

METHICILLINERESISTENTE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*-STAMMEN BIJ DIEREN: EEN GEVAAR VOOR DE GEZONDHEID VAN DIER EN MENS?

F. Haesebrouck¹, D. Vancraeynest¹, K. Hermans¹, B. Catry^{1,2}, P. Butaye^{1,3}, A. Decostere¹

¹Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten

²Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde

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

³CODA-CERVA-VAR, Groeselenberg 99, B-1180 Brussel

freddy.haesebrouck@ugent.be

SAMENVATTING

De bedoeling van dit artikel is om een beknopt overzicht te geven van het voorkomen en de betekenis van methicillineresistente *Staphylococcus aureus*-stammen (MRSA of de zogenaamde “ziekenhuisbacterie”) bij dieren. Hierbij wordt eerst kort ingegaan op beta-lactamantibiotica en op de mechanismen van verworven resistentie tegenover deze antibiotica bij *S. aureus*. Daarna worden het voorkomen van MRSA bij dieren en het belang daarvan voor de gezondheid van het dier en voor de volksgezondheid nader besproken. Als besluit wordt gesteld dat de mens meestal fungeert als bron van infectie met MRSA voor dieren. Sommige stammen kunnen zich evenwel ook verspreiden bij dieren en onder andere voor problemen zorgen in dierenklinieken. Omgekeerd kunnen MRSA van dieren overgedragen worden naar de mens. Het is echter onduidelijk of deze MRSA oorspronkelijk van de mens of van het dier komen. Verder onderzoek is noodzakelijk om een grondig inzicht te bekomen in de epidemiologie van infecties met deze kiemen bij voedselproducerende dieren en gezelschapsdieren.

INLEIDING

Staphylococcus aureus is een belangrijke oorzaak van mastitis bij runderen en kleine herkauwers en kan ook dermatitis en septikemie veroorzaken bij schapen. Bij pluimvee wordt de kiem geassocieerd met artritis, synovitis, osteomyelitis, ontsteking van het subcutaan weefsel van de poten en septikemie. *S. aureus* kan dermatitis en cellulitis veroorzaken bij paarden en wordt occasioneel geassocieerd met wondinfecties en septikemie bij varkens. Bij konijnen veroorzaakt deze kiem voornamelijk mastitis, dermatitis, subcutane abscessen en pododermatitis (Hermans *et al.*, 2004).

Bij de mens is *S. aureus* een belangrijk opportunistisch pathogeen agens dat geassocieerd wordt met diverse aandoeningen, gaande van huidinfecties tot zeer gevaarlijke vormen van pneumonie, osteomyelitis en septikemie. De kiem is ook een belangrijke oorzaak van het toxisch shock syndroom (Aarestrup en Schwarz, 2006; Hermans *et al.*, 2004). Vooral zogenaamde methicillineresistente *Staphylococcus aureus*-stammen (MRSA) zijn berucht. De naam “methicillineresistentie” is historisch: methicilline was de eerste beta-lactamasestabiele penicilline die bij mensen gebruikt werd. MRSA zijn nochtans verminderd

gevoelig voor of resistent tegen alle beta-lactamantibiotica (Livermore en Williams, 1996). Klinisch is er bij dergelijke infecties geen effect te verwachten van een behandeling met om het even welk actueel β -lactamantibioticum. MRSA vormen al jarenlang een ernstig probleem in ziekenhuizen (hospital-acquired MRSA of HA-MRSA), waar ze endemisch kunnen voorkomen, vandaar de naam “ziekenhuisbacterie”. Deze stammen zijn meestal niet enkel resistent tegen beta-lactamantibiotica maar ook tegen veel andere antimicrobiële middelen, wat grote problemen kan opleveren voor het behandelen van patiënten die geïnfecteerd worden met deze kiemen. Niet zelden sterven deze patiënten dan ook aan de infectie. Hoewel de meeste MRSA op zijn minst nog gevoelig zijn voor glycopeptiden (zoals vancomycine), zijn er ook al vancomycineresistente MRSA opgedoken (Hanaki *et al.*, 1998; Sinsimer *et al.*, 2005). De laatste jaren is er bovendien een evolutie waar te nemen: MRSA komen nu ook voor in de “gemeenschap”, dus buiten de ziekenhuizen (de zogenaamde community-acquired MRSA of CA-MRSA). In vergelijking met HA-MRSA zijn CA-MRSA in het algemeen minder frequent resistent tegen andere antimicrobiële middelen dan beta-lactamantibiotica en ze worden vaker geassocieerd met infecties van de huid

en weke weefsels (Aarestrup en Schwarz, 2006). Bij kinderen werden echter ook gevallen van necrotiserende pneumonie en sterfte beschreven te wijten aan infecties met CA-MRSA (Dufour *et al.*, 2002 ; Stemper *et al.*, 2004). Dit ziektebeeld wordt in verband gebracht met Panton-Valentine leukocidine (PVL), een leukotoxine dat zo sterk geassocieerd is met CA-MRSA dat de locus die ervoor codeert wereldwijd wordt beschouwd als een moleculaire merker voor deze stammen (Vandenesch *et al.*, 2003).

Bij dieren zijn MRSA zeldzamer dan bij mensen, hoewel het aantal rapporteringen de laatste jaren sterk gestegen is. Bovendien verschillen de *S. aureus*-stammen die voorkomen bij diverse diersoorten en mensen meestal van elkaar. Men onderscheidt inderdaad meerdere biovars die relatief gastheerspecifiek zijn, hoewel er een zekere overlapping mogelijk is en bepaalde stammen zich eventueel ook kunnen aanpassen aan een nieuwe gastheer (Hajek en Marsalek, 1971; Zadoks *et al.*, 2000). Uit oudere en beperkte studies bleek dat diergeassocieerde *S. aureus*-stammen de mens slechts tijdelijk koloniseren. Huidige mogelijkheden van stamtypering en andere moleculair biologische technieken kunnen echter een ander licht op de zaak werpen. Hieromtrent is nader onderzoek nodig.

Uit de resultaten van een recente studie uitgevoerd in Nederland concludeerden Voss *et al.* (2005) dat een MRSA-stam niet alleen overgedragen werd van varkens naar varkenshouders, maar dat deze zich ook verspreidde naar familieleden van deze varkenshouders en bovendien overgedragen werd van een patiënt op een verpleegster in een ziekenhuis. Dit gaf aanleiding tot alarmerende berichten in de pers over het voorkomen van MRSA bij varkens en het gevaar hiervan voor de mens.

Hiernavolgend wordt een beknopt overzicht gegeven van MRSA bij dieren. Er wordt eerst kort ingegaan op beta-lactamantibiotica en op de mechanismen van verworven resistentie tegenover deze antibiotica bij *S. aureus*. Daarna worden het voorkomen van MRSA bij dieren en het belang daarvan voor de volksgezondheid en de gezondheid van het dier nader besproken.

BETA-LACTAMANTIBIOTICA EN HUN WERKINGSMECHANISME

De beta-lactamantibioticafamilie, zo genoemd vanwege de typische aanwezigheid van een beta-lactamring, wordt onderverdeeld in drie grote groepen op basis van hun scheikundige structuur: de penicillines, de beta-lactamase-inhibitoren en de cefalosporinen. Penicillines met voornamelijk een grampositief spectrum zijn penicilline

G (benzylpenicilline) en het zuurbestendige penicilline V (fenoxymethylpenicilline), alsook de beta-lactamase-stabiele penicillines, zoals methicilline, oxacilline, cloxacilline en nafcilline. De aminopenicillines ampicilline en amoxicilline zijn penicillines met een uitgebreider spectrum. Ze zijn iets minder actief tegenover grampositieve bacteriën maar hun werkingsspectrum omvat onder andere ook de *Enterobacteriaceae*. Deze breedspectrum-penicillines zijn niet bestand tegenover bacteriële beta-lactamases. Ze worden daarom frequent gecombineerd met beta-lactamase-inhibitoren, zoals clavulaanzuur. De cefalosporinen vormen een uitgebreide klasse van beta-lactamantibiotica die op basis van hun werkingsspectrum verder ingedeeld worden in een viertal groepen (Butaye *et al.*, 2001).

Beta-lactamantibiotica hebben een antibacterieel effect omdat ze interfereren met de vorming van peptidoglycaan, een belangrijk onderdeel van de celwand van bacteriën. Peptidoglycaan is een complex polymeer dat opgebouwd is uit drie elementen: (1) N-acetylglucosamine en N-acetylmuraminezuur disaccharide polymeren, (2) tetrapeptidezijketens of stampeptiden die vastzitten op N-acetylmuraminezuur en (3) oligopeptidebruggen die deze zijketens verbinden en aldus een brug vormen tussen de verschillende N-acetylglucosamine en N-acetylmuraminezuurpolymeren. Op die manier ontstaat als het ware een zeef die permeabel is voor wateroplosbare moleculen. Bij stafylokokken bestaan de oligopeptidebruggen uit pentaglycine. Bij gramnegatieve bacteriën ontbreken de oligopeptidebruggen en zitten de stampeptiden rechtstreeks aan elkaar vast.

De vorming van de N-acetylglucosamine - N-acetylmuraminezuurpolymeren met daarop de stampeptiden gebeurt in het protoplasma. In de celwand wordt de verbinding tussen deze polymeren gerealiseerd. De enzymen die hierbij een rol spelen, noemt men de penicillinebindende proteïnen (PBP's) omdat ze het doelwit vormen voor penicillines en andere beta-lactamantibiotica. PBP's zitten vast aan de cytoplasmamembraan, met hun actieve zijde naar de buitenkant van de plasmamembraan gericht. Ze verschillen naargelang de verschillende kiemspecies. Voor stafylokokken zijn PBP-2, PBP-3 en mogelijk ook PBP-1 essentieel voor de synthese van peptidoglycaan (Livermore en Williams, 1996). De PBP's worden covalent gemodificeerd door beta-lactamantibiotica. Aldus wordt een inactief enzym verkregen en kunnen bacteriën geen intacte celwand meer aanmaken waardoor ze afsterven (Butaye *et al.*, 2001).

VERWORVEN RESISTENTIE TEGENOVER BETA-LACTAMANTIBIOTICA BIJ *S. AUREUS*

Beta-lactamase: inactivering van de antibiotica

Verworven resistentie tegenover beta-lactamantibiotica is meestal het gevolg van de productie van enzymen die de beta-lactamring doorbreken waardoor deze antibiotica hun antibacteriële werking verliezen. Bij stafylokokken werden vier nauw verwante beta-lactamase beschreven die gecodeerd worden door *blaZ*-genen. Ze behoren tot de zogenaamde functionele groep 2a (Bush-Jacoby-Mereidos indeling) of moleculaire (Ambler) klasse A van de beta-lactamase (Bush *et al.*, 1995). Deze enzymen kunnen enkel beta-lactamasegevoelige penicillines inactiveren en worden geïnhibeerd door clavulaanzuur en andere beta-lactamase-inhibitoren. Beta-lactamase-positieve stafylokokken zijn aldus nog gevoelig voor methicilline, oxacilline, cloxacilline, nafcilline, cefalosporinen en voor de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur. Dit type van resistentie komt frequent voor bij zowel *S. aureus*-isolaten van dieren als van mensen. Het aantonen ervan met klassieke gevoeligheidsbepalingen door diffusietesten vereist enige ervaring. Bij de interpretatie van antibiogrammen van *S. aureus* en andere stafylokokken met betrekking tot penicilline, ampicilline en amoxicilline is niet zozeer de diameter van de inhibitiezone belangrijk, maar wel het uitzicht van de rand van deze zone. Een gekartelde rand met een intensere groei van de stafylokokken wijst op beta-lactamaseactiviteit. Dit fenomeen merkt men niet op bij gramnegatieve, beta-lactamaseproducerende kiemen. Stafylokokken zetten hun beta-lactamase immers vrij in het extracellulaire milieu, terwijl dit bij gramnegatieven in de periplasmatische ruimte tussen de plasmamembraan en de celwand van de kiem blijft (Stratton, 1988).

MRSA: modificatie van het doelwit

Een tweede resistentiemechanisme is de modificatie van het doelwit van de beta-lactamantibiotica, wat de kiemen resistent maakt tegenover alle beta-lactamantibiotica, inclusief de beta-lactamasestabiele penicillines en cefalosporinen. Dit mechanisme komt voor bij MRSA en wordt gecodeerd door het *mecA*-gen dat chromosomaal gelegen is. Het *mecA*-gen codeert voor een bijkomend PBP dat ongevoelig is voor de werking van beta-lactamantibiotica. Dit zogenaamde PBP2a blijft functioneel actief en zorgt aldus voor een stabiel peptidoglycaan, terwijl de andere PBP's van de kiem geïnactiveerd worden. Het *mecA*-gen maakt deel uit van een 52-kb genomisch eiland dat men *Staphylococcus*-cassettechromosoom *mec* (*SCCmec*) noemt (Katayama *et al.*, 2000). Tot nu toe

werden vijf verschillende allotypen van *SCCmec* beschreven, gebaseerd op de *mec* en *ccr* genen (Ito *et al.*, 2004). Een verdere onderverdeling in subtypen is gebaseerd op de andere genen binnen *SCC*. Het *SCCmec* van CA-MRSA (meestal type IV) verschilt van dit van HA-MRSA (meestal typen I en II). *SCCmec* is een mobiel element, doch de mobiliteit is relatief beperkt (Katayama *et al.* 2005). Dit uit zich ook in het feit dat MRSA-kiemen slechts tot een beperkt aantal klonen behoren (van Leeuwen *et al.*, 1998).

MRSA: expressie van het resistentiegen

De expressie van het *mecA*-gen en bijgevolg ook de graad van resistentie tegenover beta-lactamantibiotica variëren tussen en binnen stafylokokkenstammen. Veel stammen vertonen wat men noemt "heteroresistentie". Dit houdt in dat slechts een klein percentage van de bacteriële cellen binnen een MRSA-populatie duidelijk resistent zijn, terwijl de overgrote meerderheid van de cellen schijnbaar gevoelig blijven (Livermore en Williams, 1996). Van zodra men begint met beta-lactamantibiotica te behandelen, zullen de cellen die binnen deze heterogene populatie het sterkst PBP2a tot expressie brengen, snel de overhand nemen. De regulatie van de expressie van *mecA* is complex. Ze wordt gecontroleerd door twee regulatorgenen, *mecI* en *mecRI*. Deze zijn eveneens gelegen op *SCCmec*, stroomopwaarts van *mecA*. *MecI* codeert voor een repressoreiwit en *mecRI* voor een signaaltransductieproteïne. *S. aureus*-stammen die een intact *mecI* en *mecRI* dragen, samen met *mecA*, worden pre-MRSA genoemd. Pre-MRSA zijn meestal nog gevoelig voor methicilline en andere beta-lactamaseresistente penicillines omdat een intact *mecI* de expressie van *mecA* sterk onderdrukt (Archer *et al.*, 1994; Hiramatsu, 1995; Kuwahara-Arai *et al.*, 1996; Lee, 2006; Suzuki *et al.*, 1993). Er dient een mutatie aanwezig te zijn in *mecI* opdat *mecA*-positieve *S. aureus*-stammen het PBP2a tot expressie zouden brengen. Er werd aangetoond dat dit inderdaad het geval is bij de meeste MRSA bij mensen (Hiramatsu, 1995) en dieren (Lee, 2006). Toch vond Lee (2006) een intact *mecI* bij verschillende MRSA die fenotypisch resistent waren tegenover oxacilline. Dit duidt erop dat de expressie van methicillineresistentie complexer is dan een simpele interactie tussen *mecA*, *mecI* en *mecRI*. In ieder geval wordt de expressie van *mecA* ook beïnvloed door verschillende chromosomale genen die niet op *SCCmec* liggen. Dit geldt onder andere voor genen van de *fem*-cluster, voornamelijk *femAB*. Het gen *femAB* codeert voor FemAB-proteïnen die bijdragen tot de vorming van de pentaglycineoligopeptidebruggen in het peptidoglycaan van stafylokokken. Er werd aangetoond dat de inactieve

ring van *femAB* resulteert in het terug gevoelig worden van MRSA voor beta-lactamantibiotica (Ling en Berger-Bächli, 1998). De expressie van *mecA* en van resistentie wordt geïnduceerd door beta-lactamantibiotica en wordt ook in de hand gewerkt bij hoge osmolariteit, lage temperatuur en neutrale of alkalische pH (Livermore en Williams, 1996).

MRSA: detectie

Voor het detecteren van dit type van resistentie in difusietesten werkt men het best met methicilline- of oxacillineschijfjes op Mueller-Hinton of IsoSensitest agar die geïncubeerd wordt bij 30°C. Oxacilline verdient de voorkeur omdat het stabiel is dan methicilline. Resistentie uit zich door de vorming van stafylokokkenkolonies binnen de inhibitiezone rond het methicilline- of oxacillineschijfje. Wanneer de testen uitgevoerd worden met andere beta-lactamantibiotica, bij 37°C of op media met een normale osmolariteit, wordt dit type van resistentie meestal niet gedetecteerd. Bij het aanleggen van antibiogrammen van stafylokokken moet men daarmee rekening houden. Stafylokokken die dit type van resistentie vertonen, moeten worden beschouwd als resistent tegenover alle beta-lactamantibiotica, zelfs als er bij het aanleggen van een antibiogram geen resistentie kan aangetoond worden tegenover penicilline, ampicilline, amoxicilline, amoxicillineclavulaanzuur en cefalosporinen. *In vivo* zijn deze antibiotica in ieder geval niet of minder werkzaam tegenover MRSA.

VOORKOMEN VAN MRSA BIJ DIEREN

Hoewel de recente persbelangstelling het tegendeel doet vermoeden, zijn MRSA in de diergeneeskunde geen nieuwheid. MRSA bij dieren werden voor het eerst beschreven in 1972 en meer bepaald in België (Devriese *et al.*, 1972). De kiemen werden geïsoleerd uit mastitis-melkstalen op verschillende Belgische melkveebedrijven. Waarschijnlijk betrof het hier één enkele kloon en door de auteurs werd gesuggereerd dat de mens hier fungeerde als besmettingsbron (Devriese en Hommez, 1975). Nadien werd geen melding meer gemaakt van het voorkomen van MRSA bij runderen in België. Meer dan 30 jaar later kwamen publicaties over de sporadische isolatie van MRSA uit melkstalen van runderen in Zuid-Korea (Lee, 2003), Hongarije (Kaszanyitzky *et al.*, 2004), Frankrijk, Noorwegen en Letland (Aarestrup en Schwarz, 2006). MRSA werden ook aangetoond bij schapen met mastitis (Goni *et al.*, 2004).

In Nederland werd een MRSA-stam geïsoleerd uit een swab genomen ter hoogte van het perineum van een varken (Voss *et al.*, 2005).

MRSA werden geïsoleerd bij kippen in Zuid-Korea (Lee, 2003 en 2006) en recent werd aan de vakgroep Pathologie, Bacteriologie, Pluimveeziekten – Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent een MRSA-isolaat bekomen uit een abces van een vleeskonijn afkomstig uit Frankrijk. Ook in het Verenigd Koninkrijk en in Ierland werden MRSA geïsoleerd uit een wonde van een konijn (O'Mahony *et al.*, 2005; Rich en Roberts, 2004a) en in de VSA uit een geval van otitis bij een konijn (Rankin *et al.*, 2005). Rankin *et al.* (2005) isoleerden MRSA bij een papegaai met chronische sinusitis. In Ierland werden MRSA geïsoleerd uit de lymfeknopen en milt van een zeehond die opgenomen was in een opvangcentrum (O'Mahony *et al.*, 2005).

Bij honden werd het voorkomen van MRSA voor het eerst beschreven in 1994 door Cefai *et al.* Zij toonden de kiemen aan ter hoogte van de conjunctiva van een hond met conjunctivitis. Sindsdien werden ze gerapporteerd in de VSA (Gortel *et al.*, 1999; Manian, 2003), het Verenigd Koninkrijk (Boag *et al.*, 2004; Rich en Roberts, 2004; Tomlin *et al.*, 1999), Zuid-Korea (Pak *et al.*, 1999), Canada (Oughton *et al.*, 2001), Nederland (van Duijkeren *et al.*, 2004 a en b, 2005) en Ierland (O'Mahony *et al.*, 2005). MRSA werden geïsoleerd bij gezonde katten in Brazilië (Lilenbaum *et al.*, 1998), uit de urine van een kat in Ierland (O'Mahony *et al.*, 2005) en uit abscessen bij katten in Japan (Ozaki *et al.*, 2003).

De isolatie van MRSA bij paarden werd voor het eerst beschreven in Zuid-Korea. Hier werden 16 isolaten bekomen uit merries met metritis en een hengst met dermatitis (Shimizu *et al.*, 1997). Ook in België werden MRSA geïsoleerd bij paarden met dermatitis (Chiers *et al.*, 2003). In de VSA werd een MRSA-isolaat aangetoond in een postoperatieve wondinfectie bij een paard (Hartmann *et al.*, 1997). Seguin *et al.* (1999) beschreven een uitbraak van infecties met MRSA in een kliniek in de VSA, waarbij 11 paarden betrokken waren. Weese *et al.* (2005) toonden MRSA aan bij zowel gezonde als zieke paarden in Canada. In Ierland werden MRSA geïsoleerd uit wondinfecties bij paarden die opgenomen waren in verschillende klinieken (O'Mahony *et al.*, 2005).

Methicillineresistente stafylokokken die behoren tot andere species dan *S. aureus* werden eveneens aangetoond bij dieren (Aarestrup en Schwarz, 2006). Het gaat hier om *S. intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *schleiferi*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* en *S. xylosum* bij honden (Gortel *et al.*, 1999; Kania *et al.*, 2004; van Duijkeren *et al.*, 2004b), *S.*

haemolyticus en andere coagulasenegatieve stafylokokken bij runderen (Gentilini *et al.*, 2002; van Duijkeren *et al.*, 2004b), *S. haemolyticus* en *S. lentus* bij katten (van Duijkeren *et al.*, 2004b), *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. kloosii*, *S. caprae*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. lentus*, *S. sciuri*, *S. saprophyticus*, *S. xylosus* en *S. epidermidis* bij paarden (Busscher *et al.*, 2006; Trostle *et al.*, 2001; van Duijkeren *et al.*, 2004b; Yasuda *et al.*, 2000 en 2002), alsook *S. sciuri*, *S. saprophyticus* en *S. epidermidis* bij pluimvee (Kawano *et al.*, 1996). Sommige van deze kiemen kunnen eventueel een reservoir vormen voor het *mecA*-gen.

BELANG VAN HET VOORKOMEN VAN MRSA BIJ DIEREN VOOR DE GEZONDHEID VAN DIER EN MENS

Niettegenstaande MRSA dus werden aangetoond bij meerdere diersoorten is de mens meestal de bron van besmetting met deze kiemen voor dieren. Dierenartsen en personeel werkzaam in dierenklinieken moeten zich hiervan bewust zijn. MRSA kunnen bij dieren inderdaad verschillende aandoeningen veroorzaken, zoals infecties van de weke weefsels, pyodermie, otitis, urineweginfecties, postoperatieve wondinfecties, artritis en sterfte. Sommige van deze MRSA-stammen kunnen zich bovendien verspreiden binnen een bepaalde diersoort. Dit werd aangetoond bij paarden (O'Mahony *et al.*, 2005; Seguin *et al.*, 1999; Weese *et al.*, 2005), runderen en kippen (Lee, 2003). Dieren kunnen ook besmet worden met MRSA uit de omgeving. Hier moet men onder andere in klinieken rekening mee houden. Stallen of lokalen waar MRSA-positieve dieren aanwezig waren of materiaal waarmee deze dieren in contact kwamen, kunnen gecontamineerd zijn. Dit werd aangetoond door Weese *et al.* (2004) die MRSA onder andere isoleerden uit stalen genomen in stallen waar paarden stonden die dragers waren van deze kiemen. Dit is te vergelijken met de nosocomiale infecties die voorkomen in de ziekenhuizen.

Honden en katten

Uit studies die ondermeer uitgevoerd werden in het Verenigd Koninkrijk (Rich en Roberts, 2004b) en Ierland (O'Mahony *et al.*, 2005) bleek dat de MRSA-stammen die voorkomen bij honden en katten identiek waren aan de stammen die het frequentst infecties veroorzaken bij mensen. Bovendien werden MRSA waarin ook PVL-toxinegenen aangetoond werden, geïsoleerd bij honden, een kat, een konijn en een papegaai (Rankin *et al.*, 2005). Gezelschapsdieren zouden dan ook een reservoir kunnen vormen voor MRSA en eventueel fungeren als bron van infectie voor hun eigenaar. In een bejaardentehuis werd

vastgesteld dat een zeer hoog percentage van de patiënten en van het personeel dragers waren van MRSA (38%). Ook een kat die daar aanwezig was, bleek zeer sterk gekoloniseerd te zijn door MRSA. Hygiënische maatregelen en het verwijderen van de kat leidden tot een snelle daling van het aantal dragers bij de patiënten en het personeel (Scott *et al.*, 1988). Manian (2003) isoleerde eenzelfde MRSA-stam uit een infectie van de beenstomp van een diabeticus, uit een huidinfectie bij zijn echtgenote en uit de neus van hun hond die regelmatig sliep in het bed van het koppel. Van Duijkeren *et al.* (2005) beschreven een geval van een diabetespatiënte die na herhaalde behandelingen telkens weer drager werd van eenzelfde MRSA-stam. Dezelfde stam werd ook geïsoleerd uit een keelwab van haar echtgenoot en uit neusswabs van haar zoon en van hun hond. De eliminatie van deze MRSA-stam werd slechts bereikt na de behandeling van de patiënte, haar familie en de hond.

Indien een infectie of recurrenente infectie met MRSA vastgesteld wordt bij mensen en er geen duidelijke bron van infectie kan aangetoond worden, is het aldus aangegeven om na te gaan of hun huisdieren dragers zijn. Het kan aangewezen zijn om gezelschapsdieren van mensen die een verhoogd risico lopen, zoals mensen met een onderdrukte immuniteit, te testen op de aanwezigheid van MRSA. Indien dergelijke dieren drager zijn, kan een behandeling overwogen worden met als bedoeling de kiem te elimineren. Van Duijkeren *et al.* (2004a en 2005) vermelden dat een perorale behandeling met doxycyclinerifampin of met ciprofloxacinerifampin resulteerde in de eliminatie van MRSA bij honden die drager waren van deze kiemen in de neus. Vooraleer eender welke therapie ingesteld wordt, dient de antibioticagevoeligheid van de MRSA-stam nagegaan te worden. Dergelijke eliminatiebehandelingen zijn moeilijk en duur, onder andere wegens de noodzaak van degelijke controles. Daarom mogen ze zeker niet lukraak uitgevoerd worden.

Paarden

Voor wat het paard betreft, duiden studies uitgevoerd in de VSA (Seguin *et al.*, 1999), Canada (Weese *et al.*, 2005) en Ierland (O'Mahony *et al.*, 2005) erop dat een MRSA-stam die niet zo frequent voorkomt bij mensen, overging van de mens op het paard en zich vervolgens aanpaste aan deze nieuwe gastheer en zich verspreidde in de paardenpopulatie. Een alternatieve hypothese is dat het *mecA*-gen bij sommige MRSA van paarden afkomstig is van *mecA*-positieve, coagulasenegatieve stafylokokken (Rich, 2005). De prevalentie van methicillineresistente, coagulasenegatieve stafylokokken is inderdaad hoog bij paarden. Paarden vormen aldus een potentieel

reservoir voor methicillineresistente stafylokokken en voor het *mecA*-gen (Busscher *et al.*, 2006). Dat MRSA kunnen overgaan van paarden op mensen met klinische symptomen tot gevolg, werd duidelijk aangetoond door Weese *et al.* (2006). Zij isoleerden een MRSA-stam uit nasale swabs van een merrie en haar veulen. Het veulen werd in de paardenkliniek van de faculteit diergeneeskunde in Ontario behandeld voor septikemie en acute nierinsufficiëntie. Later ontwikkelde het ook artritis en omphalophelbitis, waaruit dezelfde MRSA-stam kon geïsoleerd worden. Verschillende studenten die het veulen van dichtbij volgden, ontwikkelden huidletsels. Ook uit deze letsels werd de MRSA-stam geïsoleerd.

Varkens

In een recente studie concludeerden Voss *et al.* (2005) dat MRSA duidelijk frequenter voorkomen bij varkenshouders dan bij andere mensen in Nederland. Tijdens de screening van patiënten die opgenomen werden in een ziekenhuis tussen juli 2004 en februari 2005, stelden zij vast dat drie patiënten drager waren van MRSA die behoorden tot eenzelfde klonaal type. Het betrof hier een zes maanden oud dochtertje van varkenshouders, een varkenshouder en de zoon van een dierenarts die voornamelijk met varkens werkte. Pogingen om de kiem te elimineren bij deze patiënten, mislukten. Deze drie patiënten waren afkomstig uit verschillende regio's in Nederland. In een verder onderzoek werd dezelfde MRSA-stam ook aangetoond bij de ouders van het zes maanden oude meisje. Zes maanden na de isolatie van deze stam bij het meisje werden nasale swabs van 10 varkens en swabs van het perineum van 30 varkens genomen op het bedrijf van de ouders. Uit één perineumswab kon dezelfde MRSA-stam geïsoleerd worden. Deze stam werd ook geïsoleerd bij een verpleegster in het ziekenhuis waar de zoon van de dierenarts verpleegd werd en bij de dierenarts zelf. Al deze bevindingen kunnen erop duiden dat een MRSA-stam bij varkens niet alleen overgedragen wordt op de mens maar zich bovendien ook kan verspreiden tussen mensen onderling en mogelijk voor problemen kan zorgen in ziekenhuizen. Omgekeerd is het natuurlijk ook mogelijk dat de varkens in bovengenoemd geval gekoloniseerd raakten met de stam van de mens. Verder onderzoek is hier aangewezen waarbij onder andere het voorkomen van MRSA bij varkens dient nagegaan te worden. Ook de epidemiologische relaties tussen besmette bedrijven dienen grondig onderzocht te worden. Verder dient er diepgaander onderzoek te worden verricht naar de gastheerspecificiteit van deze isolaten.

REFERENTIES

- Aarestrup F.M., Schwarz S. (2006). Antimicrobial resistance in staphylococci and streptococci of animal origin. In: Aarestrup F.M. (ed). *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press, Washington, D.C., USA, pp. 187-212.
- Archer G.L., Niemeyer D.M., Thanassi J.A., Pucci M.J. (1994). Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38, 447-454.
- Boag, A., Loeffler A., Lloyd D.H. (2004). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from companion animals. *The Veterinary Record* 154, 411.
- Butaye P., Devriese L., Haesebrouck F. (2001). Veterinair gebruikte beta-lactam antibiotica: activiteit en resistentie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 70, 172-179.
- Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. (1995). A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 1221-1233.
- Busscher J.F., van Duijkeren E., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M. (2006). The prevalence of methicillin-resistant staphylococci in healthy horses in the Netherlands. *Veterinary Microbiology* 113, 131-136.
- Cefai C., Ashurst S., Owens C. (1994). Human carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* linked with pet dog. *Lancet* 344, 539-540.
- Chiers K., Decostere A., Devriese L.A., Haesebrouck F. (2003). Bacteriological and mycological findings, and in vitro antibiotic sensitivity of pathogenic staphylococci in equine skin infections. *The Veterinary Record* 152, 138-141.
- Devriese L.A., Hommez J. (1975). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dairy herds. *Research in Veterinary Science* 19, 23-27.
- Devriese L.A., Van Damme L.R., Fameree L. (1972). Methicillin (cloxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralblatt für Veterinärmedizin B* 19, 598-605.
- Dufour P., Gillet Y., Bes M., Lina G., Vandenesch F., Floret D., Etienne J., Richet H. (2002). Community acquired *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine Leucocidin. *Clinical Infectious Diseases* 35, 819-824.
- Gentilini E., Denamiel G., Betancor A., Rebuelto M., Rodriguez Fermepein M., De Torrest R.A. (2002). Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine mastitis in Argentina. *Journal of Dairy Science* 85, 1913-1917.
- Goni P., Vergara Y., Ruiz J., Albizu I., Villa J., Gomez-Lus R. (2004). Antibiotic resistance and epidemiological typing of *Staphylococcus aureus* strains from ovine and rabbit mastitis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 23, 268-272.
- Gortel K., Campbell K.L., Kakoma I., Whittam T., Schaeffer D.J., Weisiger R.M. (1999). Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. *American Journal of Veterinary Research* 60, 1526-1530.
- Hajek V., Marsalek E. (1971). The differentiation of pathogenic staphylococci and a suggestion for their taxonomic

- classification. *Zentralblatt für Bakteriologie Original A* 217, 176-182.
- Hanaki H., Kuwahara-Arai K., Boyle-Vavra S., Daum R.S., Labischinski H., Hiramatsu K. (1998). Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42, 199-209.
- Hartmann F.A., Trostle S.S., Klohn A.A. (1997). Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a post-operative wound infection in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 590-592.
- Hermans K., Devriese L.A., Haesebrouck F. (2004). *Staphylococcus*. In: Gyles C.L., Prescott J.F., Songer J.G., Thoen C.O. (eds.). *Pathogenesis of bacterial infections in animals*. 3rd Edition, Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA, pp. 43-55.
- Hiramatsu K. (1995). Molecular evolution of MRSA. *Microbiology and Immunology* 39, 531-543.
- Ito T., Ma, X.X., Takaeuchi F., Okuma K., Yuzawa H., Hiramatsu K. (2004). Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, 2637-2651.
- Kania S.A., Williamson N.L., Frank L.A., Wilkes R.P., Jones R.D., Bemis D.A. (2004). Methicillin resistance of staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma. *American Journal of Veterinary Research* 65, 1265-1268.
- Kaszanyitzky E.J., Egedy Z., Janosi S., Keseru J., Gal Z., Szabo I., Veres Z., Somogyi P. (2004). Staphylococci isolated from animals and food with phenotypically reduced susceptibility to beta-lactamase-resistant beta-lactam antibiotics. *Acta Veterinaria Hungarica* 52, 7-17.
- Katayama Y., Ito T., Hiramatsu K. (2000). A new class of genetic element, *Staphylococcus* cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, 1549-1555.
- Katayama Y., Robinson D.A., Enright M.C., Chambers H.F. (2005). Genetic background affects stability of *mecA* in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 2380-2383.
- Kawano J., Shimizu A., Saitoh Y., Yagi M., Saito T., Okamoto R. (1996). Isolation of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from chickens. *Journal of Clinical Microbiology* 34, 2072-2077.
- Kuwahara-Arai K., Kondo N., Hori S., Tateda-Suzuki E., Hiramatsu K. (1996). Suppression of methicillin resistance in a *mecA*-containing pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain is caused by the *mecI*-mediated repression of PBP 2⁺ production. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40, 2680-2685.
- Lee J.H. (2003). Methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from major food animals and their potential transmission to humans. *Applied and Environmental Microbiology* 69, 6489-6494.
- Lee (2006). Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from cattle and chickens, and analyses of their *mecA*, *mecR1* and *mecI* genes. *Veterinary Microbiology* 113, 137-141.
- Lilenbaum W., Nunes E.L., Azeredo M.A. (1998). Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Letters in Applied Microbiology* 27, 224-228.
- Ling B., Berger-Bächi B. (1998). Increased overall antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus femAB* null mutants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42, 936-938.
- Livermore D.M., Williams J.D. (1996). Beta-lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In: Lorian V. (ed.). *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th Edition., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, pp. 502-578.
- Manian F.A. (2003). Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clinical Infectious Diseases* 36, 26-28.
- O'Mahony R., Abbot Y., Leonard F.C., Markey B.K., Quin P.J., Pollock P.J., Fanning S., Rossney A.S. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Veterinary Microbiology* 109, 285-296.
- Oughton M., Dick H., Willey B.M., McGeer A., Low D.E. (2001). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a cause of infections in domestic animals: evidence for a new zoonotic disease? *Canadian Bacterial Surveillance Network Newsletter* April, 1-2.
- Ozaki K., Yamagami T., Nomura K., Haritani M., Tsutsumi Y., Narama I. (2003). Abscess-forming inflammatory granulomatous tissue with Gram-positive cocci and prominent eosinophil infiltration in cats: possible infection of methicillin-resistant *Staphylococcus*. *Veterinary Pathology* 40, 283-287.
- Pak S.I., Han H.R., Shimizu A. (1999). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dogs in Korea. *Journal of Veterinary Medical Science* 61, 1013-1018.
- Rankin S., Roberts S., O'Shea K., Maloney D., Lorenzo M., Benson C.E. (2005). Pantone valentine leukocidin (PVL) toxin-positive MRSA strains isolated from companion animals. *Veterinary Microbiology* 108, 145-148.
- Rich (2005). Staphylococci in animals: prevalence, identification and antimicrobial susceptibility, with an emphasis on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *British Journal of Biomedical Science* 62, 98-105.
- Rich M., Roberts L. (2004a). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from companion animals. *The Veterinary Record* 154, 310.
- Rich M., Roberts L. (2004b). Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Veterinary Microbiology* 150, 313-314.
- Scott G.M., Thompson R., Malone-Lee J., Ridgway G.L. (1988). Cross-infection between animals and man: possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? *Hospital Infections* 12, 29-34.
- Sequin J.C., Walker R.D., Caron J.P., Kloos W.E., George C.G., Hollis R.J., Jones R.N., Pfaller M.A. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 37, 1459-1463.
- Shimizu A., Kawano J., Yamamoto C., Kakutani O., Anzai T., Kamada M. (1997). Genetic analysis of equine methicil-

- lin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis. *Journal of Veterinary Medical Science* 59, 935-937.
- Sinsimer D., Leekha S., Park S., Marras S.A.E., Koreen L., Willey B., Naidich S., Musser K.A., Kreiswirth B.N. (2005). Use of a multiplex molecular beacon platform for rapid detection of methicillin and vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 4585-4591.
- Stemper M.E., Shukla S.K., Reed K.D. (2004). Emergence and spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rural Wisconsin, 1989 to 1999. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 5673-5680.
- Stratton C.W. (1988). Activity of beta-lactamases against beta-lactams. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 1881-1887.
- Suzuki E., Kuwahara-Arai K., Richardson J.F., Hiramatsu K. (1993). Distribution of *mec* regulator genes in methicillin-resistant *Staphylococcus* clinical strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37, 1219-1226.
- Tomlin J., Pead M.J., Lloyd D.H., Howell S., Hartmann F., Jackson H.A., Muir P. (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. *The Veterinary Record* 144, 60-64.
- Trostle S.C., Peavey C.L., King D.S., Hartman F.A. (2001). Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* infection following repair of an ulnar fracture and humeroradial joint luxation in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 554-559.
- Vandenesch F., Naimi T., Enright M.C., Lina G., Nimmo G.R., Heffernan H., Liassine N., Bes M., Greenland T., Reverdy M.E., Etienne J. (2003). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerging Infectious Diseases* 9, 978-984.
- van Duijkeren E., Wolfhagen M.J.H.M., Box A.T.A., Heck M.E.O.C., Wannet W.J.B., Fluit A.C. (2004a). Human-to-dog transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 10, 2235-2236.
- Van Duijkeren E., Box A.T., Heck M.E., Wannet W.J., Fluit A.C. (2004b). Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Veterinary Microbiology* 103, 91-97.
- van Duijkeren E., Wolfhagen M.J.H.M., Heck M.E.O.C., Wannet W.J.B. (2005). Transmission of a panton-valentine leukocidin-positive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain between humans and a dog. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 6209-6211.
- van Leeuwen W., van Belkum A., Kreiswirth B., Verburgh H. (1998). Genetic diversification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a function of prolonged geographic dissemination and as measured by binary typing and other genotyping methods. *Research in Microbiology* 149, 494-507.
- Voss A., Loeffen F., Bakker J., Klaassen C., Wulf M. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerging Infectious Diseases* 11, 1965-1966.
- Weese J.S., DaCosta T., Button L., Goth K., Ethier M., Boehnke K. (2004). Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from the environment in a veterinary teaching hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 468-470.
- Weese J.S., Archambault M., Willey B.M., Dick H., Hearn P., Kreiswirth N., Said-Salim B., McGeer A., Likhoshvay Y., Prescott J.F., Low D.E. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerging Infectious Diseases* 11, 430-435.
- Weese J.S., Caldwell F., Willey B.M., Kreiswirth B.N., McGeer A., Rousseau J. Low D.E. (2006). An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. *Veterinary Microbiology* 114, 160-164.
- Yasuda R., Kawano J., Onda H., Takagi M., Shimizu A., Anzai T. (2000). Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from healthy horses in Japan. *American Journal of Veterinary Research* 61, 1451-1455.
- Yasuda R., Kawano J., Matsuo E., Masuda T., Shimizu A., Anzai T., Hashikura S. (2002). Distribution of *mecA*-harboring staphylococci in healthy mares. *Journal of Veterinary Medical Science* 64, 821-827.
- Zadoks R., van Leeuwen W., Barkema H., Sampimon O., Verburgh H., Schukken Y.H., van Belkum A. (2000). Application of pulsed-field gel electrophoresis and binary typing tools in veterinary clinical microbiology and molecular epidemiological analysis of bovine and human *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 1931-1939.