

DE INVLOED VAN GLUCOCORTICOÏDEN OP DE BIJNIERFUNCTIE VAN DE HOND

VRAAG

“Om de ziekte van Cushing bij de hond op te sporen, bestaan verschillende testen. Na minstens hoeveel tijd kan men eventueel de ACTH-stimulatietest (met synacthen) doen nadat men de LDDST-test reeds heeft uitgevoerd. Of omgekeerd: na hoeveel tijd kan men bijvoorbeeld de CC-test in de urine doen (na een periode zonder stress)?”

ANTWOORD

De toediening van exogene glucocorticoïden geeft inderdaad aanleiding tot suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. Afhankelijk van de mate van suppressie oefent dit bijgevolg vaak een significante invloed uit op verdere hormonale testen, zoals de ACTH-stimulatietest of de urinaire cortisol/creatinine-verhouding. De mate en tijdsduur van suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras na de toediening van exogene glucocorticoïden hangt af van meerdere factoren. Hoe groter de anti-inflammatoire kracht van het gebruikte synthetische glucocorticoïd, hoe sterker de suppressie zal zijn. De chemische vorm van het gebruikte preparaat speelt ook een rol (gebruik van langwerkende tegenover kortwerkende producten). Ook de dosis en de duur van toediening van het glucocorticoïd beïnvloeden sterk de mate en de tijdsduur van de suppressie. De toedieningswijze (oraal, parenteraal, topicaal) oefent eveneens een invloed uit. Topicaal aangebrachte producten kunnen ook een significante onderdrukking van de bijnieras veroorzaken. De tijd noodzakelijk voor een volledige normalisatie van de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras is dus afhankelijk van het type preparaat, de dosis, toedieningsduur en wijze, maar ook van een individuele gevoeligheid die niet voorspeld kan worden. Bij het gebruik van preparaten met een langdurige werking kan de respons van de bijnieren gedurende weken tot maanden onderdrukt worden, terwijl dit bij een korte toedieningsduur van kort werkzame preparaten minder lang zal zijn (Behrend et al., 2013; Reusch, 2015).

In veel gevallen is het in de praktijk dus moeilijk om bij een specifieke dosis en tijdsduur van een bepaald glucocorticoïd exact te weten hoelang de respons van de bijnieren onderdrukt zal zijn. Een aantal bronnen geven echter wel enkele praktisch bruikbare richtlijnen voor een aantal situaties.

Bij een ‘lagedosis-dexamethason-suppressie-test’ (LDDST) wordt éénmalig 0,01 mg/kg dexamethason natriumfosfaat intraveneus toegediend. De intraveneuze toediening van 0,01 mg/kg dexamethason natriumfosfaat zorgde in een studie voor een snelle onderdrukking van plasmacortisolconcentraties vanaf 2 uur tot minstens 16 uur na toediening (Kemppainen en Sartin, 1984). Vierentwintig uur na toediening was het plasmacortisolgehalte bij alle honden terug genor-

maliseerd. Op basis van deze en andere studies bestaat momenteel de richtlijn om na het uitvoeren van een LDDST minstens 48 uur te wachten vooraleer een ACTH-stimulatietest uit te voeren. Omgekeerd kan een LDDST uitgevoerd worden één dag na een ACTH-stimulatietest (Kemppainen en Behrend, 2009). In een andere studie werd ook een onderdrukking van de urinaire c/c ratio’s gezien na perorale toediening van 0,01 mg/kg dexamethason natriumfosfaat (Vaessen et al., 2004). Acht uur na de toediening werden de laagste urinaire c/c ratio’s gezien.

Naast het onderdrukkende effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, kunnen exogene glucocorticoïden ook nog op een andere manier interfereren met hormonale testen voor de bijnierfunctie. Sommige glucocorticoïden, zoals prednisolone, kunnen namelijk een kruisreactie veroorzaken in de labotest voor cortisolbepaling en dusdanig als cortisol gedetecteerd worden. Daarom wordt geadviseerd om zeker een 24-uur-interval te houden tussen de laatste toediening van het glucocorticoïd en een cortisolbepaling, zodat de medicatie eerst uitgescheiden kan worden (Behrend et al., 2013).

Situaties van stress, zoals een bezoek bij de dierenarts, kunnen zoals vermeld een grote invloed uitoefenen op de urinaire c/c ratio’s. Een praktische richtlijn hiervoor is om een urinestaal vóór het onderzoek thuis en ten vroegste twee dagen na een bezoek aan de dierenarts te laten nemen door de eigenaar zelf (Behrend et al., 2013).

REFERENTIES

- Behrend E.N., Kooistra H.S., Nelson R., Reusch C.E., Scott-Moncrieff J.C. (2013). Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1292-1304.
- Kemppainen R.J., Behrend E.N. (2009). Interpretation of endocrine diagnostic test results for adrenal and thyroid disease. In: Bonagura J.D., Twedt D.C. (eds.). *Kirk’s Current Veterinary Therapy XIV*. Saunders, Missouri, 170-174.
- Kemppainen R.J., Sartin J.L. (1984). Effects of single intravenous doses of dexamethasone on baseline plasma cortisol concentrations and responses to synthetic ACTH in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 45, 742-746.
- Reusch C.E. (2015). Glucocorticoid therapy. In: Feldman E.C., Nelson R.W., Reusch C.E., Scott-Moncrieff J.C., Behrend E.N. (eds.). *Canine and Feline Endocrinology*. Fourth edition, Saunders, Missouri, 555-577.
- Vaessen M.M., Kooistra H.S., Mol J.A., Rijnberk A. (2004). Urinary corticoid:creatinine ratios in healthy pet dogs after oral low-dose dexamethasone suppression tests. *Veterinary Record* 155, 518-521.

Dr. P. Defauw en Prof. dr. S. Daminet
Vakgroep Kleine Huisdieren,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

“HEMORRHAGIC BOWEL SYNDROME” BIJ KOEIEN

VRAAG

“In de praktijk komen we af en toe koeien tegen die we verdenken of waarbij we de diagnose van “hemorrhagisch bowel syndroom” (HBS) veronderstellen. Wat kun je het beste met deze dieren doen? Symptomatisch behandelen? Opereren? Doormasseren of resectie van stuk darm? Wat is de prognose? En wat kun je doen als nabehandeling bij zulke dieren?”

ANTWOORD

“Hemorrhagisch bowel disease” (HBS) is een opkomende ziekte die voornamelijk gezien wordt bij hoogproductief melkvee en waarvan de exacte oorzaak nog niet volledig opgeklaard is (Abutarbush et al., 2004). De ziekte gaat gepaard met hemorrhagische enteritis, voornamelijk van het proximale deel van de dunne darm, waarbij vaak bloedklonters aanwezig zijn in het lumen (Abutarbush et al., 2004). De belangrijkste symptomen zijn depressie, weinig mestpassage, bloederige mest of melena, een opgezet abdomen, koliek-symptomen, anorexie, dehydratie, shock en uiteindelijk vaak sterfte na enkele dagen. De ziekte verloopt in sommige gevallen zeer acuut, waarbij plotse sterfte kan optreden zonder voorafgaande symptomen (Abutarbush en Radostitis, 2005; Ceci et al., 2006).

Het dieet blijkt een belangrijke predisponerende factor te zijn in de ontwikkeling van HBS (Berghaus et al., 2005). “Total mixed ration-” (TMR) diëten hoog in energie en eiwit met weinig structuur hebben een predisponerend effect (Godden et al., 2001; Berghaus et al., 2005). De belangrijkste hypothese over de pathogenese van de ziekte is overvoeding met eiwit, met een bacteriële overgroei van *Clostridium perfringens* en toxineproductie tot gevolg, celschade en de productie van ontstekingsmediatoren, waardoor een lokale ontstekingsreactie in gang wordt gezet. Vervolgens komt het dier terecht in een vicieuze cirkel, waarbij de ontstekingsreactie de darmbarrière aantast, waardoor dan weer plasma-eiwitten en groeifactoren beschikbaar komen in het darmlumen voor bacteriële overgroei, en kiemen en toxinen gemakkelijker in het weefsel diffunderen. Dit kan uiteindelijk leiden tot toxemie en sterfte (Elhanafy et al., 2013).

Gezien de gebrekkige kennis van de pathogenese van de uitlokkende pathogenen is een bevestiging van de diagnose moeilijk en vaak gebaseerd op de klinische bevindingen, echografie, autopsie en uitsluiting van andere oorzaken van hemorrhagische enteritis, zoals salmonellose, boviene virale diarree (BVD) en coccidiose. Een diepgaander overzicht van het voorkomen, de symptomen en de pathogenese van deze aandoening werd reeds beschreven in dit tijdschrift in

2016, jaargang 85, in het artikel “Gastro-intestinale *Clostridium perfringens*-infecties: een blijvend gevaar in de Belgische rundveehouderij.”

Prognose

De behandeling van HBS gebeurt vaak chirurgisch door resectie van het aangetaste darmsegment of door het doormasseren van de bloedklonters. Alternatief kan conservatief behandeld worden met antibiotica en prokinetica. Er zijn geen wetenschappelijke studies beschikbaar die de verschillende behandelingsprotocollen met elkaar vergelijken, maar wel wordt beschreven dat onafhankelijk van het gekozen protocol de mortaliteit schommelt tussen de 85-100% (Kirkpatrick et al., 2001). Aangezien de kosten zowel voor een chirurgische behandeling als voor een conservatieve behandeling snel kunnen oplopen, is behandeling dan ook in veel gevallen economisch niet verantwoord.

Chirurgische behandeling

Bij een volledige resectie van het aangetaste darmsegment verwijdert men de aanwezige kiemen en toxinen ter hoogte van de mucosa. Dit is dan ook suggestief voor een betere overlevingskans dan het enkel doormasseren of verwijderen van de bloedklonters. Echter, de mogelijkheid tot volledige resectie kan slechts pas intraoperatief beoordeeld worden. Dit is vooral afhankelijk van de plaats en omvang van het aangetaste darmsegment. Bij veel dieren is immers ook het duodenum betrokken in het proces, waardoor resectie onmogelijk wordt. Ook wanneer de anastomose niet gemaakt kan worden in de gezonde darmen, kan beter afgezien worden van resectie, omdat dan het risico op lekkage en buikvliesontsteking zeer groot is. Bovendien moet ermee rekening gehouden worden dat zelfs bij een volledige resectie van het macroscopisch aangetaste darmsegment nog microscopische letsels of hoge concentraties kiemen en toxinen aanwezig zijn in de segmenten proximaal en distaal van het aangetaste deel. Dit houdt de vicieuze cirkel in stand en kan leiden tot een herhal. Daarnaast is een resectie een technisch moeilijke, arbeidsintensieve en invasieve techniek die vaak gepaard gaat met complicaties zoals peritonitis en wondinfecties.

Daarnaast kan er overwogen worden om in de aangetaste darmsegmenten de bloedklonters door te masseren of te verwijderen via enterotomie om opnieuw passage mogelijk te maken. Er zijn in de literatuur reeds gevallen beschreven die hierna volledig herstelden (Kirkpatrick et al., 2001). Deze techniek is eenvoudiger, sneller en minder invasief voor het dier, maar heeft als belangrijkste nadeel dat de kiemen en toxinen aanwezig blijven in het darmlumen. Bij dieren

waarbij de darmwand reeds sterk aangetast is (tekenen van necrose, zeer broze darmwanden, beginnende tekenen van peritonitis), is het doormasseren van de bloedklonters onvoldoende en zal vaak de keuze moeten gemaakt worden van resectie of euthanasie.

Medicamenteuze behandeling

Een medicamenteuze behandeling kan ingezet worden als conservatieve behandeling of als nabehandeling na een chirurgische behandeling. Bij afwezigheid van tekenen van mechanische ileus en als mestpassage nog mogelijk is, kan het instellen van een conservatieve therapie aangewezen zijn. Gezien de aandoening vooral gezien wordt bij lacterende dieren, is het gebruik van medicatie zeer beperkt. Gezien het vermoeden dat de aandoening wordt veroorzaakt door *C. perfringens*, is penicilline het meest aangewezen antibioticum. Vaak worden zeer hoge dosissen gebruikt, gaande van 50 000 tot zelfs 100 000 IU/kg LG. Vaak wordt daarom gekozen voor kristallijne penicillinen, met meerdere intraveneuze toedieningen per dag, zodat steeds een hoge bloedspiegel wordt behouden. Gezien de aantasting van de darmbarrière wordt deze therapie met penicilline het beste verbreed tot een breedspectrumtherapie door de combinatie met een aminoglycoside (bijvoorbeeld neomycine).

Bijkomend wordt het beste een niet-steroidale ontstekingsremmer gegeven. Dit is belangrijk als pijnbestrijding (pijn heeft immers een negatieve weerslag op de darmmotiliteit) en om de ontsteking in de darmmucosa onder controle te houden.

Er zijn geen prokinetica geregistreerd voor gebruik bij het rund. Erytromycine is wel geregistreerd als antibioticum voor gebruik bij ademhalingsinfecties bij kalveren. Van dit product is bekend dat aan een dosis van 0,1 mg/kg, IV, of 1 mg/kg, IM de gastro-intestinale motiliteit gestimuleerd wordt (Constable et al., 2012). Het gebruik van dit product is echter verboden bij lacterende dieren. Het kan dus niet ingezet worden als therapie bij HBS.

Preventie

Ondanks een vaak intensieve en kostelijke behandeling blijft de prognose voor aangetaste dieren zeer slecht. De aanpak van de ziekte dient dus volledig op preventie gericht te zijn door goed uitgebalancerde diëten met voldoende structuur aanbod en geen overmaat aan eiwit. Vaccinatie tegen *C. perfringens* met commercieel beschikbare vaccins of met autologe

toxoid vaccins was niet in staat om op enkele aangetaste bedrijven de incidentie van HBS te verminderen (Elhafany et al., 2013). Momenteel wordt er geëxperimenteerd met het supplementeren van mannanpolysacchariden, waarvan gedacht wordt dat deze de prevalentie van HBS kunnen verlagen. De resultaten van deze studie zijn echter nog niet bekend.

Het is duidelijk dat het onderzoek naar HBS nog in zijn kinderschoenen staat. De kennis die in de toekomst zal verworven worden, zal hopelijk leiden tot meer gefundeerde behandelingsprotocollen.

REFERENTIES

- Abutarbush SM, Carmalt JL, Wilson DG, O'Connor BP, Clark EG, Naylor JM. (2004). Jejunal hemorrhage syndrome in 2 canadian beef cows. *Canadian Veterinary Journal* 45, 48-50
- Abutarbush SM, Radostits OM. (2005). Jejunal hemorrhage syndrome in dairy and beef cattle: 11 cases (2011-2003). *Canadian Veterinary Journal* 46, 711-715
- Berghaus RD, McCluskey BJ, Callan RJ. (2005). Risk factors associated with hemorrhagic bowel syndrome in dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226, 1700-1706
- Ceci L, Paradies P, Sasanelli M, De Caprariis D, Guarda F, Capucchio MT, Carelli G. (1998). Hemorrhagic bowel syndrome in dairy cattle: possible role of clostridium perfringens type a in the disease complex. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 53, 518-523
- Constable PD, Nouri M, Sen I, Baird AN, Wittek T. (2012). Evidence-based use of prokinetic drugs for abomasal disorders in cattle. *Veterinary Clinic of North America Food Animal Practice* 28(1), 51-70
- Elhanafy MM, French DD, Braun U. (2013). Understanding jejunal hemorrhage syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 243, 352-358
- Godden S., Frank R, Ames T. (2001). Survey of Minnesota dairy veterinarians on the occurrence of and potential risk factors for hemorrhage Syndrome in adult dairy cows. *The Bovine Practitioner* 35, 97-103
- Kirkpatrick MA, Timms LL, Kersting KW, Kinyon JM. (2001). Jejunal Hemorrhage Syndrome of dairy cattle. *Bovine Practitioner* 35, 104-116

Dr. B. Valgaeren
Hogent, Faculteit Natuur en Techniek,
Vakgroep Natuur- en Voedingswetenschappen
Campus Melle, Brusselsesteenweg 161,
B-9090 Melle