

Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie

Deel I (van IV)

Marielle Melchior^I en Jobke van Hout-van Dijk^{II}

INLEIDING

Het weloverwogen gebruik van antibiotica, het verminderen van het gebruik van antibiotica, het toenemende aantal resistente bacteriën- het zijn zeer relevante en actuele onderwerpen in de veterinaire sector. Hierbij gaat de bijzondere aandacht uit naar de risico's voor de humane gezondheidszorg.

Tijdens de opleiding tot dierenarts passeren, veelal in hoog tempo, voor diverse antibiotica (werkzame stoffen), de farmacologische achtergronden en mogelijke behandelplannen de revue. In de dagelijkse praktijk gaat het voornamelijk over merknamen en worden praktijk- of bedrijfsbehandelplannen gebruikt voor de antibioticumkeuze. Goede diagnostiek en kennis van en inzicht in de (bedrijfsgebonden) resistentie van bacteriën is hierbij een onmisbaar vertrekpunt.

Daarnaast worden in de uiteindelijke keuze voor een specifiek antibioticum aspecten meegenomen zoals de opname van het antibioticum uit het maag-darmkanaal na orale toediening, de verdeling van het antibioticum over het lichaam en mogelijkheden voor combinaties.

Omdat kennis over het werkingsmechanisme van de verschillende antibioticagroepen een essentiële bijdrage levert aan het maken van een gerichte, onderbouwde keuze voor een bepaald antibioticum in de praktijk, is de indeling van deze serie van vier artikelen hierop gebaseerd. De informatie wordt daarnaast vanuit dit perspectief gepresenteerd omdat de ervaring leert dat het werkingsmechanisme een steun kan zijn bij het ordenen en plaatsen van de informatie in het veterinaire geheugen.

DOELSTELLING

Het doel van deze serie artikelen is om de dierenarts een praktisch overzicht aan te bieden van de diverse aspecten en achtergronden van antibiotica. Hierbij wordt het traject dat wordt doorlopen om te komen tot het besluit om antibiotica in te zetten, buiten beschouwing gelaten. Wij hebben geprobeerd

zoveel mogelijk te verwijzen naar werkzame stoffen die in de veterinaire praktijk (diersoortoverschrijdend) worden toegepast.

Aan de hand van de geboden kennis over werkingsmechanismen van antibiotica, en de 'overlevingsstrategieën' van bacteriën, hopen we een overzicht te bieden dat bijdraagt aan een toenemend bewustzijn over de effecten van antibioticagebruik.

Om deze serie overzichtelijk te houden, hebben we gekozen details van bijvoorbeeld werkingsspectra en doseringen buiten beschouwing te laten. Hiervoor verwijzen de auteurs naar handboeken zoals *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*¹, *Plumb's Veterinary Drug Handbook*² en andere vakliteratuur.

OPBOUW VAN DEZE SERIE ARTIKELEN

Globaal kunnen de meeste veterinaire geregistreerde antibiotica op basis van hun werkingsmechanisme in drie categorieën worden ingedeeld (zie ook figuur 1), te weten:

1. Antibiotica die de celwandsynthese van bacteriën remmen (bijvoorbeeld beta-lactamantibiotica);
2. Antibiotica die de eiwitsynthese van bacteriën remmen (bijvoorbeeld tetracyclinen, macroliden, fenicolen);
3. Antibiotica die met het DNA van bacteriën interfereren (bijvoorbeeld chinolonen, trimethoprim/sulfonamiden).

In deel één zullen de celwandsyntheseremmers aan bod komen. Deel twee zal zich richten op de eiwitsyntheseremmers en in deel drie staan de DNA-interfererende antibioticagroepen fluorochinolonen, sulfonamiden en diaminopyrimidinen centraal. In deel vier komen vervolgens nog de DNA-interfererende antibioticagroepen nitroimidazolen en rifamycinen aan bod, waarna tot slot de polymyxinen behandeld zullen worden (deze laatste valt wat betreft werkingsmechanisme buiten de bovengenoemde drie categorieën).

Per categorie antibiotica zal, behalve aan het werkingsmechanisme, ook aandacht worden besteed aan het globale werkingsspectrum, de kinetiek, resistentie en het combineren van antibiotica.

Deze serie laat een kleine groep 'overige', weinig toegepaste groep antibiotische middelen buiten beschouwing.

Tot slot moet er op gewezen worden dat deze serie artikelen slechts betrekking heeft op de 'causale' component van een

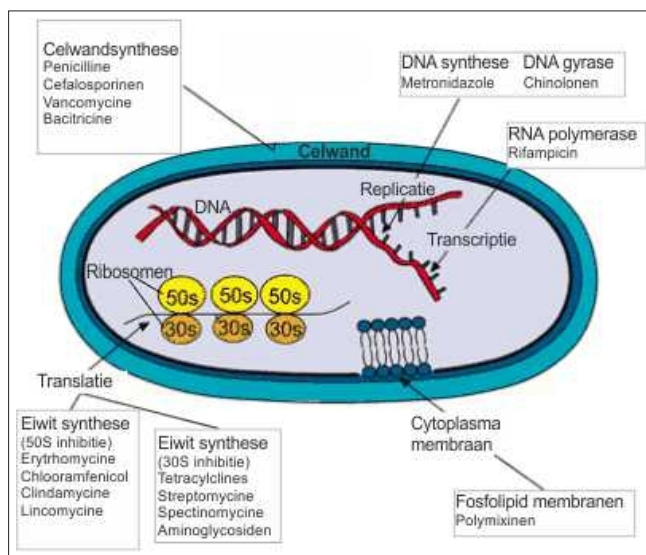
I DVM, PhD, Msc Epi, voormalig docent bij de afdeling VFFT, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht. Dierenarts, onderzoeker en Veterinair Microbioloog i.o. Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR, Edelhertweg 15, 8219 PH, Lelystad. E-mail: marielle@mbmelchior.nl.

II DVM, PhD, voormalig docent bij de afdeling VFFT, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht. Varkensdierenarts/onderzoeker, Sector Varken, Gezondheidsdienst voor Dieren, Arnsbergstraat 7, 7418 EZ, Deventer. E-mail: j.v.hout@gddeventer.com.

Reacties op dit artikel kunnen aan beide auteurs gericht worden.

1 Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine - S. Giguère, J.F. Prescott, J.D. Baggot, R.D. Walker, P.M. Dowling; fourth edition.

2 Plumb's Veterinary Drug Handbook - D.C. Plumb, sixth edition.



Figuur 1. Overzicht van de verschillende aangrijpingspunten van antibiotica op bacteriën, met voorbeelden van enkele antibiotica die daarop aangrijpen³.

behandelplan: het bestrijden van een bacteriële infectie. Aan de essentiële 'symptomatische' componenten van het behandelplan, zoals ontstekingsremming, pijnstilling en het oplossen van slijm, wordt derhalve geen aandacht besteed.

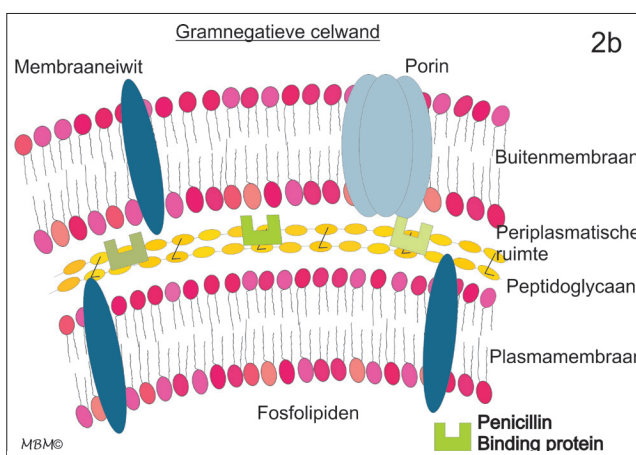
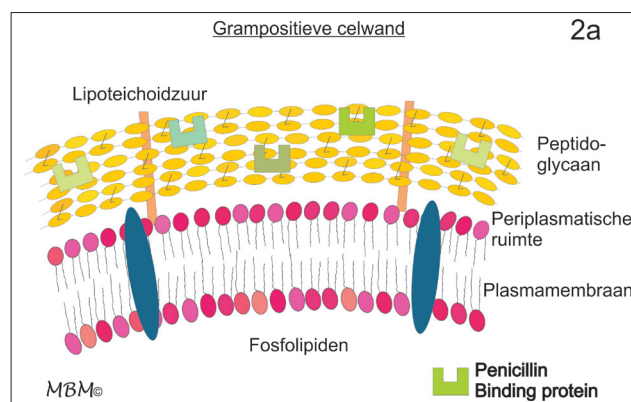
BETA-LACTAMANTIBIOTICA; VERSTORING VAN DE PEPTIDOGLYCAANSYNTHESE

Indeling⁴

- Penicillinen: smal spectrum (penicilline G, penicilline V, penethamaat), breed spectrum (amoxycilline, ampicilline), beta-lactamase ongevoelig smal spectrum (cloxacilline, oxacilline, methicilline, nafcilline), breed spectrum penicillinen met een specifiek werkingsgebied (bijvoorbeeld antipseudomonaspenicillinen, echter geen veterinaire registraties).
- Cefalosporinen: eerste generatie (cefalothin, cefapirine, cefalexine), tweede generatie (cefaclor, cefotetan, cefuroxime, cefamandole), derde generatie (cefotaxime, ceftiofur, cefoperazone, ceftazidime), vierde generatie (cefepime, cefquinome, cefpirome).
- Beta-lactamaseremmers: clavulaanzuur (sulbactam, tazobactam).

Het algemene werkingsmechanisme

Beta-lactamantibiotica verstoren de vorming van de peptidoglycaanlaag in de celwand van grampositieve en gramnegatieve bacteriën (zie voor de structuurformule figuur 3). De peptidogly-



Figuur 2a en 2b. Schematische weergave van de opbouw van de grampositieve en gramnegatieve celwand.

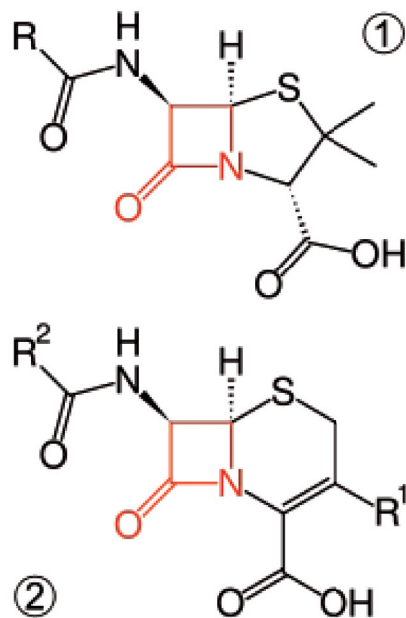
De grampositieve celwand (zie 2a) heeft de typische dikke peptidoglycaanlaag, en daarbinnen een enkelvoudige plasmamembraan bestaande uit fosfolipiden en membraaneiwitten. De gramnegatieve celwand (zie 2b) heeft twee fosfolipiden membranen; de buitenmembraan met membraaneiwitten en porins, en de binnenmembraan ofwel plasmamembraan. Daartussen bevindt zich de periplasmatische ruimte met een peptidoglycaanlaag. De PBP-enzymen bevinden zich in de peptidoglycaanlaag, waar ze de groei van deze laag faciliteren.

caanlaag is een polymeer, samengesteld uit twee suikerderivaten en verschillende aminozuren. De peptidoglycaanlagen zijn onderling verbonden ('crosslinked') waardoor een dicht netwerk wordt gevormd. Deze 'cross linking'-reactie wordt gekatalyseerd door het 'Penicillin Binding Protein' (PBP), vernoemd naar het antibioticum dat deze chemische reactie verstoort. Bij groeiende bacteriën, met een actieve celwandsynthese, kunnen beta-lactamantibiotica een bactericide effect veroorzaken, omdat de verstoring van de 'cross linking' van de peptidoglycaanlaag de normale membraanfunctie zodanig beperkt dat lysis optreedt.

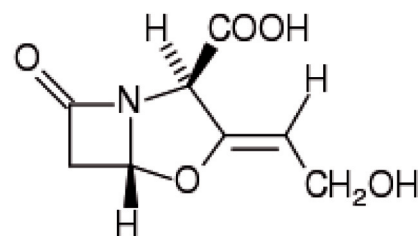
Meestal zijn er in bacteriën vier tot zeven verschillende typen PBPs aanwezig die dienen als aangrijpingspunten voor beta-lactamantibiotica. De gevoeligheid van een bacterie voor een beta-lactam is afhankelijk van de affiniteit voor de aanwezige PBPs, de capaciteit van het beta-lactam om de celwand te penetreren, en de gevoeligheid voor de eventueel door de

³ Bron gewijzigd naar:
<http://www.wiley.com/college/pratt/0471393878/student/index.html>

⁴ Genoemde antibiotica zijn o.a. geselecteerd op registratie in Nederland en/of het gebruik als referentie antibioticum voor antibiotica gevoeligheidsbepalingen.



Figuur 3. Basisstructuur van penicillines (1; bovenaan) en cephalosporines (2; onderaan). De beta-lactamring is aangegeven in het rood⁸.



Figuur 4. De structuurformule van clavulaanzuur; met beta-lactamring⁹.

bacterie geproduceerde beta-lactamase enzymen. Bij gramnegatieve bacteriën, waarbij de celwand is opgebouwd uit twee lipidebilagen met ertussen de peptidoglycaanlaag, kunnen de antibiotica pas effectief worden na succesvolle passage van de buitenste lipidebilaag. Bij gramnegatieven vinden we ook de grootste variatie aan beta-lactamase-enzymen, die specifieke beta-lactamantibiotica kunnen afbreken en de bacteriën zo ongevoelig maken voor deze antibiotica.

Beta-lactamaseremmers, zoals clavulaanzuur (voor structuurformule zie figuur 4), hebben zelf slechts een zwakke antibacteriële activiteit, maar zij ontlenuen hun werking aan een irreversibele binding aan beta-lactamases. Deze werking komt tot stand op basis van structuuranalogie met beta-lactamantibiotica. Op deze wijze kan het combineren van beta-lactamantibiotica met beta-lactamaseremmers ertoe leiden dat het beta-lactamantibioticum ongehinderd kan binden aan de PBPs en zijn bactericide effect op de bacteriën kan uitoefenen.

De variatie in werkzaamheid van de verschillende beta-lactams is onder andere gebaseerd op verschillen in affiniteit voor de PBPs van de bacteriën, en de verhouding waarin gevoelige en minder gevoelige PBPs in het membraan van deze bacteriën voorkomen. Het verschil in gevoeligheid tussen grampositieve en gramnegatieve bacteriën is gebaseerd op een verschil in aangrijpingspunten (PBPs), een verschil in de relatieve hoeveelheid PBPs, de capaciteit van de beta-lactams om de buitenste celmembraan van gramnegatieve bacteriën te passeren, en de gevoeligheid van de beta-lactams voor de verschillende beta-lactamases die door de bacteriën geproduceerd worden. Dit betekent dat bijvoorbeeld het verschil in lipofiliteit tussen beta-lactamantibiotica niet alleen van invloed is op de weefseldistributie en kinetiek in de patiënt, maar ook op de capaciteit om een gram-negatieve celmembraan te penetreren. Voor een schematische weergave van het bacteriële membraan, zie figuur 2a en 2b.

Werkingspectrum en antimicrobiële activiteit

Smal spectrum penicillinen (bijvoorbeeld penicilline G, penicilline V of penethamaat) hebben een goede activiteit tegen de meeste grampositieve bacteriën, met name beta-hemolytische streptococci (*Str. Suis*, *Str. Ueberis*), penicillinegevoelige staphylococci, *Actinomyces* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., en *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Tot de gevoelige gramnegatieve bacteriën horen sommige *Bacteroides* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica*, sommige *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp., en veel *Pasteurella* spp.

Breed spectrum penicillinen hebben dezelfde activiteit tegen grampositieven als smal spectrum penicillinen, maar zijn ook actief tegen gramnegatieven als *E. coli*, *Proteus* spp., en *Salmonella* spp.. Ze zijn niet werkzaam tegen *P. aeruginosa* en worden geïnactiveerd door beta-lactamases.

De smal spectrum beta-lactamase ongevoelige penicillinen (bijvoorbeeld cloxacilline en oxacilline) hebben een vergelijkbaar spectrum en activiteit als de andere smal spectrum penicillinen, waarbij het bijzondere is dat ze werkzaam zijn tegen beta-lactamase producerende staphylococci. Ze zijn niet werkzaam tegen methicillineresistente staphylococci, zoals MRSA⁵ of MRSP⁶ (zie ook 'Resistentie').

In het algemeen zijn eerste generatie cefalosporinen vooral goed werkzaam tegen grampositieven en met het toenemen van de generatie verbreedt de werkzaamheid van cefalosporinen zich meer naar het gramnegatieve spectrum. Deze verbreding van het spectrum gaat enigszins ten koste van de effectiviteit tegen grampositieven, zodat hogere antibioticumconcentraties nodig zijn voor een vergelijkbare effectiviteit. Cefalosporinen zijn niet werkzaam tegen methicillineresistente staphylococci, zoals MRSA en MRSP. Zolang de kinetische eigenschappen en de veiligheidsmarge van de cefalosporinen het toelaten – door adequate dosering – kunnen ze in hun hele bacteriële spectrum klinisch toegepast worden.

Op basis van het werkingsmechanisme is het duidelijk dat beta-lactamantibiotica per definitie niet werkzaam zijn tegen *Mycoplasma* spp. omdat deze kiemen geen celwand (en dus geen peptidoglycaanlaag) hebben.

Kinetiek

Penicillinen zijn zwakke zuren (pK_a 2,7) die voornamelijk geïoniseerd in plasma voorkomen, hetgeen hun biologische beschikbaarheid beperkt. Door hun beperkte lipofiliteit en hoge mate van ionisatie zijn ze niet goed in staat biologische membranen te passeren, wat onder meer resulteert in een klein Vd⁷. Dit betekent dat ze zich na opname voornamelijk zullen verdelen in extracellulaire vloeistoffen zoals plasma en slechts beperkt zullen doordringen in diepere compartimenten zoals bijvoorbeeld de hersenen of de uier.

Door ontstekingsprocessen wordt de passage van biologische membranen door penicillinen verhoogd, onder invloed van pH-verschuivingen op microniveau. Zodoende kunnen onder deze omstandigheden lokaal effectieve concentraties worden bereikt, die onder normale omstandigheden niet zouden worden bereikt.

Penethamaat is een ester van benzylpenicilline (zwakke base), zodat de membraanpassage en uitscheiding in de melk beter is. Na intramusculaire toediening en absorptie vindt omzetting tot benzylpenicilline plaats in de weefsels.

Penicillinen worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren, wat resulteert in hoge concentraties in de urine. Nafcilline is een uitzondering, omdat dit vooral via de gal uitgescheiden wordt. Verminderde nierfunctie vertraagt de uitscheiding van penicillinen maar vanwege de brede therapeutische veiligheidsindex en de korte halfwaardetijd hoeft de dosering in de regel niet te worden aangepast.

In het algemeen wordt de variatie in kinetische eigenschappen van cefalosporinen gestuurd door de variatie in de zijketens (zie figuur 3) op de posities R₁ en R₂. Eerste en tweede generatie cefalosporinen worden bij parenterale toediening snel geabsorbeerd en hebben een goede biologische beschikbaarheid (Vd) in extracellulaire vloeistoffen, maar de membraanpassage is beperkt. De snelle uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de urine, de halfwaardetijd is minder dan een uur. Bij orale toediening is de kinetiek in het algemeen vergelijkbaar met penicillinen, maar met een betere weefseldistributie (Vd).

Derde en vierde generatie cefalosporinen worden bij parenterale toediening goed geabsorbeerd met een goede weefseldistributie, maar de membraanpassage is beperkt. Een typisch voorbeeld is ceftiofur, dat bij lacterende runderen nauwelijks de bloed-melkbarrière kan passeren. Ook hier kan ontsteking de membraanpassage verbeteren. De halfwaardetijd is 1 tot 2 en 2,5 uur voor respectievelijk cefoperazon en ceftiofur. Ceftiofur wordt door plasma-esterases snel gemetaboliseerd tot desfuroylceftiofur, een actieve metaboliet. Zowel ceftiofur als

desfuroylceftiofur zijn sterk eiwitgebonden, resulterend in lange eliminatiehalfwaardetijden (3 tot 12 uur).

Excretie gebeurt voornamelijk via de urinewegen, met uitzondering van cefoperazon dat voornamelijk via de lever geëlimineerd wordt.

Resistentie

Er zijn drie basale mechanismen die zorgen voor resistentie voor beta-lactams:

- de enzymatische afbraak van het beta-lactamantibioticum door beta-lactamases;
- de modificatie van het PBP doelwit;
- de verminderde permeabiliteit en verhoogde efflux door de bacteriën.

De belangrijkste vorm van resistentie is de productie van beta-lactamases, een mechanisme dat van oudsher bekend is van penicillineresistentie bij staphylococcen. Tegenwoordig zijn er meer dan 900 verschillende beta-lactamases bekend, waarbij de grootste variatie voorkomt bij gramnegatieven. De specificiteit van deze beta-lactamases is gerelateerd aan de zijketens van de beta-lactammoleculen, hetgeen in figuur 3 is weergegeven als R voor penicillinen en R₁, R₂ voor cefalosporinen. De toenemende ontwikkeling van ongevoeligheid voor breed spectrum cefalosporinen door gramnegatieven (zoals *E. coli*, *Klebsiella* en *Salmonella*) op basis van verschillende beta-lactamasegenen is een serieus probleem. De verspreiding van de genen coderend voor deze zogenaamde extended spectrum beta-lactamase (ESBL) vindt plaats door overdracht tussen bacteriën via plasmiden en andere mobiele genetische elementen (MGE's, zie voor uitleg figuur 5). Juist gramnegatieven en met name Enterobacteriaceae zijn zeer vaardig in het overbrengen van genetisch materiaal zowel binnen een soort als tussen verschillende species. Deze eigenschap maakt dat er grote zorgen zijn over de toename van ESBL-producerende bacteriën.

De basis voor het verschil in gevoeligheid voor beta-lactamases tussen penicillinen en cefalosporinen is dus met name gelegen in het type zijketen en de variatie in zijketens die kunnen voorkomen bij de cefalosporinen.

Zoals reeds is besproken, is voor de werking van beta-lactams binding aan PBP nodig. Omdat bacteriën meerdere PBP-genen bezitten, zullen niet alle PBPs dezelfde affiniteit hebben voor het gebruikte antibioticum. Een wijziging in de expressie van de PBPs kan een aanpassing zijn aan de blootstelling aan een antibioticum, zodat de bacterie minder gevoelig is voor dat antibioticum. Verandering in het scala aan PBPs door opname van resistente PBP-genen door staphylococcen en enterococcen resulteert onder andere in methicillineresistente *Staphylococcus aureus* en *S. pseudointermedius* (MRSA, MRSP). Het voorkomen van deze vorm van resistentie wordt in toenemende mate waargenomen bij dierisolaten.

Bij gramnegatieve bacteriën kan resistentie tegen beta-lactams ook tot stand komen door een verminderde porinproductie, waarbij de porins door beta-lactams worden gebruikt om de buitenste lipidemembraan te passeren (zie figuur 2a). Verminderde opname kan bij gramnegatieven ook worden veroorzaakt door een verhoogde efflux over de buitenmembraan. Het is bekend dat de aansturing van deze zeer algemene

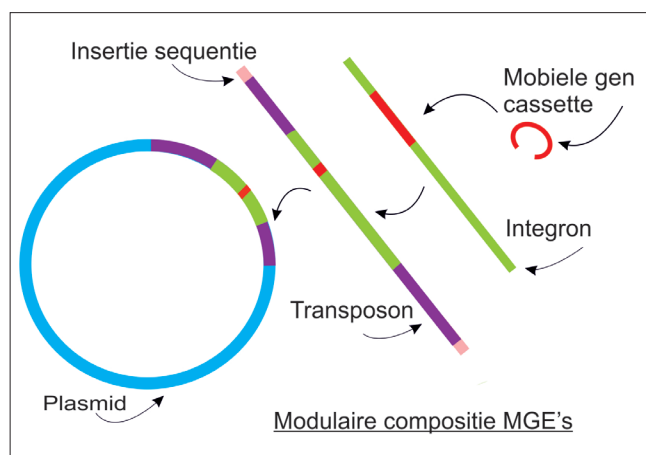
5 Methicilline Resistente *Staphylococcus Aureus*

6 Methicilline Resistente *Staphylococcus Pseudointermedius*

7 Vd: Schijnbaar volume van distributie

8 Bron: http://en.wikipedia.org/wiki/Beta-lactam_antibiotic

9 Bron: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Clavulanic_acid_structure.svg



Figuur 5. Schematische weergave van de modulaire opbouw van mobiele genetische elementen (MGE's).

MGE's zijn stukjes DNA die zich kunnen verplaatsen binnen het genoom, en tussen verschillende DNA-bronnen zoals genomisch DNA en DNA van plasmiden. Plasmiden zijn zelfstandige stukjes ringvormig DNA dat apart van genomisch DNA voorkomt. Plasmiden komen algemeen voor bij bacteriën, en worden ook uitgewisseld tussen bacteriën, echter niet alle bacteriën bevatten plasmiden of zijn even goed in staat deze op te nemen. Transposons zijn zelfstandig in staat om zich uit te 'knippen' uit DNA en zichzelf ergens anders tussen te 'plakken'.

Transposons komen voor in genomisch DNA, en in plasmide-DNA. Een integron is een systeem met genen coderend voor opname en disseminatie van stukjes genetisch materiaal; aanvankelijk is dit systeem vooral geassocieerd met het doorgeven van antibioticaresistentiegenen. Integronen kunnen voorkomen op plasmiden, transposons en genomisch DNA.

mechanismen die de bacterie beschermen tegen allerlei toxische stoffen die in het milieu van de bacterie kunnen voorkomen, bij *E. coli* gekoppeld voorkomt, zodat beide systemen tegelijkertijd in werking treden om de bacterie te beschermen. Deze mechanismen zorgen voor een aspecifieke breed spectrum, antimicrobieel werkingsmechanismeoverschrijdende resistentie, en beschermen de bacterie voor vele verschillende soorten antibiotica. Omdat deze mechanismen een *in vivo* aanpassing zijn in de genexpressie, is het niet mogelijk deze vorm van resistentie te meten bij *in vitro* antibioticagevoeligheidsbepalingen.

Een laatste, minder opvallende vorm van resistentie wordt gevormd door het ontbreken van actieve groei en deling door de bacteriën. Met name bij meer chronische infecties zal een deel van de bacteriën slechts traag of niet meer groeien, zonder dat dit hun vitaliteit aantast. Juist de beta-lactamantibiotica zullen -gezien hun werkingsmechanisme- weinig uitrichten tegen deze bacteriën, ondanks dat ze *in vitro* wel gevoelig zijn.

Deze twee laatste beschermingsmechanismen van bacteriën tegen antibiotica kunnen in er theorie voor zorgen dat bacteriën, ondanks dat ze *in vitro* MIC-waarden hebben die wijzen op gevoeligheid, *in vivo* in staat zijn een antibioticatherapie te overleven.

COMBINATIES VAN ANTIBIOTICA

Het is bekend dat het gelijktijdig gebruik van verschillende antibiotica om redenen van synergie, spectrumverbreding, beperking van resistentieontwikkeling, of vermindering van dosisgerelateerde toxiciteit wenselijk kan zijn bij antibioticatherapie.

Vanwege het synergetische effect worden beta-lactams toegepast in combinatie met aminoglycosiden, bijvoorbeeld in de combinaties penicilline-streptomycine of beta-lactam-gentamicine. Het synergetische effect is hierbij met name gebaseerd op de verbeterde bacteriële penetratie door aminoglycosiden door de toevoeging van beta-lactams. Het combineren van antibiotica kan ook nadelen hebben, zo kan een bacteriostatisch antibioticum het bactericide effect van het andere middel teniet doen, waar dit wel beoogd was. Voor de werking van een beta-lactamantibioticum is groei van de bacteriën essentieel

voor het tot stand komen van het bactericide, lytische effect. Het tegelijkertijd, (of kort daarvoor), toepassen van bacteriostatische antibiotica zet de werking van beta-lactamantibiotica feitelijk buiten spel.

SLOTOPMERKING

De beta-lactamantibiotica vormen samen een grote groep antibiotica, die veel worden gebruikt vanwege hun brede inzetbaarheid, hun selectiviteit en hun lage toxiciteit. Een goede kennis van hun specifieke eigenschappen kan bijdragen aan een gerichte inzet waar ze nuttig zijn, en aan het voorkomen van overbodig gebruik waar ze niet kunnen bijdragen aan de genezing van de patiënt.

Ten slotte nog een opmerking over de derde en vierde generatie cefalosporinen als derde keuze middel in de Nederlandse veterinaire formuleria. Omdat het noodzakelijk is dat zowel de humane als de veterinaire geneeskunde blijft beschikken over werkzame en effectieve antibiotica in kritieke situaties moet de selectie van bacteriën die minder gevoelig of zelfs resistent zijn tegen antibiotica in het algemeen en tegen derde keuze middelen in het bijzonder, te allen tijde worden voorkomen. Daarom moet men deze middelen alleen toepassen in situaties waar geen andere alternatieven voorhanden zijn.

Indien de inhoud van dit artikel tot vragen leidt, nodigen de auteurs een ieder uit deze vooral naar voren te brengen.

DANKWOORD

De auteurs willen graag Johanna Fink-Gremmels, Dik Mevius, Tjeerd Kimman en Hugo de Groot bedanken voor het kritisch lezen en de nuttige suggesties bij het tot stand komen van deze serie artikelen.

REFERENTIES

- MARAN, Monitoring of Antimicrobial Resistance And Antibiotic usage in Animals in The Netherlands in 2003, 2004, 2005. 2003 - 2005, CVI-Lelystad. www.cvi.wur.nl/Lelystad.
- Fidin, FidIn repertorium diergeneesmiddelen 2006. 10e ed. repertorium diergeneesmiddelen, 2006.



VOOR DE PRAKTIJK

3 Giguère S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD and Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Fourth ed. Blackwell scientific publications, ed. B. Publishing. 2006, Iowa: Blackwell.

4 Hornish, R.E., Kotarski, S.F., Cephalosporins in Veterinary Medicine - Ceftiofur use in food animals. 2002; 2: 717-731., Current topics in medicinal chemistry.

5 Prescott LM, H., J.P and Klein AK. Microbiology, sixth edition. Higher education. 2005, New York: Lange, M.J.

6 Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Moore PK. *Pharmacology*. fifth ed, ed. C. Livingstone. 2003: Elsevier science limited.