

BORDETELLA BRONCHISEPTICA BIJ VARKENS**VRAAG**

“In de praktijk is *Bordetella bronchiseptica* een kiem die regelmatig gevonden wordt bij varkens en klinische problemen als niezen vanwege rinitisbenauwdheid of hoesten ten gevolge van bronchopneumonie veroorzaakt. *B. bronchiseptica* kan echter ook worden gevonden zonder dat de relatie met ziekteproblemen duidelijk is, hetgeen dan vragen oproept of een behandeling in dat geval wenselijk/noodzakelijk is. Is het bekend welke virulentiefactoren verantwoordelijk zijn voor de respiratoire ziekteproblemen door *B. bronchiseptica* en kan er aan de hand van het opsporen van deze factoren een onderscheid gemaakt worden tussen virulente en niet-virulente stammen? Met andere woorden kan er in het veld een onderscheid gemaakt worden tussen stammen die wel of juist niet verantwoordelijk geacht moeten worden voor de ziekteproblemen en dus wel of niet moeten behandeld worden?”

ANTWOORD

Het genus *Bordetella* omvat acht species, waarvan vooral *Bordetella bronchiseptica* (*B. bronchiseptica*) van belang is in de diergeneeskunde. Deze facultatief pathogene kiem, die trouwens vernoemd werd naar Dr. Bordet, een Belgische microbioloog/immunoloog, kan een normale bewoner zijn van de bovenste luchtwegen van verschillende diersoorten, zoals varkens, honden, katten, knaagdieren, konijnen, vogels en paarden. Deze dieren kunnen asymptomatisch drager zijn van de kiem, de kiem kan de kolonisatie van het ademhalingsstelsel door andere pathogenen vergemakkelijken, kan primair ziekte uitlokken, of kan secundair problemen ter hoogte van het ademhalingsstelsel compliceren. Enkel de aanwezigheid van de kiem aantonen in de bovenste luchtwegen, zonder dat er klinische symptomen gezien worden, is bijgevolg niet voldoende reden om een (antimicrobiële) behandeling op te starten.

Zowel het genus *Bordetella* als de species *B. bronchiseptica* is erg klonaal vergeleken met andere bacteriële pathogenen (Musser, 1987; van der Zee et al., 1997). Verschillen in virulentie worden voornamelijk veroorzaakt door verschillen in virulentiegenexpressie en niet zozeer door de aan- of afwezigheid van deze genen. De virulentie van *B. bronchiseptica* is bovendien onderhevig aan fenotypische modulatie. Dit wil zeggen dat eenzelfde stam zowel virulent als avirulent kan zijn: afhankelijk van de omgevingsfactoren kan *B. bronchiseptica* de expressie van zowat al zijn virulentiefactoren tegelijk aan- of afswitchen door de expressie van één regulatorstelsel (BvgAS) aan te passen. Dit kan resulteren in een virulente (Bvg⁺)- of avirulente (Bvg⁻)-fase.

B. bronchiseptica koloniseert bij voorkeur het trilhaarepitheel van de bovenste luchtwegen en belemmert

de functie ervan. De virulentiefactoren die de kiem gebruikt om dit trilhaarepitheel te koloniseren, zijn voornamelijk filamenteuze hemagglutinine (FHA) en pertactine (PRN) (Nicholson et al., 2009). De kiem brengt ook fimbriae tot expressie maar hun rol in de kolonisatie is tot op heden nog niet goed gekend. Bovenstaande koloniseringsfactoren staan onder regulatie van het BvgAS-systeem, met als gevolg dat de virulente Bvg⁺-fase nodig en ook voldoende is om vooral trachea en longen te koloniseren bij varkens, maar onvoldoende is voor de transmissie van de kiem tussen varkens (Nicholson et al., 2012). Dus stammen die de trachea en/of de longen kunnen koloniseren, zijn in principe ook in de virulente fase aangezien beide onder BvgAS-regulatie staan. Voor de kolonisatie van de neus is de rol van deze factoren minder duidelijk (Nicholson et al., 2012).

Bij het varken wordt de kiem voornamelijk gelinkt aan (niet-progressieve) atrofische rinitis (NPAR) of pneumonie.

De virulentiefactor die de belangrijkste rol speelt in de pathogenese van NPAR, is het *B. bronchiseptica* dermonecrotisch toxine, dat de osteoblastenwerking inhibeert en in de virulente Bvg⁺-fase tot expressie komt (Horiguchi, 2012). Dit in tegenstelling tot het *Pasteurella multocida* dermonecrotisch toxine, dat de osteoclastenwerking stimuleert en de belangrijkste virulentiefactor is in de pathogenese van progressieve atrofische rinitis (Horiguchi, 2012). Daarnaast kan *B. bronchiseptica* de neusmucosa ook gevoeliger maken voor kolonisatie door toxigene *P. multocida*. Hiervoor hoeft de kiem geen DNT tot expressie te brengen, maar welke factoren hierbij dan wel een rol kunnen spelen, is niet bekend (Brockmeier en Register, 2007). Beschadiging van het trilhaarepitheel door het tracheale cytotoxine en door ammoniakproductie (beide behorend tot de beperkte groep van virulentiefactoren die niet onder het BvgAS-regulatiesysteem vallen) zouden hierbij een rol kunnen spelen.

De virulentiefactoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van pneumonie zijn naast de beschadiging van het mucociliaire apparaat ondermeer een type 3-secretiesysteem T3SS en hemolysine. Hemolysine, een adenylaat cyclasetoxine, is verwant aan de Apx-toxinen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* en inhibeert de normale werking van neutrofielen en macrofagen (Gueirard en Guiso, 1993; Harvill et al., 1999). Na isolatie in het labo zijn isolaten van varkens bijna steeds hemolytisch, in tegenstelling tot isolaten van honden, die gerelateerd zijn aan kennelhoest (Bemis et al., 1977; eigen observaties). De betekenis van deze observatie is momenteel niet bekend. T3SS is een naaldvormige structuur waarmee de kiem bacteriële eiwitten in gastheercellen kan injecteren en de normale werking van cellen kan ontregelen, wat tot celdood kan leiden. T3SS is nodig voor de persistentie van de kiem en beïnvloedt de mate van ziekte bij varkens (Nicholson et al., 2014).

Als eindconclusie kan gesteld worden dat, vanwege het feit dat *B. bronchiseptica* een vrij klonaal species is en vanwege het feit dat virulentieverschillen voornamelijk door virulentiegenexpressie en niet zozeer door de aan- of afwezigheid van deze genen veroorzaakt wordt, er momenteel geen goede moleculaire merkers zijn die het klinisch belang van varkensisolaten kunnen voorspellen (Friedman et al., 2006). Tevens is het voorkomen van klinische problemen bij varkens vaak afhankelijk van gastheer-, omgevings- en managementfactoren.

REFERENTIES

- Bemis D.A., Greisen H.A., Appel M.J. (1977). Bacteriological variation among *Bordetella bronchiseptica* isolates from dogs and other species. *Journal of Clinical Microbiology* 5, 471-480.
- Brockmeier S.L., Register K.B. (2007). Expression of the dermonecrotic toxin by *Bordetella bronchiseptica* is not necessary for predisposing to infection with toxigenic *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology* 125, 284-289.
- Friedman L.E., Messina M.T., Santoferrara L., Santillán M.A., Mangano A., Franco M.A. (2006). Characterization of *Bordetella bronchiseptica* strains using phenotypic and genotypic markers. *Veterinary Microbiology* 117, 313-320.
- Gueirard P., Guiso N. (1993). Virulence of *Bordetella bronchiseptica*: role of adenylate cyclase-hemolysin. *Infectious Immunology* 61, 4072-4078.
- Harvill E.T., Cotter P.A., Yuk M.H., Miller J.F. (1999). Probing the function of *Bordetella bronchiseptica* adenylate cyclase toxin by manipulating host immunity. *Infectious Immunology* 67, 1493-1500.
- Horiguchi Y. (2012). Swine atrophic rhinitis caused by *Pasteurella multocida* toxin and *Bordetella dermonecrotic* toxin. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 361, 113-129.
- Nicholson T.L., Brockmeier S.L., Loving C.L., Register K.B., Kehrl M.E. Jr, Shore S.M. (2014). The *Bordetella bronchiseptica* type III secretion system is required for persistence and disease severity but not transmission in swine. *Infectious Immunology* 82, 1092-1103.
- Nicholson T.L., Brockmeier S.L., Loving C.L., Register K.B., Kehrl M.E., Jr, Stibitz S.E., Shore S.M. (2012). Phenotypic modulation of the virulent Bvg phase is not required for pathogenesis and transmission of *Bordetella bronchiseptica* in swine. *Infectious Immunology* 80, 1025-1036.
- Nicholson T.L., Brockmeier S.L., Loving C.L. (2009). Contribution of *Bordetella bronchiseptica* filamentous hemagglutinin and pertactin to respiratory disease in swine. *Infectious Immunology* 77, 2136-2146.
- Musser J.M., Bemis D.A., Ishikawa H., Selander R.K. (1987). Clonal diversity and host distribution in *Bordetella bronchiseptica*. *Journal of Bacteriology* 169, 2793-27803.
- van der Zee A., Mooi F., Van Embden J., Musser J. (1997). Molecular evolution and host adaptation of *Bordetella spp.*: phylogenetic analysis using multilocus enzyme electrophoresis and typing with three insertion sequences. *Journal of Bacteriology* 179, 6609-6617.

Dr. F. Boyen,
Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en
Pluimveeziekten,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

HET GEBRUIK VAN SYNACTHEN

VRAAG

“Bij deze een vraagje waar menig dierenarts voor kleine huisdieren momenteel mee zit: Geen Synacthen beschikbaar, wat nu?! “

ANTWOORD

Het gebruik van Synacthen® (tetracosactide, een synthetisch ACTH) is tweeledig. Enerzijds wordt het in de diergeneeskunde gebruikt voor het bevestigen van de diagnose van de ziekte van Addison. Anderzijds wordt het product aangewend bij het opvolgen van trilostanetherapie bij de ziekte van Cushing.

Synacthen® is geregistreerd in België als humaan geneesmiddel en is volgens de informatie van de registratiehouder momenteel niet beschikbaar.

Indien geen geregistreerd geneesmiddel beschikbaar is voor een bepaalde aandoening bij een niet-voedselproducerende diersoort, kan de dierenarts zich uitzonderlijk beroepen op het cascadesysteem volgens art. 10 van de Richtlijn 2004/28 (www.fagg-afmps.be/

nl/DIERGENEESKUNDIG_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie_aflevering/cascade/). Dit betekent dat de dierenarts kan overgaan tot het gebruik van een in België geregistreerd geneesmiddel voor humane geneeskunde of tot het invoeren uit een andere lidstaat waar het geneesmiddel geregistreerd is voor diergeneeskundig gebruik.

Synacthen® is eveneens geregistreerd in andere EU-lidstaten, maar enkel als humaan geneesmiddel en niet als diergeneesmiddel. Volgens het cascadesysteem mag een dierenarts bijgevolg Synacthen® niet importeren uit een andere lidstaat en bovendien is Synacthen® ook niet beschikbaar in andere lidstaten.

Er zijn geen alternatieve farmaca beschikbaar met een analoog werkingsmechanisme, waardoor de practicus geconfronteerd wordt met zeer moeilijke situaties.

Traditioneel wordt de ACTH-stimulatietest gebruikt om de diagnose van de ziekte van Addison te bevestigen. Gezien de tijdelijke onbeschikbaarheid van ACTH, is het advies om het basale cortisolgehalte te bepalen. Indien het basale cortisolgehalte boven een bepaalde cut-offwaarde ligt, is de ziekte

uitgesloten. Als het cortisolgehalte lager ligt dan deze cut-offwaarde, dan kan de ziekte aanwezig zijn. Gezien deze cut-offwaarde ook afhangt van de gebruikte analysetechniek, kan de practicus het beste contact opnemen met het laboratorium om deze waarde te kennen. Het basale cortisolgehalte kan men het beste ook meerdere keren meten om beïnvloedende factoren, zoals stress, uit te sluiten.

Voor het opvolgen van de behandeling met trilostane bij de ziekte van Cushing tonen verschillende onderzoeken aan dat cortisolbepaling en de urinaire cortisol/creatinineratio (UCCR) niet betrouwbaar zijn. De opvolging kan dus noodgedwongen enkel berusten op een combinatie van de klinische symptomen en elektrolytenbepaling. Er dient wel vermeld te worden dat een milde hyperkaliemie vaak aanwezig is. Het belangrijkste advies is om conservatieve doseringen van trilostane te gebruiken. Eventueel kan men gebruik maken van de cortisol/ACTH-ratio. Echter, de bepaling van endogeen ACTH is niet eenvoudig uit te voeren, voornamelijk omwille van de instabiliteit van de moleculen bij kamertemperatuur, waardoor bijzondere maatregelen moeten in acht worden genomen die in praktijkomstandigheden zelden kunnen worden gerespecteerd. Verder zijn niet alle assays even betrouwbaar bij de hond.

REFERENTIES

Church D.B. (2004). Canine hypoadrenocorticism. In: Mooney C.T., Peterson M.E. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. Third edition. Gloucester, United Kingdom, p 172.

Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium voor Humaan Gebruik (2013). Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. 26^{ste} Editie, maandelijks update op www.bcfi.be

Klein S.C., Peterson M.E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part II. *Canadian Veterinary Journal* 51(2), 179-184.

Lennon E.M., Boyle T.E., Hutchins R.G., Friedenthal A., Correa M.T., Bissett S.A., Moses L.S., Papich M.G., Birkenheuer A.J. (2007). Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231(3), 413-416.

Peterson M.E., Orth D.N., Halmi N.S., Zielinski A.C., Davis D.R., Chavez F.T., Drucker W.D. (1986). Plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Addison's disease and Cushing's syndrome: basal concentrations. *Endocrinology* 119(2), 720-730.

Richtlijn 2004/28/EG van 31 maart 2004 tot wijziging van Richtlijn 2001/82/EG tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. *Publicatieblad van de Europese Unie*, L136/58-L136/84.

Dierenarts A. Watteyn en Prof. dr. S. Croubels
Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie
Prof. Dr. S. Daminet
Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de
Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, UGent, Salisburylaan
133, B-9820 Merelbeke

WETGEVING INZAKE VOORSCHRIFTEN

VRAAG

“Doordat er meer controle wordt uitgeoefend bij de apotheker worden steeds meer voorschriften gevraagd (al dan niet met terugwerkende kracht).

Soms wordt door de apotheker (via de klant) een voorschrift gevraagd voor de duur van één jaar, bijvoorbeeld voor Karsivan. Wat mag wettelijk en hoe?”

ANTWOORD

Als een diergeneesmiddel voorschriftplichtig is, moet er een voorschrift aan de apotheker voorgelegd worden. Als er nog geen voorschrift is op dat moment, dan is een “naschrift” (= het nadien binnenbrengen van een voorschrift) wettelijk niet toegestaan.

Voor niet-voedselproducerende dieren zijn de voorschriften maximum zes maanden geldig. De geldig-

heidsdatum wordt door de dierenarts ingevuld. De dierenarts kan op het voorschrift meerdere verpakkingen van hetzelfde geneesmiddel voorschrijven. Binnen die periode van maximum zes maanden kan de eigenaar het aantal voorgeschreven verpakkingen afhalen bij de apotheker. De apotheker kan dit binnen die periode wel uitgesteld afleveren, doch enkel binnen de geldigheidsperiode van het voorschrift. De dierenarts dient de juiste hoeveelheid (= maximum voor zes maanden) op het voorschrift te noteren.

REFERENTIE

FAGG, Directoraat-Generaal Inspectie, Aflevering.

Prof. dr. S. Croubels
Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en
Biochemie
Faculteit Diergeneeskunde
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke