2001). Antimicrobial resistance in *Pasteurella* and *Mannheimia*: epidemiology and genetic basis. *Veterinary Research* 32, 323-339.

Mevius D.J., Hartman E.G. (2000). In vitro-activiteit van 12 veterinaire gebruikte antibacteriële middelen tegen *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida* geïsoleerd uit kalveren in Nederland. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 125, 147-152.

Poumarat F., Martel J.L. (1989). Antibiosensibilité *in vitro* des souches françaises de *Mycoplasma bovis*. *Annales de Recherches Vétérinaires* 20, 145-152.

Quinn P.J., Carter M.E., Markey B.K., Carter G.R. (1994). *Clinical Veterinary Microbiology*. Mosby, Edinburgh, pp. 254-259, 273-278, 320-327.

Risk J.E., Bentley O.E. (1987). Efficacy of sulbactam, a beta-lactamase inhibitor, combined with ampicillin in the therapy of ampicillin-resistant pneumonic pasteurellosis in veal calves. *Canadian Veterinary Journal* 28, 595-599.

Rusvai M., Fodor L. (1998). Occurrence of some viruses and bacteria involved in respiratory diseases of ruminants in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica* 46, 405-14.

- Shoo M.K. (1989). Comparing different isolates of *Pasteurella haemolytica* from beef calves using their in vitro antimicrobial sensitivity patterns. *Veterinary Microbiology* 20, 73-78.
- Tegtmeier, C., Angen O., Ahrens P. (2000). Comparison of bacterial cultivation, PCR, in situ hybridisation and immunohistochemistry as tools for diagnosis of *Haemophilus somnus* pneumonia in cattle. *Veterinary Microbiology* 76, 385-394.
- Trolldenier H., Kempf G. (2001). Minimale Hemmkonzentrationen von häufig eingesetzten Chemotherapeutika bei Tierpathogenen Erregern aus multizentrische Erfassungen in Deutschland. Teil III: *Pasteurella* und *Mannheimia* spp. *Der Praktische Tierarzt* 82, 214-224.
- Vogel G., Nicolet J., Martig J., Tschudi P., Meylan M. (2001). Pneumonia in calves: characterization of the bacterial spectrum and the resistance patterns to antimicrobial drugs. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 143, 341-50.
- Van Donkersgoed J., Janzen E.D., Potter A.A., Harland R.J. (1994). The occurrence of *Haemophilus somnus* in feedlot calves and its control by postarrival prophylactic mass medication. *Canadian Veterinary Journal* 35, 573-80.
- Vassort-Bruneau C., Lesage-Descause M.-C., Martel J.-L., Lafont J.-P., Chalus-dancla E. (1996). CAT III chloramphenicol resistance in *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolated from calves. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 38, 205-213.
- Yates W.D.G. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 46, 225-263.