

# Methicilline-resistente *Staphylococcus pseudintermedius*: recente inzichten voor de gezelschapsdierenpraktijk

P. de Heus<sup>1</sup>, L.M. Laarhoven<sup>1</sup>, B. Duim<sup>1</sup>, M.E.H. Bos<sup>11</sup>, E.M. Broens<sup>1</sup>, J.A. Wagenaar<sup>1,111</sup>

(1993 tot 2002) die bij het VMDC is uitgevoerd (6). Hierbij werd geen MRSP aangetroffen.

## INLEIDING

Multiresistente micro-organismen hebben de laatste jaren vooral aandacht gekregen in de landbouwhuisdierensector. Ze treffen echter ook de gezelschapsdierenpraktijk. De afdeling Klinische Infectiologie/VMDC van de faculteit diergeneeskunde heeft in samenwerking met de KNMVD een onderzoek uitgevoerd naar verschillende aspecten van methicilline-resistente *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) in Nederland. *S. pseudintermedius* (voorheen *S. intermedius* genoemd) komt veel voor bij gezelschapsdieren, met name de hond (1). Het is een opportunistisch pathogene bacterie die vaak onderdeel uitmaakt van de normale huidflora van de hond. Bij ziekte of huidbeschadiging grijpt deze bacterie haar kans en kan infecties veroorzaken (2).

De methicilline-resistente variant van *S. pseudintermedius* (MRSP) verschilt wat betreft virulentie niet van de gevoelige variant (MSSP), maar infecties met MRSP zijn door de resistentie lastig te behandelen. Naast de falende behandeling van individuele patiënten kunnen er problemen ontstaan voor de praktijk door mogelijke nosocomiale verspreiding van MRSP (3). Klinische infecties met MRSP worden vooral gevonden bij pyodermieën, (postoperatieve) wondinfecties en otitis externa (4,5).

In 2004 en 2005 zijn sporadisch MRSP-stammen geïsoleerd uit monsters van gezelschapsdieren die werden aangeboden bij het Veterinair Microbiologisch Diagnostisch Centrum (VMDC) van de Universiteit Utrecht. Sinds 2006 ontstond echter een toename van het aantal dieren dat voor het eerst gediagnostiseerd werd met MRSP ('eerste isolaten'), en van het aantal klinieken dat te maken had met MRSP. Op 31 december 2011 waren bij het VMDC 116 praktijken in Nederland bekend die één of meer monsters hebben ingestuurd waaruit een MRSP werd geïsoleerd (figuur 1). De plotselinge opkomst en de toename van MRSP over de jaren wordt ook gezien in andere Europese landen. De reden voor de plotselinge opkomst is onbekend. Het is niet waarschijnlijk dat vóór 2006 veel isolaten gemist zijn, omdat het multiresistente karakter van een MRSP bij de diagnostiek direct in het oog springt. Dit wordt ondersteund door een retrospectieve screening van routinematig opgeslagen *S. pseudintermedius*-stammen

## PREVALENTIES VAN MRSP-KOLONISATIE EN/OFF-CONTAMINATIE.

### Hond

Om de prevalentie van met MRSP gekoloniseerde en/of gecontamineerde honden te bepalen, werden 243 honden die aangeboden werden aan 10 op basis van toeval gekozen praktijken in Nederland, bemonsterd door middel van neus- en perineumswabs. Deze honden werden om zowel preventieve (42%) als klinische (49%) redenen aangeboden (4% onbekend, 5% honden van kliniekmedewerkers/overig). Vijf honden (2%) uit drie klinieken bleken positief voor MRSP. Dit is vergelijkbaar met de prevalentie in andere landen die varieert van 0 tot 7 procent (7 tot 10). Alleen Japan rapporteerde een uitzonderlijk hoge prevalentie van 30 procent in een dierenkliniek (11).

### Kliniek

In 23 Nederlandse praktijken werden in de kliniek omgevingsmonsters genomen. Bij 7 van de 23 bemonsterde praktijken (30%) werd MRSP aangetroffen. In de meeste gevallen (zes maal) werd de MRSP in de wachtkamer gevonden, maar ook eenmaal op de operatielamp. Van dertien praktijken was bekend dat er in het verleden één of meerdere met MRSP geïnfecteerde patiënten waren behandeld. Zes van de zeven klinieken met positieve omgevingsmonsters (86%) behoorden tot deze groep.

## INZICHT IN DE EPIDEMIOLOGIE VAN MRSP-GENOTYPES

Moleculaire typering van alle eerste MRSP-isolaten geïsoleerd bij het VMDC vanaf 2004 tot en met maart 2011 (n=268) toonde aan dat het dominante MRSP-genotype ST71-spa to2, dat voorkomt in andere Europese landen (5,11), ook in Nederland dominant is. Er lijkt in korte tijd een clonale verspreiding te hebben plaatsgevonden. Opmerkelijk is dat in Noord-Amerika een ander MRSP-genotype domineert (ST68-spa to6) (5).

## VERVOLGEN VAN POSITIEVE PATIËNTEN

In een longitudinaal onderzoek van zes maanden werd de dynamiek van MRSP in huishoudens met een MRSP-positieve hond onderzocht. Zestien huishoudens met een bewezen MRSP-positieve hond namen deel aan het onderzoek. De hond (n=16), de eigenaren (n=25), contactdieren (n=7) en stof uit de woonomgeving (n=16) werden maandelijks bemonsterd. In vier huishoudens werd de studie voortijdig beëindigd. Van de twaalf honden die zes maanden werden gevolgd, bleef de meerderheid

<sup>1</sup> Departement Infectieziekten en Immunologie, afdeling Klinische Infectiologie/VMDC, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, Utrecht.

<sup>11</sup> Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht, Utrecht.

<sup>111</sup> Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR, Lelystad.

langdurig MRSP-positief; twee honden testten gedurende de gehele studieperiode positief. Bij vijf honden werd MRSP intermitterend aangetoond, waarbij in één geval MRSP gevonden werd na drie maanden negatieve bemonsteringen. Vijf van de twaalf honden werden tijdens de studie MRSP-negatief. Twee honden waren nog positief na het verminderen of verdwijnen van de klinische aandoening. MRSP kon lang in de omgeving overleven: in vier huishoudens waren de omgevingsmonsters MRSP-positief terwijl de bewoners en hun dieren een negatieve uitslag hadden. In zes van de zeven huishoudens waar een contactdier aanwezig was, werd het contactdier MRSP-positief getest. Mensen waren zelden MRSP-positief en hierbij werd dan slechts eenmalig een positief neusmonster gevonden, wat meer een indicatie was voor incidentele contaminatie dan voor kolonisatie met MRSP. Dit onderzoek geeft aan dat praktici alert dienen te blijven op MRSP-kolonisatie en/of-contaminatie bij (voormalig) MRSP-patiënten en de contactdieren van deze patiënten (12).

### RISICOFACTOREN

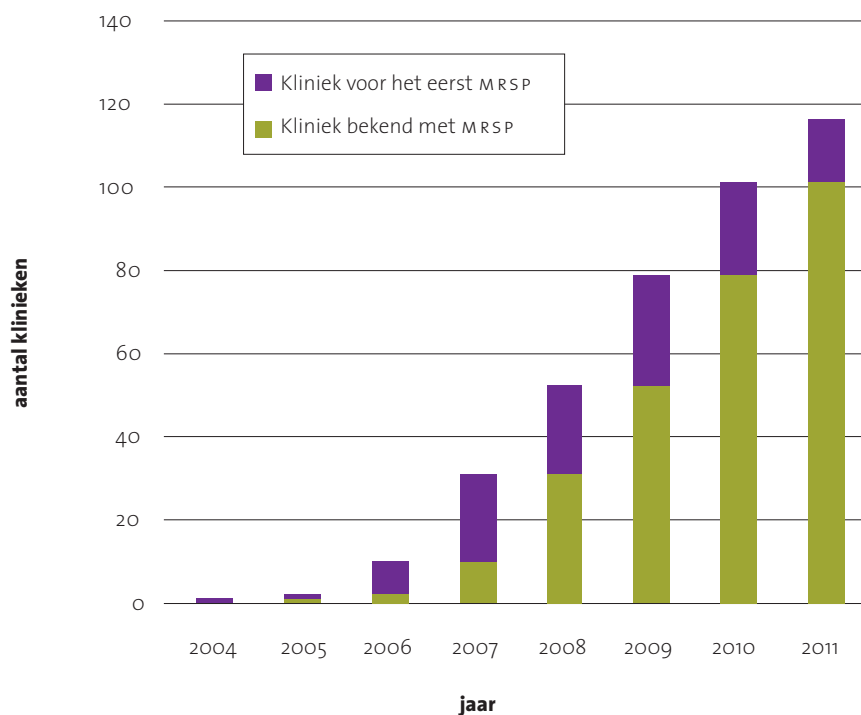
Het bepalen van risicofactoren voor MRSP-positieve dieren geeft aanknopingspunten voor interventies (wat kunnen we vermijden) en wanneer we extra alert moeten zijn op een mogelijke MRSP-infectie. In een 'case-control'-studie vulden 33 eigenaren van honden met een bewezen MRSP infectie en 97 eigenaren van een controlegroep (honden die om welke reden dan ook bij de dierenarts op consult kwamen) een vragenlijst in. De controlegroep werd gerekruteerd bij dezelfde klinieken als de honden met de bewezen infecties ('cases') en getest op MRSP. Daarnaast kregen wij de patiëntgegevens uit beide groepen van de behandelende dierenartsen. Er werden twee analyses uitgevoerd: één op basis van het dierenartsdossier en één op basis van de vragenlijst van de eigenaar.

Uit het dierenartsdossier konden we door middel van univariante analyse in de laatste drie maanden afgelopen wonden,

### MECA, MRSP EN MSSP; EEN TECHNISCH INTERMEZZO

Door het verwerven van het mecA-gen in een chromosomale cassette (de SCCmec-cassette) wordt *S. pseudintermedius* ongevoelig voor methicilline en alle andere betalactamantibiotica (penicillinegroep en cefalosporinen). Het mecA-gen codeert voor een variant van het penicillinebindend eiwit (het doelwit van betalactamantibiotica), die minder affiniteit heeft met de betalactamantibiotica. We spreken dan over een methicillineresistente *S. pseudintermedius* (MRSP). MRSP heeft daarnaast vaak andere resistentiegenen opgenomen, waardoor de bacterie ongevoelig wordt voor alle gangbare veterinair geregistreerde antibiotica. Dit is analoog aan de problematiek rondom methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Ter onderscheid geven we de methicillinegevoelige (susceptible) variant aan met MSSP.

allergieën, corticosteroidengift in de afgelopen zes maanden en het bezoeken van meerdere klinieken identificeren als risicofactoren voor een MRSP-infectie. Op basis van de vragenlijst van de eigenaren werden het bezoeken van meerdere klinieken, oorproblemen in de historie van de hond en het geven van 'ontstekingsremmers' als risicofactor geïdentificeerd. Daarbij moet worden opgemerkt dat bij vergelijking met het dierenartsdossier diverse geneesmiddelen door de eigenaar werden aangezien voor ontstekingsremmer, die farmacologisch niet in deze groep horen. Het bezoeken van plaatsen waar veel honden samenkomen, werd -in onze ogen paradoxaal- als beschermende factor geïdentificeerd. Dit had mogelijk te maken met de frequentie, de ernst en de aard van de ziekten in onze casusgroep (onder andere 7/33 honden ondergingen een orthopedische ingreep), waarbij het uit huis komen van de hond vermoedelijk minder was dan normaal. Deze



**Figuur 1. Cumulatief overzicht 2004 tot 2011 van het aantal klinieken waarbij voor het eerst een patiënt met MRSP is gesignaleerd.**

Op basis van diagnostiek bij het VMDC.

resultaten onderbouwen de rol van primaire verstoring van de huid bij MRSP-infectie en de rol van een dierenkliniek als potentiële verspreider. Vanuit epidemiologisch oogpunt bleek het analyseren van antibioticagift als potentiële risicofactor niet mogelijk omdat de verdeling over de casus- en controlegroepen volledig scheef was: 100 procent van de casusgroep was behandeld met antibiotica.

#### DRAGERSCHAP EN ELIMINATIE VAN MRSP

Voor het testen op dragerschap van MRSP kunnen 'swabs' (zonder medium) genomen worden van de neus en het perineum met een (arbitraire) tussentijd van een maand. Bij een eenmalig MRSP-positieve test kan niet worden vastgesteld of het kolonisatie (drager) of contaminatie betreft. Herhaald testen geeft meer zekerheid. Het meest betrouwbaar is het om het dier tijdelijk uit een mogelijk besmette omgeving te halen en pas daarna te testen op de aanwezigheid van MRSP. Een klinisch gezonde hond proberen vrij te krijgen met behulp van antibiotica is een onjuiste benadering. Het is waarschijnlijk niet effectief en werkt verdere antibioticaresistentie in de hand. Wassen van de gehele hond met desinfecterende shampoos kan de contaminatie van de vacht verminderen. In een recent verkennend onderzoek bleek een chloorhexidineoplossing in vitro de beste keuze (13). Er is hiermee echter weinig zekerheid op het vrij worden van MRSP aangezien ook slijmvliezen gekoloniseerd kunnen zijn.

#### BEHANDELING MRSP-POSITIEVE PATIËNT

Bij MRSP-positieve patiënten is het advies terughoudend te zijn met het gebruik van antibiotica en waar mogelijk alternatieve benaderingen te volgen (locale desinfectie). Antibiotica zorgen namelijk voor het selecteren van resistente kiemen en het doden van de gevoelige flora die juist moet competieren met de resistente flora. Behandeling is echter altijd afhankelijk van de patiënt: de keuze of antibiotica ingezet moeten worden, hangt af van de aandoening en de ernst daarvan (algemeen ziek zijn van het dier). Als antibiotica nodig zijn moet de keuze worden gemaakt aan de hand van het antibiogram. Daarbij moet als kanttekening worden opgemerkt dat rifampicine vaak gevoelig test in het antibiogram, maar dat hiervoor een zeer snelle resistentieontwikkeling (dagen/weeken) optreedt. Rifampicine is daarmee geen goede kandidaat om als monotherapie te gebruiken bij MRSP-infecties (14). Er zijn diverse behandelingsmogelijkheden met honingzalf, waterstofperoxide 3 procent en autovaccinatie, waarvan de effectiviteit nog onvoldoende geëvalueerd is bij honden met MRSP-infecties.

#### ER IS EEN HOND MRSP-POSITIEF GETEST IN MIJN PRAKTIJK, WAT BETEKENT DIT VOOR DE PRAKTIJK?

Indien een patiënt MRSP-positief test, controleer dan of er rond en na de periode dat deze patiënt in de praktijk was, een verhoogd aantal (wond)infecties zijn voorgekomen en/of er patiënten zijn die niet reageren op antibiotica. Denk hierbij als het positief geteste dier in de operatiekamer of opname is geweest, met name aan de operatie- en opnamepatiënten. Indien dit niet het geval is, is er op dat moment nog geen indicatie voor andere acties dan het volgen van het reguliere hygiëneprotocol.

Indien het meerdere malen voorkomt dat u MRSP-positieve uitslagen terugkrijgt, kunt u vragen om moleculaire typering

van deze isolaten. Verschillende types MRSP kunnen wijzen op onafhankelijke incidenten. Indien de types hetzelfde zijn, kan er sprake zijn van nosocomiale infectie (15). Nader onderzoek en aanscherping van preventieve maatregelen zijn dan gewenst. Doe bijvoorbeeld eerder bacteriologisch onderzoek dan gebruikelijk. Sla acht op een goede handhygiëne na elke patiënt. Dit kan met een normale zeep en hoeft niet standaard met desinfecterende middelen. Denk in het kader van verspreiding ook aan de schoonmaak van gebruiksartikelen als uw stethoscoop en het toetsenbord.

#### MRSP EEN ZOËNOSE?

MRSP heeft zoönotisch potentieel, maar is soortspecifieker dan MRSA (16). MRSP werd in onze longitudinale studie gevonden in 5 (3,6%) van de in totaal 140 humane neusmonsters, afkomstig van 5 verschillende eigenaren in 4 huishoudens. Geen enkele eigenaar werd meer dan eenmaal positief bevonden, wat wijst op transiënte contaminatie (12). Bovendien had niemand klinisch gerelateerde klachten. Onderzoek van neusswabs van 192 medewerkers (dierenartsen, assistenten, paraveterinair, stagiaires en 'back office'-personeel) werkzaam in 23 Nederlandse dierenklinieken toonde MRSP aan bij 3 personen (2%). Alle positief bevonden personen werkten in een kliniek waarvan bekend was dat er in het verleden MRSP-patiënten waren behandeld.

De betekenis van MRSP voor de volksgezondheid lijkt gering. Voor de eigenaar betekent dit concreet dat hij/zij in de omgang met het dier een normale (hand)hygiëne in acht moet nemen. Het is aan te raden in geval van opname in het ziekenhuis te melden dat MRSP bij het huisdier is gevonden. De verantwoordelijkheid over het te voeren beleid met betrekking tot een individuele humane patiënt met MRSP ligt bij een arts, eventueel in overleg met een veterinaire microbioloog.

Concluderend kunnen we stellen dat MRSP recent is geïntroduceerd in de gezelschapsdierenpraktijk. Verspreid over Nederland is MRSP aangetroffen en daarom moeten pratici alert zijn op MRSP-infecties, zodat tijdig een adequate therapie kan worden ingesteld en nosocomiale verspreiding kan worden voorkomen. Het gevaar voor de volksgezondheid lijkt vooralsnog verwaarloosbaar.

#### HYGIËNE EN MRSP

Voor handvaten met betrekking tot het opstellen van hygiëne protocollen voor uw eigen praktijk verwijzen auteurs naar een recent opgesteld infectiepreventieprotocol voor de gezelschapsdierenkliniek op de website van de KNMVD, eerdere publicaties in het TVD en artikelen van enkele gerenommeerde instanties:

- dossier 'antibiotica' op [www.knmvd.nl](http://www.knmvd.nl).
- SAGAM Reflection paper on meticillin resistant staphylococcus pseudintermedius: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/02/wc50102017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/wc50102017.pdf).
- Beheersing van MRSA in de gezelschapsdierenpraktijk (2009) TVD 134 (6).
- British Small Animal Veterinary Association. Reducing the risk from MRSA and MRSP 2011: <http://www.bsava.com/Advice/MRSA/tabid/171/Default.aspx>.
- Canadian Committee on Antibiotic Resistance (2008). Infection prevention and control best practices- for small ani-

mal veterinary clinics. [www.ccar-ccra.org](http://www.ccar-ccra.org).

– Werkgroep Infectiepreventie (2009). Infectiepreventie in de huisartsenpraktijk. [www.wip.nl](http://www.wip.nl).

– Diergeneskundig memorandum (2008) 25(2). Reiniging en desinfectie.

#### DANKWOORD

De auteurs willen Dierenkliniek Kalverbos, Verwijscentrum voor Gezelschapsdieren de Tweede Lijn, Dierenkliniek Overtoom, Sterkliniek Dierenartsen Naarden Bussum, Sterkliniek Dierenartsen West-Brabant, Dierenkliniek Ridderkerk-Gerbrandyplein, Dierenartsencentrum Rotterdam en alle andere dierenartsenpraktijken en hondeneigenaren die hebben meegewerkt aan het onderzoek, bedanken. Dit onderzoek is mogelijk gemaakt door de GGG middels financiering uit de inkomsten van de verkoop van EU-dierenpaspoorten.

#### REFERENTIES

- Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, Vanechoutte M, De Graef E, Snauwaert C, et al. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005 Jul;55(Pt 4):1569-1573.
- van Duijkeren E, Catry B, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Pyorala S, et al. Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Antimicrob Chemother* 2011 Sep 20.
- van Duijkeren E, Houwers DJ, Schoormans A, Broekhuizen-Stins MJ, Ikwatay R, Fluit AC, et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between humans and animals. *Vet Microbiol* 2008 Apr 1;128(1-2):213-215.
- Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 2010 Jan 27;140(3-4):418-429.
- Perreten V, Kadlec K, Schwarz S, Gronlund Andersson U, Finn M, Greko C, et al. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2010 Jun;65(6):1145-1154.
- Van Duijkeren E, Box AT, Heck ME, Wannet WJ, Fluit AC. Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. *Vet Microbiol* 2004 Oct;103(1-2): 91-97.
- Hanselman BA, Kruth S, Weese JS. Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital. *Vet Microbiol* 2008 Jan 1;126(1-3):277-281.
- Murphy C, Reid-Smith RJ, Prescott JF, Bonnett BN, Poppe C, Boerlin P, et al. Occurrence of antimicrobial resistant bacteria in healthy dogs and cats presented to private veterinary hospitals in southern Ontario: A preliminary study. *Can Vet J* 2009 Oct;50(10):1047-1053.
- Gomez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Saenz Y, Zarazaga M. Detection and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in healthy dogs in La Rioja, Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2011 Sep;34(5):447-453.
- Gingrich EN, Kurt T, Hyatt DR, Lappin MR, Ruch-Gallie R. Prevalence of methicillin-resistant staphylococci in northern Colorado shelter animals. *J Vet Diagn Invest* 2011 Sep;23(5):947-950.
- Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. *J Clin Microbiol* 2007 Apr;45(4):1118-1125.
- Laarhoven LM, de Heus P, van Luijn J, Duim B, Wagenaar JA, van Duijkeren E. Longitudinal Study on Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Households. *PLoS ONE* 2011 Nov;23(6):11).
- Young R, Buckley L, McEwan N, Nuttall T. Comparative in vitro efficacy of antimicrobial shampoos: a pilot study. *Vet Dermatol* 2011 Jul 21.
- Kadlec K, van Duijkeren E, Wagenaar JA, Schwarz S. Molecular basis of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. *J Antimicrob Chemother* 2011 Jun;66(6):1236-1242.
- Houwers DJ, van Duijkeren E, Wagenaar JA, Nieuwendijk HA. Beheersing van MRSA in de gezelschapsdierenpraktijk; overeenkomsten en verschillen met MRSA. *Tijdschr Diergeneesk* 2009;134(6):242-244.
- Simou C, Hill PB, Forsythe PJ, Thoday KL. Species specificity in the adherence of staphylococci to canine and human corneocytes: a preliminary study. *Vet Dermatol* 2005 Jun;16(3):156-161.

# 150 jaar KNMvD Lustrumfeest

Bijpraten, swingen met feestband de Corona's, genieten van gezelligheid, I-pad winnen, bezoek de bioscoop en het cabaret voor en door dierenartsen, relax in de lounge, kom borrelen, biertjes drinken...

#### Hét feest van het jaar voor jong en oud.

Een all inclusive toegangsprijs: 35 euro, speciale studen-  
tenprijs 20 euro!

25 mei 2012, Pinkstervrijdag  
20.00u – 01.00u  
't Spant te Bussum

Meer informatie volgt...

JE  
MAG  
DIT NIET  
MISSEN!

Dierenarts in 

deskundig  
dienstverlenend  
duurzaam

Check [www.lustrumknmvd.nl](http://www.lustrumknmvd.nl)

#knmvd150