

Antibiotica; van werkingsmechanismen naar antibacteriële therapie

Deel II (van IV)

Jobke van Hout-van Dijk¹ en Marielle Melchior¹

INLEIDING

Het doel van deze serie artikelen is de dierenarts een praktisch overzicht te bieden van de diverse aspecten en achtergronden van antibiotica. We hebben geprobeerd zoveel mogelijk te verwijzen naar werkzame stoffen die in de veterinaire praktijk (diersoortoverschrijdend) worden toegepast. In het eerste deel zijn de beta-lactamantibiotica behandeld. In dit tweede deel komen de antibiotica aan bod die de eiwitsynthese van bacteriën remmen. In deel drie staan de DNA-interfererende antibiotica-groepen van de fluorochinolonen, sulfonamiden en diaminopyrimidinen centraal. Tot slot komen in het vierde, afsluitende deel de DNA-interfererende antibiotica-groepen nitroimidazolen en rifamycinen aan bod, én de groep polymyxine-antibiotica.

EIWITSYNTHESE REMMERS

Er zijn verschillende groepen antibiotica die door remming van de bacteriële eiwitsynthese leiden tot groeiremming of sterfte van de bacterie: lincosamiden, pleuromutilinen, macroliden, tetracyclinen, fenicolen en aminoglycosiden. Al deze antibiotica werken door te binden aan de ribosomen. Ze moeten dus éérst de bacterie binnendringen voordat ze werkzaam kunnen zijn.

Met uitzondering van de aminoglycosiden, die doorgaans een bactericide¹ effect uitoefenen op de bacteriën, zijn al deze groepen antibiotica in principe bacteriostatisch.²

LINCOSAMIDEN, PLEUROMUTILINEN, MACROLIDEN, TETRACYCLINEN, FENICOLEN

Indeling

De volgende werkzame stoffen zijn (per groep) veterinair relevant:

Lincosamiden: lincomycine, clindamycine, pirlimycine.

Pleuromutilinen: tiamuline, valnemuline.

Macroliden: erythromycine, tylosine, tylvalosin, spiramycine, tilmicosine, tulathromycine, gamithromycine.

¹ 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.

² 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@bmelchior.nl.

Reacties op dit artikel kunnen aan beide auteurs gericht worden.

Tetracyclinen: tetracycline, chloortetracycline, oxytetracycline, doxycycline.

Fenicolen: chlooramfenicol, florfenicol.

Het algemene werkingsmechanisme

Deze diverse groepen eiwitsyntheseremmers moeten eerst de bacterie binnendringen voordat ze hun werking kunnen uitoefenen. In de bacterie oefenen zij hun bacteriostatische effect uit door de eiwitsynthese op het bacteriële ribosoom te remmen en/of te verstoren. Hiertoe binden lincosamiden, pleuromutilinen, macroliden en fenicolen aan een onderdeel van het bacteriële ribosoom (de 50S-subunit) waardoor er geen aminozuren meer aan de groeiende peptide keten kunnen worden vastgeplakt (zie figuur 1). De bindingsplaats van deze vier groepen antibiotica op het ribosoom ligt erg dicht bij elkaar: de bindingsplaats van macroliden overlapt bijvoorbeeld de bindingsplaats van clindamycine en chlooramfenicol.

Ribosoom

Het bacteriële ribosoom bestaat uit twee subunits: de 30S- en 50S-subunits (het zoogdierribosoom bestaat uit een 40S- en een 60S-subunit). Een deel van de 50S-subunit (de 23S-component) van het bacteriële ribosoom werkt als een enzym: het peptidyltransferase, verantwoordelijk voor het vormen van verbindingen tussen peptiden (=kleine ketens van aminozuren) en het vrijzetten van peptiden tijdens de aanmaak van eiwitten.

Het bacteriostatische effect van tetracyclinen komt tot stand doordat ze binden aan de 30S-subunit van het ribosoom waardoor ze de binding van het tRNA aan het ribosoom verstoren (zie figuur 1). Daarmee wordt het aanleveren van nieuwe aminozuren verstoord zodat de nieuw te vormen peptideketen niet verder kan groeien.

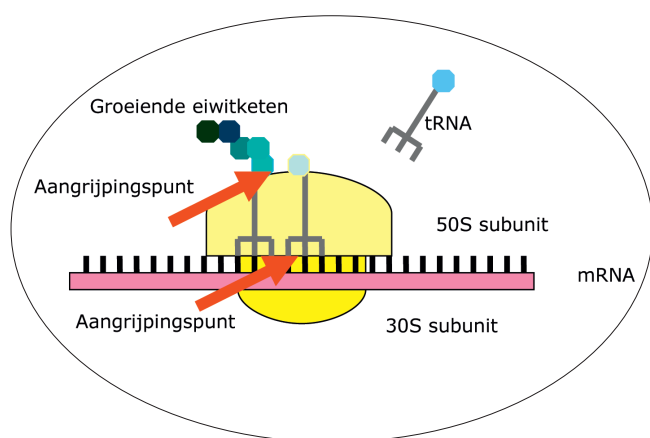
Werkingspectrum en antimicrobiële activiteit

Lincosamiden zijn smalspectrum³ antibiotica, gericht tegen grampositieve aerobe bacteriën, grampositieve en gramnegatieve anaeroben (zoals *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Brachyspira* spp.) en een enkele *Myco-*

¹ Bactericide = bacteriedodend.

² Bacteriostatisch = bacteriegroeiremmend.

³ Volgens de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (zie <http://www.knmvd.nl/over-knmvd/publicaties>).



Figuur 1. Werkingsmechanisme lincosamiden (L), pleuromutilinen (P), macroliden (M), tetracyclinen (T), fenicolen (F).

Het ribosoom bestaat uit twee onderdelen (eiwit units) die het mRNA omvatten. Het tRNA brengt de door het mRNA gevraagde aminozuren naar het ribosoom om deze aan elkaar te rijgen tot een eiwit(peptide) keten. Lincosamiden, pleuromutilinen, macroliden, tetracyclinen en fenicolen verstoren/blokkeren de groei van de eiwitketen.

plasma spp.. De meeste aerobe en facultatief anaerobe gramnegatieve bacteriën zijn intrinsiek resistent. Clindamycine is daarnaast werkzaam tegen protozoën zoals *Toxoplasma gondii* en *Plasmodium falciparum*. In het algemeen is clindamycine effectiever⁴ dan lincomycine en pirlimycine.

Pleuromutilinen zijn smalspectrum⁵ antibiotica en werken vooral tegen anaerobe bacteriën (zoals *Fusobacterium Necrophorum* en *Brachyspira hyodysenteriae*), *Mycoplasma* spp., grampositieve aerobe bacteriën (*Staphylococcus* spp, sommige streptokokken) en *Lawsonia intracellularis*. Slechts enkele gramnegatieve aeroben zijn gevoelig.

Macroliden zijn, afhankelijk van de werkzame stof, smal- tot breedspectrum⁴ antibiotica die werken tegen grampositieve en gramnegatieve aeroben en anaeroben en ook tegen bepaalde *Chlamydomphila* spp. en *Mycoplasma* spp.. Macroliden zijn minder effectief tegen anaeroben en *Mycoplasma* spp. dan pleuromutilinen. Tylosine, spiramycine en erythromycine hebben een vergelijkbaar spectrum.

Tetracyclinen zijn breedspectrum⁶ antibiotica, werkzaam tegen grampositieve en gramnegatieve aerobe en anaerobe bacteriën en micro-organismen zoals *Brucella*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* / *Neorickettsia*, *Chlamydomphila* en sommige soorten *Mycobacterium*. Verder zijn tetracyclinen werkzaam tegen diverse protozoën (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Trichomonas* spp. en *Toxoplasma gondii*). Doxycycline is meer actief tegen grampositieve bacteriën dan tetracycline, chloortetracycline en oxytetracycline.

⁴ Werkzaam bij lagere concentraties.

⁵ Volgens de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (zie <http://www.knmvd.nl/over-knmvd/publicaties>).

⁶ Volgens de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (zie <http://www.knmvd.nl/over-knmvd/publicaties>).

Fenicolen zijn breedspectrum⁷ antibiotica werkzaam tegen grampositieve en gramnegatieve aerobe en anaerobe bacteriën. Chlooramfenicol⁸ remt de groei van *Rickettsia* en *Chlamydomphila*. Florfenicol is iets effectiever (werking bij lagere concentratie) dan chlooramfenicol.

In tabel 1 is een korte samenvatting weergegeven van het werkingspectrum van de diverse groepen eiwitsyntheseremmers.

Macroliden en lincosamiden worden ook genoemd als antibiotica met mogelijke 'immunomodulatoire' werking. De beschikbare literatuur is hier echter niet eenduidig over.

Kinetiek

In tabel 1 is een overzicht van de diverse kinetische eigenschappen van de eiwitsyntheseremmers weergegeven. Hieronder volgen nog enkele klinisch relevante bijzonderheden van de diverse groepen.

Toedieningsroute

Intramusculaire injectie van de eiwitsyntheseremmers veroorzaakt weefselirritatie (en pijn).

De mogelijkheden voor orale toepassing van eiwitsyntheseremmers variëren per diersoort in verband met het risico op het ontstaan van (fatale) dysbacteriose, diarree en/of enterocolitis. Om deze reden is het oraal gebruik van eiwitsyntheseremmers bij herbivoren (koe, paard, cavia, konijn et cetera) gecontraïndiceerd. Overigens kan een fatale dysbacteriose bij het paard ook optreden na parenterale toediening van bijvoorbeeld lincosamiden.

Orale absorptie

Tetracyclinen zijn sterk chelerende stoffen: ze binden aan positief geladen metaalionen (calcium, magnesium, aluminium, ijzer). In drinkwater kan dit leiden tot onoplosbare complexen waardoor de absorptie vanuit het maagdakanaal sterk vermindert en de therapie kan falen. In het dier is binding aan actieve ossificatieplaatsen en ontwikkelende tanden (bruinverkleuring) mogelijk.

Men dient zich te realiseren dat doxycycline niet alleen veel beter uit het maagdakanaal wordt opgenomen dan oxytetracycline maar ook lipofiel is, waardoor effectievere weefselconcentraties worden bereikt.

Verdeling

Door de goede verdeling over de weefsels (groot V_d) bereiken de meeste eiwitsyntheseremmers doorgaans weefselconcentraties die vele malen hoger zijn dan de serumconcentraties. Omdat deze eiwitsyntheseremmers basisch zijn, treedt in relatief zure organen (prostaat, uier) het fenomeen van 'iontrapping' op: door de relatief lage pH in zure organen, ioniseert het basische antibioticum. Deze lading belemmert de membraanpassage

⁷ Smalspectrum volgens de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (zie <http://www.knmvd.nl/over-knmvd/publicaties>).

⁸ Gebruik van chlooramfenicol is niet toegestaan in voedsel producerende dieren binnen de E.U.

waardoor het antibioticum 'gevangen' blijft.

Tulathromycine onderscheidt zich van de andere macroliden doordat het in zéér hoge concentraties wordt aangetroffen in de long en bovendien een zeer lange halfwaardetijd heeft waardoor éénmalige toediening langdurig tot werkzame (long)spiegels leidt.

Tetracyclinen en de metabolieten van fenicolen die met de gal worden uitgescheiden, kunnen vervolgens in een enterohepatische kringloop terecht komen (de inactieve metabolieten van chlooramfenicol worden in de darm gesplitst tot actief

chlooramfenicol, wat opnieuw opgenomen wordt) waardoor de eliminatie vertraagt (en de werkingsduur, afhankelijk van de locatie van de infectie, langer kan worden).

Bijwerkingen

Bij varkens kan de toediening van sommige eiwitsyntheseremmers (onder andere lincosamiden, tylosine, florfenicol en tiamuline) leiden tot bijwerkingen in het perianale gebied (huidirritatie, zwelling, ontsteking, oedeem rectum mucosa en lichte anus/rectumuitstulping).

Tabel 1. Overzicht van het werkingspectrum en een aantal kinetische parameters van lincosamiden, pleuromutilinen, macroliden, tetracyclinen en fenicolen.

| | Lincosamiden | Pleuromutilinen | Macroliden | Tetracyclinen | Fenicolen |
|------------------------------------|--|--|---|--|---|
| Werkingspectrum (overzicht) | | | | | |
| Grampos¹ | X | X | X | X | X |
| Gramneg² | - | (enkele) | X | X | X |
| Anaeroben³ | X | X | X | X | X |
| Overig⁴ | <i>Mycoplasma spp. Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum</i> | <i>Mycoplasma spp.</i> | <i>Chlamydomphila spp. Mycoplasma spp.</i> | <i>Brucella, Coxiella, Ehrlichia, Anaplasma, Mycoplasma, rickettsia / neorickettsia, C Chlamydomphila, sommige Myco-bacterium. Diverse protozoën: Plasmodium falciparum, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Leishmania major, Trichomonas spp., Toxoplasma gondii</i> | <i>Rickettsia Chlamydomphila</i> |
| Kinetische parameters | | | | | |
| Orale absorptie | - Goed (bij niet-herbivoren) ▼ o.i.v. voer | - Matig tot goed ▼ o.i.v. voer (m.n. bij tiamuline) | Matig tot goed | - Slecht tot matig ▼ o.i.v. oplossen in (kunst)melk ▼ o.i.v. voer (of melk) in de maag (m.u.v. doxycycline) ▼ o.i.v. chelatie | Goed (monogastrische dieren en niet-herkauwende kalveren) |
| Zuur / base | Base | Base | Base | Amfoteer * | (verdeling pH onafhankelijk) |
| Lipofiel / hydrofiel | Lipofiel | Lipofiel | Lipofiel | Lipofiel | Lipofiel |
| V_d⁵ | Groot | Groot | Groot | Groot | Groot |
| IC⁶ | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Metabolisme | Ja (lever) | Ja (lever) | Ja (lever) | Nee | Ja (lever) |
| Excretie route | Vnl. gal (klein deel in actieve vorm in de urine) | Vnl. gal (klein deel in de urine) | Vnl. gal (zeer klein deel in actieve vorm in urine) | Glomerulaire filtratie (klein deel via de gal) m.u.v. doxycycline (via de faeces: via gal en rechtstreekse diffusie de darm in). | Gal en urine (inactieve en deels ook actieve vorm) |

1 Grampos = grampositieve aerobe bacteriën (X = werkzaam; - = niet werkzaam).

2 Gramneg = gramnegatieve aerobe bacteriën (X = werkzaam; - = niet werkzaam).

3 Anaeroben = grampositieve en gramnegatieve anaerobe bacteriën (X = werkzaam; - = niet werkzaam).

4 Overig = overige micro-organismen die onder het werkingspectrum vallen.

5 Vd = schijnbaar verdelingsvolume.

6 IC = intra cellulair

* Amfoteer = kan zowel met een base als met een zuur reageren.

Tilmicosine is cardiotoxisch en is daarmee niet alleen schadelijk voor dieren maar ook voor de mens. Chlooramfenicol kan humaan resulteren in een beenmergdepressie, en daarmee een dosis onafhankelijke aplastische anemie. Omdat florfenicol deze bijwerking niet vertoont, is dit middel, in tegenstelling tot chlooramfenicol, wél geregistreerd voor gebruik in voedselproducerende dieren.

Resistentie

Voor de diverse groepen van eiwitsyntheseremmers zijn globaal drie resistentiemechanismen⁹ beschreven.

1 Verandering van het aangrijpingspunt

Er verandert bijvoorbeeld een eiwitmolecuul in het ribosoom waardoor lincosamiden, pleuromutilinen, macroliden, chlooramfenicol en florfenicol hun aangrijpingspunt kwijt zijn. Een andere mogelijkheid is afscherming van het ribosoom waardoor tetracyclinen niet meer werkzaam kunnen zijn.

2 Verminderde intracellulaire concentratie

Voor lincosamiden, pleuromutilinen, macroliden, tetracyclinen, chlooramfenicol en florfenicol is een actief effluxmechanisme vanuit bacteriën beschreven. Hierdoor worden geen werkzame concentraties van het antibioticum meer bereikt in de bacterie.

3 Enzymatische inactivering

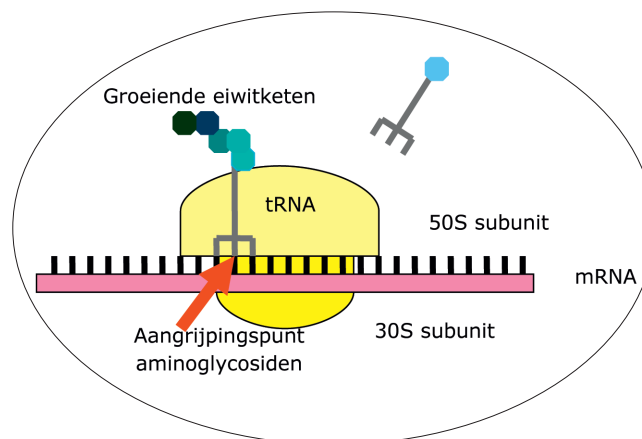
Ondermeer Enterobacteriaceae kunnen resistent worden tegen lincosamiden en macroliden door enzymatische inactivering van het antibioticum. Ook voor tetracyclinen en chlooramfenicol is resistentie op basis van enzymatische inactivering beschreven.

Combinatietherapie

In het algemeen dient men deze statisch werkzame antibiotica niet te combineren met beta-lactamantibiotica omdat het effect/de werkzaamheid van deze laatste groep antibiotica afhankelijk is van de aanwezigheid van groeiende bacteriën.

Omdat de bindingsplaatsen voor macroliden, lincosamiden en chlooramfenicol¹⁰ kunnen overlappen, wordt in principe geadviseerd deze stoffen niet te combineren vanwege dan optredende competitie om dezelfde bindingsplaats. Een andere, zeer belangrijke reden om voorzichtig te zijn met het combineren van eiwitsyntheseremmers zoals tiamuline, valnemuline, erythromycine, gamithromycine en fenicolen met elkaar of met andere farmaca (co-medicatie), is dat ze kunnen leiden tot remming van het cytochroom P450-systeem in de lever. Bij co-medicatie met geneesmiddelen die primair via dit systeem worden gemetaboliseerd (de genoemde eiwitsyntheseremmers maar bijvoorbeeld ook fluorochinolonen, ionoforen, omeprazol, ranitidine, midazolam) kan dus een relatieve overdosering ontstaan (met de nodige bijwerkingen).

¹⁰ Gebruik van chlooramfenicol is niet toegestaan in voedsel producerende dieren binnen de E.U.



Figuur 2. Werkingsmechanisme van aminoglycosiden.

Het ribosoom bestaat uit twee onderdelen (eiwiteenheden) die het mRNA omvatten. Het tRNA brengt de door het mRNA gevraagde aminozuren naar het ribosoom om deze aan elkaar te rijgen tot een eiwit(peptide)keten. Aminoglycosiden verstoren ondermeer de koppeling tussen tRNA en mRNA waardoor het aaneenrijgen van de aminozuren fout loopt.

Een praktijkvoorbeeld

Van oudsher berucht is de onbedoelde, gelijktijdige toepassing van pleuromutilinen, zoals tiamuline, met ionoforen. Ionoforen (monensin, salinomycine, narasine, lasalocide) worden bij pluimvee gebruikt in het kader van coccidiose. Tiamuline remt het cytochroom P450-systeem in de lever, waardoor zowel pleuromutilinen als ionoforen in mindere mate geïnactiveerd worden. Gelijktijdige toediening zal dus leiden tot een relatieve overdosering, waarbij (gezien de beperkte veiligheidsmarge) vooral ongewenste bijwerkingen (met soms dodelijke afloop!) van de ionoforen verwacht mogen worden.

De absorptie van tetracyclinen wordt verminderd bij gelijktijdig toedienen van ijzerhoudende preparaten.

AMINOGLYCOSIDEN

De belangrijkste vertegenwoordigers van de aminoglycosiden in het veterinaire veld zijn: kanamycine, apramycine, neomycine, gentamicine, dihydrostreptomycine, spectinomycine en paromomycine.

Het algemene werkingsmechanisme

Aminoglycosiden moeten – om werkzaam te kunnen zijn – in de bacterie worden opgenomen. Deze opname heeft grotendeels plaats via een zuurstofafhankelijk transport over de celwand van de bacterie. Dit betekent dat aminoglycosiden niet werken tegen (facultatief) anaerobe bacteriën en niet effectief zijn onder anaerobe omstandigheden. Eenmaal binnen in de bacterie binden aminoglycosiden aan een onderdeel van het bacteriële ribosoom (de 30S-subunit) en verstoren onder meer het controlesysteem dat van belang is voor het correct aflezen van

de genetische code (zie figuur 2): hierdoor worden afwijkende eiwitten gemaakt. Deze afwijkende eiwitten worden vervolgens in de celwand van de bacterie ingebouwd, wat leidt tot celwand lekkage waardoor de bacterie sterft (bactericide).

Door het inbouwen van afwijkende eiwitten ontstaat een zogenaamd post antibiotisch effect (PAE): óók wanneer de concentratie van het antibioticum tot onder de werkzame concentratie gedaald is, komt de hergroei van de bacteriën zeer traag (na meerdere uren en dus niet direct) weer op gang. De overlevende, beschadigde bacteriën zijn extra gevoelig voor de afweer van de gastheer.

Omstandigheden zoals pus (bindt de aminoglycosiden) en lage pH-waarden (als gevolg van bijvoorbeeld weefselschade) leiden tot verminderde werkzaamheid van aminoglycosiden.

Werkingspectrum en antimicrobiële activiteit

Aminoglycosiden zijn smalspectrum¹¹ antibiotica en zijn vooral werkzaam tegen aerobe, gramnegatieve bacteriën, enterokokken en staphylokokken. Dihydrostreptomycine is veterinair bekend vanwege de (zeer) goede werkzaamheid tegen *Leptospira* spp. Paromomycine is verwant aan neomycine en wordt onder strikte voorwaarden 'off label' gebruikt voor de behandeling van neonatale cryptosporidiose bij geitenlammeren en histomoniasis bij kalkoenen.

Kinetiek

Aminoglycosiden worden in het algemeen slecht uit het maagdakanaal opgenomen. Orale toepassing van aminoglycosiden ter behandeling van infecties buiten het maagdakanaal is dan ook niet zinvol. Bijvoorbeeld bij neonaten of in geval van een enteritis, kan de absorptie vanuit het maagdakanaal toenemen.

Na parenterale toediening worden werkzame concentraties aangetroffen in de pericardiale, synoviale, pleurale, perilymfatische en peritoneale vloeistof.

Aminoglycosiden zijn grote, (bij fysiologische pH positief) geladen, polaire moleculen. Hierdoor is de vetoplosbaarheid van aminoglycosiden slecht en worden membranen slechts moeizaam gepasseerd. Aminoglycosiden komen dus niet goed in de cel terecht en hebben een klein V_d ¹².

Aminoglycosiden worden volledig renaal geëlimineerd (glomerulaire filtratie) en komen in werkzame (onveranderde) vorm terecht in de urine. Na filtratie kunnen aminoglycosiden in de proximale niertubulus cellen worden opgenomen. Bij een korte piekconcentratie is dit niet schadelijk: de niertubuluscellen hebben (bij een doseringsinterval van éénmaal daags, zie hierna) voldoende tijd om het opgenomen aminoglycoside weer kwijt te raken. Als de niertubuluscellen echter langduriger (bijvoorbeeld de hele dag) worden blootgesteld aan therapeutische aminoglycosideconcentraties, ontstaat het risico dat ze het aminoglycoside niet meer kwijtraken en dan sterven ze af. Dit

mechanisme verklaart niet alleen de nefrotoxiciteit van aminoglycosiden maar ook de (zéér) lange wachttijd van deze antibiotica. Het inzicht in dit nefrotoxische mechanisme heeft geleid tot het advies aminoglycosiden slechts éénmaal per 24 uur toe te dienen (in plaats van tweemaal daags). Predisponerende omstandigheden voor het optreden van nefrotoxiciteit zijn onder meer een lange behandelduur, meerdere toedieningen per dag en bestaande nierproblemen. Naast het nefrotoxische effect, kan een vergelijkbare celbeschadiging optreden in het gehoororgaan (ototoxiciteit) met als gevolg doofheid en evenwichtsstoornissen. Gezien de slechte opname van aminoglycosiden uit het maagdakanaal, heeft orale toediening alleen lokaal, in de darm, effect. Hierdoor is het risico op systemische bijwerkingen, zoals nefro- en ototoxiciteit, bij orale toediening klein.

Niet iedere diersoort is even (on)gevoelig voor de genoemde bijwerkingen: katten zijn bijvoorbeeld extreem gevoelig voor streptomycine en normale doseringen kunnen al leiden tot misselijkheid, braken, speekselen en ataxie. Indien een patiënt niet goed reageert op de behandeling, dient men zich dus vóór het aanpassen van een dosering, altijd af te vragen of het antibioticum niet werkt óf dat het wel werkt maar dat de patiënt ziek wordt van de behandeling.

Resistentie

Resistentie kan tot stand komen door via plasmiden overdraagbare aminoglycosidemodificerende enzymen die het antibioticum acetyleren, zodat ze niet meer kunnen binden aan het ribosoom. Er zijn van deze enzymen veel varianten beschreven, die vaak een specifieke affiniteit hebben tegen bepaalde aminoglycosiden. Resistentie kan ook tot stand komen door middel van een mutatie of enzymatische verandering van de ribosomale bindingsplaats. Bij het gebruik van dihydrostreptomycine vormen chromosomale mutaties bijvoorbeeld een belangrijk resistentiemechanisme: door één mutatie kan al na een paar dagen behandelen een hoge mate van resistentie ontstaan.

Kruisresistentie tussen de verschillende aminoglycosiden komt veel voor maar het is op voorhand niet te voorspellen of kruisresistentie volledig is of niet. Als er resistentie optreedt tegen het aminoglycoside dat voor de behandeling is gekozen, kan uit een antibiogram het volgende blijken:

- De desbetreffende bacterie is nog wél gevoelig voor een ander aminoglycoside (onvolledige kruisresistentie);
- De desbetreffende bacterie is voor géén van de aminoglycosiden meer gevoelig (volledige kruisresistentie; voor behandeling dient men een antibioticum uit een andere groep te kiezen).

Combinatietherapie

Combinaties van aminoglycosiden met beta-lactamantibiotica kunnen zinvol zijn: beta-lactams maken de celwand beter permeabel waardoor aminoglycosiden gemakkelijker de bacterie kunnen binnenkomen en werkzaam kunnen zijn. Het praktische gevolg is dat aminoglycosiden in combinatie met beta-lactams een synergistisch effect hebben tegen streptokokken, enterokokken, *Pseudomonas* en andere gramnegatieven.

¹¹ Smalspectrum volgens de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (zie <http://www.knmvd.nl/over-knmvd/publicaties>).

¹² Schijnbaar Verdelingsvolume.

**Het combineren van antibiotica kan leiden tot diverse effecten:**

– antagonistisch ($1 + 1 = < 2$);

– additief ($1 + 1 = 2$);

synergistisch ($1 + 1 = > 2$).

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

- 1 Barclay ML, Begg EJ and Chambers ST. Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (9): 1951-1957.
- 2 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.

- 3 Griffiths JK, Balakrishnan R, Widmer G and Tzipori S. Paromomycin and Geneticin inhibit intracellular *Cryptosporidium parvum* without trafficking through the host cell cytoplasm: implications for drug delivery. *Inf and Imm* 1998; 66 (8): 3874-3883.
- 4 Hocquet D, Vogne C, El Garch F, Vejux A, Gotoh N, Lee, A, Lomovskaya O and Plésiat P. MexXY-OprM efflux pump is necessary for adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (4): 1371-1375.
- 5 Jana S and Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006; 70: 140-150.
- 6 Poole, K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (2): 479-487.
- 7 Schwarz S and Chaslus-Dancla E. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet Res* 2001; 32 (3-4): 201-225.
- 8 Zweers-Zeilmaker WM, van Miert AS, Horbach GJ and Witkamp RF. In vitro complex formation and inhibition of hepatic cytochrome P450 activity by different macrolides and tiamulin in goats and cattle. *Res Vet Scie* 1999; 66 (1): 51-55.