

HEMATOGENE INFECTIEUZE FYSITIS BIJ EEN VEULEN

VRAAG

“Ik heb een veulen van veertien dagen oud met een infectie ter hoogte van de distale groeiplaat van de metacarpus. Het veulen is zeer erg mank en na drie dagen behandeling met cefalosporinen en pijnstillers is er nog geen verbetering. Wat kan ik hier nog meer aan doen? Zou uitcurettieren van die groeiplaat zin hebben?”

ANTWOORD

Er zijn verschillende belangrijke punten in het onderzoek en de behandeling van een veulen met hematogene infectieuze fysitis. Vooreerst is het van belang het gehalte aan antistoffen te controleren en indien nodig te corrigeren door de toediening van hyperimmun plasma. Een tweede punt is het opsporen en behandelen van een eventuele primaire infectiehaard (navelinfectie, gastro-intestinale of respiratoire infectie), van waaruit de kiemen zich via de bloedbaan kunnen verspreiden (Koch en Witte 2012). Ten derde is vaak het nabijgelegen gewricht betrokken. Om dit te onderzoeken dient lege artis staalname van synoviaal vocht te gebeuren, gevolgd door een macroscopische evaluatie en een laboratoriumanalyse (gehalte witte bloedcellen, percentage neutrofielen, eiwitgehalte) (Pille et al. 2004). Om de betrokken kiem(en) te identificeren en het antibiogram te bepalen wordt het staal gewrichtsvocht idealiter overgebracht in een bloedcultuurmedium (Dumoulin et al. 2010). In het geval van synoviale infectie is een vroegtijdige en grondige spoeling van het gewricht aangewezen. Dit kan gebeuren door middel van meerdere naalden of artroscoopisch. Artroscoopische spoeling laat een directe visualisatie toe van letsels die vanuit de groeiplaat in het gewricht doordringen en biedt aldus een unieke kans op een effectieve debridement.

Indien er geen gewricht betrokken is, volstaat in bepaalde gevallen een behandeling met een breed spectrumantibioticum (Koch en Witte 2012). Vaak worden cefalosporinen gebruikt (bijvoorbeeld cefquinome 1 mg/kg bid) eventueel in combinatie met een aminoglycoside (gentamycine 6,6 mg/kg sid of amikacine 6,6 tot 15 mg/kg sid). Sommigen raden tetracyclinen, zoals doxycycline (10 mg/kg bid oraal), aan omwille van een goede botpenetratie en het antimicrobieel spectrum (Neil et al. 2010; Lawrence en Fraser 2012).

Een grondige klinische en zelfs radiografische her-evaluatie dringt zich op indien na een vijftal dagen geen positieve evolutie wordt waargenomen. Mogelijk is er tot dusver (1) een niet-onderkende betrokkenheid van het gewricht, (2) is de oorzakelijke kiem niet gevoelig voor het toegediende antibioticum, of (3) is er uitgebreide necrose ter hoogte van de groeiplaat aanwezig. In uitzonderlijke gevallen is er gevaar voor een pathologische fractuur ter hoogte van de groeiplaat en is im-

obilisatie in gipsverband aangewezen. Bij veulens wordt de immobilisatieperiode het beste kort gehouden wegens het risico op drukwonden en voornamelijk wegens de kans op elongatie van de buigpezen.

In geval van uitgebreide necrose ter hoogte van de groeiplaat wordt het beste een chirurgische behandeling onder algemene anesthesie uitgevoerd. Na het nemen van een naaldaspiraats ter hoogte van de groeiplaat wordt een debridement van de infectiehaard uitgevoerd; indien geïndiceerd in combinatie met een spoeling van het naburige gewricht. Tenslotte dient men lokaal antibioticum toe door middel van rechtstreekse injectie, regionale intraveneuze perfusie of zelfs via intraosseuze weg. Hiervoor wordt vaak amikacine gebruikt, tenzij het antibiogram een ander product aanduidt. Aangezien aminoglycosiden een dosisafhankelijk werkingsmechanisme vertonen, biedt lokale toediening de beste kans op effectieve kiemdoding.

REFERENTIES

- Dumoulin M., Pille F., Van den Abeele A., Boyen F., Bous-sauw B., Oosterlinck M., Pasmans F., Gasthuys F., Martens A. (2010). Use of blood culture medium enrichment for synovial fluid culture in horses: a comparison of different culture methods. *Equine Veterinary Journal* 42, 541-546.
- Koch S., Witte S. (2012). Septic osteitis and osteomyelitis in foals – are antimicrobials alone enough? *Equine Veterinary Education*. doi: 10.1111/j.2043-3292.2012.00409.x
- Lawrence C.P., Fraser B.S.L. (2012). Septic osteitis of the axial border of the proximal sesamoid bones in two foals. *Equine Veterinary Education*. doi: 10.1111/j.2042-3292.2012.00387.x
- Neil K.M., Axon J.E., Begg A.P., Todhunter P.G., Adams P.L., Fine A.E., Caron J.P., Adkins A.R. (2010). Retrospective study of 108 foals with septic osteomyelitis. *Australian Veterinary Journal* 88, 4-12.
- Pille F., Martens A., Gasthuys F., Desmet P., Vlamincx L., Vandenberghe F., Dumoulin M. (2004). Synoviale infecties bij het paard. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 73, 140-153.

Dr. M. Oosterlinck en Prof. dr. F. Pille
Vakgroep Heelkunde en Anesthesie
van de Huisdieren,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

INVLOED VAN LEEFTIJD OP DE SPERMAKVALITEIT VAN DE REU

VRAAG

Bestaat er bij de hond een invloed van de leeftijd op de spermakwaliteit? Op welke leeftijd wordt een reu het beste gebruikt voor een natuurlijke dekking of kunstmatige inseminatie?

ANTWOORD

Bij de reu is de invloed van de leeftijd op het bevruchtend vermogen van sperma beschreven. Dit kan resulteren in een lager drachtigheidspercentage en kleinere nesten na dekking of inseminatie door reuen van zeven jaar of ouder.

De invloed van de leeftijd van de reu op de spermakwaliteit werd enkele jaren geleden in een studie op de vakgroep Voorplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde van de Faculteit Diergeneeskunde (UGent) onderzocht (Rijsselaere et al., 2004). In die studie werd de spermarijke fractie van het ejaculaat verzameld bij 153 honden (51 rassen) die in de kliniek werden aangeboden voor spermaonderzoek, invriezen of kunstmatige inseminatie. Uit dit onderzoek bleek dat de spermakwaliteit drastisch vermindert bij reuen die ouder zijn dan acht jaar. Voornamelijk het totaal aantal spermacellen per ejaculaat en het percentage spermacellen met een normale morfologie blijken verminderd bij oudere honden. Deze mindere spermakwaliteit kan een gedeeltelijke verklaring geven voor het lagere drachtigheidspercentage bij oudere honden. Bovendien blijkt uit de studie dat er een tendens is naar een lager totaal aantal spermacellen per ejaculaat bij reuen die jonger zijn dan twee jaar. Dit kan erop wijzen dat de spermaproductie nog niet volledig ontwikkeld is bij dergelijke jonge reuen. Uit een meer recente studie blijkt dat er geen invloed bestaat van de leeftijd op de verschillende beweeglijkheidsparameters van het sperma na analyse met een computergeassisteerd sperma-analysesysteem (Rijsselaere et al., 2007).

Samengevat kan gesteld worden dat reuen het beste gebruikt worden voor een natuurlijke dekking of kunstmatige inseminatie na de leeftijd van twee jaar en vóór de leeftijd van zeven à acht jaar. Hetzelfde kan aangeraden worden wanneer bijvoorbeeld sperma van waardevolle fokreuen dient ingevroren en bewaard te worden in vloeibare stikstof (-196°C) voor inseminatie op een later moment. Dergelijke reuen worden het beste aangeboden tussen twee en acht jaar aangezien de spermakwaliteit dan het best is en bovendien het totaal aantal spermacellen per ejaculaat het grootst is wat resulteert in meer inseminaties per afname.

REFERENTIES

- Johnston S.D., Root Kustritz M.V., Olsen P.N.S. (2001a). Semen collection, evaluation and preservation. In: Kersey R., LeMelledo D. (Editors). *Canine and Feline Theriogenology*. W.B. Saunders Company, London, p 287-306.
- Rijsselaere T., Van Soom A., Maes D., de Kruif A. (2004). Age-related differences in canine semen quality parameters. *Reproduction in Domestic Animals* 39 (4), 264.
- Rijsselaere T., Maes D., Hoflack G., de Kruif A., Van Soom A. (2007). Effect of body weight, age and breeding history on canine sperm quality parameters measured by the Hamilton-Thorne Analyser. *Reproduction in Domestic Animals* 42, 143-148.

Dr. T. Rijsselaere
Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en
Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent

ANTIMICROBIËLE RESISTENTIE BIJ KALVEREN MET DIARREE

VRAAG

Bij een vleesveehouder zijn er sinds een paar jaar problemen met diarree bij de jonge kalveren. Vroeger lukte de behandeling vrij goed, maar sinds dit jaar sterven er regelmatig kalveren met symptomen van septikemie. Bij DGZ werd een multiresistente Escherichia coli geïsoleerd, die enkel nog gevoelig is voor colistine, apramycine en amoxycyclavulaanzuur. Moeten we vanaf nu enkel die antibiotica gebruiken of lopen we het risico dat we volgend jaar geen enkel antibioticum meer overhouden? Wat is de beste manier om dit probleem op te lossen?

ANTWOORD

Antimicrobiële resistentie is een toenemend probleem bij zowel gezelschapsdieren als landbouwhuisdieren. Daar waar de dierenarts in het verleden verschillende opties had om een dier te behandelen met een antimicrobieel middel, is de keuze tussen de werkzame agentia de laatste jaren beperkter geworden tot soms zelfs afwezig. Aangezien het (al dan niet verkeerd) gebruik van antimicrobiële middelen de belangrijkste selectiedruk vormt voor antimicrobiële resistentie, verlangt de maatschappij dat de huidige dierenarts minder antibiotica gebruikt enerzijds en ze meer doelgericht en onderbouwd gebruikt anderzijds. Ook de op lange termijn denkende dierenarts en veehouder hangen deze principes aan. Hierbij zou de nadruk moeten

liggen op preventie van ziekte, zonder daarbij antimicrobiële middelen te gebruiken. Daarbij denken we in de eerste plaats aan hygiëne, biestmanagement, vaccinatie en huisvesting. Hier zal niet verder worden op ingegaan.

DIAGNOSE

Een tweede belangrijke stap is het stellen van een correcte diagnose. Daarbij dient opgemerkt te worden dat er naast voederproblemen verschillende virale, bacteriële en parasitaire oorzaken zijn van diarree bij kalveren. Los van de primaire oorzaak van de diarree, is er vaak een secundaire overgroei door *Escherichia coli* (*E. coli*) in de dunne darm van kalveren met diarree (Constable, 2009). Daarom is het belangrijk om diarreegeassocieerde *E. Coli*-stammen niet enkel te isoleren, maar ook een virulentietypering te laten uitvoeren om te kunnen bepalen of het gaat om een primaire *E. Coli*-diarree. De leeftijd van de kalveren is erg belangrijk bij de interpretatie hiervan: Enterotoxigene *E. coli* (ETEC; adhesiefactoren: F5, F41, eventueel F17 en Cs31A, enterotoxinen: ST^a en/of ST^b) infecties komen in principe enkel gedurende de eerste drie levensdagen voor. Primaire *E. Coli*-diarree bij kalveren ouder dan drie dagen wordt meestal veroorzaakt door *E. Coli*-stammen van het enterohemorragische (EHEC) of enteropathogene (EPEC) type en ze tasten voornamelijk colon en caecum aan. Ook *E. Coli*-stammen die de dunne darm secundair overgroeien, kunnen aanleiding geven tot septikemie. De stammen die geïsoleerd worden uit inwendige organen (lever, milt, ...) van vermoedelijke septikemiegevallen (opgepast: correcte staalname en invloed postmortaal verval! Is er sprake van een reïncultuur?) zijn dus niet noodzakelijk ook de primaire oorzaak van de diarree. De virulentietypering van *E. Coli*-stammen geïsoleerd uit inwendige organen, zoals lever en milt, is bijgevolg minder zinvol (Ghanbarpour en Oswald, 2009).

BEHANDELING

Los van het feit dat *E. coli* al dan niet de primaire oorzaak is van de diarree, kan septikemie met *E. coli* bij 20-30% van de algemeen zieke kalveren met diarree verwacht worden (Constable et al., 2008). Deze bacteriële septikemie dient behandeld en zo mogelijk vermeden te worden.

Dieren die reeds diarree hebben en algemene symptomen vertonen, zoals inappetentia, lethargie, koorts, dehydratatie, of dieren met bloederige diarree dienen systemisch behandeld te worden met vochttherapie en antimicrobiële agentia omdat ze een grote kans hebben om op korte termijn een (*E. coli*) bacteriëmie door te maken, als dat nog niet het geval is. De eerste keuze daarbij is ampicilline/amoxicilline of de combinatie sulfonamiden + trimethoprim. *E. coli* is echter frequent resistent tegen voorgaande agentia, waardoor de behandeling dan het beste gebaseerd wordt op een antibiogram (fluoroquinolonen, cefalosporinen, eventueel amoxicilline + clavulaanzuur in de huidige casus). Aminoglycosiden worden niet aangeraden bij gedehydrateerde dieren gezien hun mogelijke nefrotoxiciteit. Het

toedienen van antimicrobiële middelen aan dieren met enkel diarree zonder algemene symptomen is meer aan discussie onderhevig. Langs de ene kant werd beschreven dat het toedienen van antimicrobiële middelen bij dieren met enkel diarree tot een nog meer verstoorde intestinale microflora kan leiden en daardoor het herstelproces kan vertragen (Constable et al., 2008). Langs de andere kant zou het selectief onderdrukken van gramnegatieve kiemen (*E. coli*, *Salmonella*) met bijvoorbeeld colistine kunnen verhinderen dat deze kiemen sterk worden uitgescheiden (infectiedruk!) en secundaire overgroei in de dunne darm kunnen tegengaan. Het strategisch behandelen van kalveren zonder diarree met colistine via perorale toediening heeft eveneens voor- en nadelen: colistine wordt niet geresorbeerd na perorale toediening en heeft een nauw gramnegatief spectrum, wat gunstig is (Guyonnet et al., 2010; Landman et al., 2008). Bovendien is er relatief weinig verworven resistentie bij *E. Coli*-stammen geïsoleerd uit dieren (Guérin-Faublée et al., 2003; de Jong et al., 2012), alhoewel dit de laatste jaren toch lijkt toe te nemen, vooral bij varkensisolaten (Boyen et al., 2009; Prapasarakul et al., 2010). Belangrijk is ook dat de resistentie niet op mobiele genetische elementen is gelegen en bijgevolg in de regel niet horizontaal overgedragen wordt tussen verschillende stammen. Het strategisch toedienen van colistine zou dus langs de ene kant de hoeveelheid (mogelijk onterecht) toegediende colistine doen toenemen, maar zou anderzijds ook het optreden van diarree/septikemie kunnen vermijden. Daardoor kan een latere behandeling met een ander antimicrobieel middel dat wel een belangrijke spreiding van resistentie veroorzaakt, vermeden worden. Het gebruik van colistine in de diergeneeskunde komt echter hoe langer hoe meer onder druk te staan omdat dit agens een van de weinige redmiddelen is in de humane geneeskunde voor de behandeling van infecties met carbapenemase producerende Enterobacteriaceae en multiresistente *Pseudomonas*- en *Acinetobacter*-stammen (Giamarelou, 2010). Als gevolg daarvan werd in Nederland beslist om op termijn geen colistine meer te gebruiken in de diergeneeskunde.

Het resistentieprofiel dat hier wordt gepresenteerd, doet vermoeden dat het in deze casus gaat om een *extended spectrum beta-lactamase* (ESBL) producerende *E. Coli*-stam. Dit wil zeggen dat de stam resistent is tegen alle veterinair beschikbare penicillinen en cefalosporinen, maar gevoelig is voor de combinatie amoxicilline/clavulaanzuur (Smet et al., 2010). ESBL-producerende *E. Coli*-stammen worden hoe langer hoe meer beschreven, voornamelijk bij pluimvee en varkens maar ook bij herkauwers, gezelschapsdieren en paarden (Geser et al., 2012; Zheng et al., 2012; Dierikx et al., 2012; Smet et al., 2012). De combinatie amoxicilline/clavulaanzuur is in België geregistreerd voor het gebruik bij kalveren (bolus PO) en runderen (IM). In de context van de huidige casus zou het gebruik het beste beperkt worden tot het systemisch (IM) toedienen bij dieren met algemene symptomen, met de bedoeling septikemie te voorkomen/behandelen (zie supra) en de selectiedruk zo laag mogelijk te houden. Indien na overweging van bovenstaande bemerkingen

geopteerd wordt om dieren oraal te behandelen, kan colistine gebruikt worden. Apramycine is niet geregistreerd voor het gebruik bij runderen.

Wat betreft de interpretatie van antibiogrammen voor de orale behandeling van intestinale aandoeningen zijn er momenteel zo goed als geen (diersoortspecifieke) klinische breekpunten die op een betrouwbare manier de invivo gevoeligheid van intestinale pathogenen kunnen voorspellen, en al zeker niet voor dieren met diarree (Constable et al., 2008). Hoewel de huidig gebruikte breekpunten waarschijnlijk wel een benaderend idee geven van de in-vivo gevoeligheid, blijft de klinische respons op behandeling nog steeds de belangrijkste parameter om de orale antimicrobiële behandeling te evalueren bij dieren met diarree, in zover van deze behandeling een klinisch effect op diarree mag verwacht worden (zie supra). Voor de systemische behandeling van septikemie zijn de beschikbare klinische breekpunten waarschijnlijk wel vrij accuraat. Voor colistine komt daar nog eens bij dat de standaard disk diffusietest geen onderscheid kan maken tussen gevoelige en resistente *E. Coli*-stammen (Boyen et al., 2010). Voor dit antibioticum moet de MIC-waarde bepaald worden aan de hand van dilutietesten of een E-test, of moet er een agar pre-diffusietest worden uitgevoerd (Boyen et al., 2010). De E-test wordt momenteel op DGZ gebruikt om de gevoeligheid van *E. Coli*-stammen voor colistine te bepalen, waardoor mag verwacht worden dat de *E. Coli*-stam van deze casus werkelijk een gevoelige stam is.

CONCLUSIE

Uit het voorgaande kan voor deze specifieke casus geadviseerd worden:

- Gebruik van antimicrobiële middelen beperken door het voorkomen van ziekte (huisvesting, biest toediening, hygiëne, vaccinatie, ...)
- Correcte diagnose stellen (o.a. virulentietypering *E. Coli*-stammen, ook niet-bacteriële oorzaken bekijken)
- Gebruik van antimicrobiële middelen gericht gebruiken (naar diagnose en antibiogram); hier eventueel colistine per oraal en amoxicilline/clavulaanzuur systemisch naar bovenstaande richtlijnen

REFERENTIES

Boyen F., Vangroenweghe F., Butaye P., De Graef E., Casstryck F., Heylen P., Vanrobaeys M., Haesebrouck F. (2010). Disk prediffusion is a reliable method for testing colistin susceptibility in porcine *E. coli* strains. *Veterinary Microbiology* 144, 359-362.

Constable PD (2009). Treatment of calf diarrhea: antimicrobial and ancillary treatments. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 25(1), 101-120.

Constable PD, Pyörälä, Smith GW (2008). Guidelines for antimicrobial use in cattle. In: Guardabassi L., Jensen L.B., Kruse H. (editors). *Guide to Antimicrobial Use in Animals*, Blackwell Publishing, Oxford, UK, 192-193.

de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U, Butty P, Vallé M, Marion H, Shryock TR (2012). Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from

healthy food-producing animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(3), 638-651.

Dierikx CM, van Duijkeren E, Schoormans AH, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Kant A, Huijsdens XW, van der Zwaluw K, Wagenaar JA, Mevius DJ (2012). Occurrence and characteristics of extended-spectrum- β -lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(6), 1368-1374.

Geser N, Stephan R, Hächler H (2012). Occurrence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae in food producing animals, minced meat and raw milk. *BMC Veterinary Research* 8, 21.

Ghanbarpour R, Oswald E (2009). Characteristics and virulence genes of *Escherichia coli* isolated from septicemic calves in southeast of Iran. *Tropical Animal Health and Production* 41(7), 1091-1099.

Giamarellou H (2010). Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 Suppl 2, 50-54.

Guérin-Fauble V, Carret G, Houffschmitt P (2003). In vitro activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *Veterinary Record* 152(15), 466-471.

Guyonnet J, Manco B, Baduel L, Kaltsatos V, Aliabadi MH, Lees P (2010). Determination of a dosage regimen of colistin by pharmacokinetic/pharmacodynamic integration and modeling for treatment of G.I.T. disease in pigs. *Research in Veterinary Science* 88(2), 307-314.

Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J (2008). Polymyxins revisited. *Clinical Microbiology Reviews* 21(3), 449-465.

Prapasarakul N, Tummaruk P, Niyomtum W, Tripipat T, Serichantalergs O (2010). Virulence genes and antimicrobial susceptibilities of hemolytic and nonhemolytic *Escherichia coli* isolated from post-weaning piglets in central Thailand. *Journal of Veterinary Medical Science* 72(12), 1603-1608.

Smet A, Boyen F, Flahou B, Doublet B, Praud K, Martens A, Butaye P, Cloeckaert A, Haesebrouck F (2012). Emergence of CTX-M-2-producing *Escherichia coli* in diseased horses: evidence of genetic exchanges of bla(CTX-M-2) linked to ISCR1. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(5), 1289-1291.

Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Catry B, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P (2008). Diversity of extended-spectrum beta-lactamases and class C beta-lactamases among cloacal *Escherichia coli* Isolates in Belgian broiler farms. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 52(4), 1238-1243.

Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, Haesebrouck F, Butaye P (2010). Broad-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiology Reviews* 34, 295-316.

Zheng H, Zeng Z, Chen S, Liu Y, Yao Q, Deng Y, Chen X, Lv L, Zhuo C, Chen Z, Liu JH (2012). Prevalence and characterisation of CTX-M β -lactamases amongst *Escherichia coli* isolates from healthy food animals in China. *International Journal of Antimicrobial Agents* 39(4), 305-310.

Dr. F. Boyen,
Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en
Pluimveeziekten
Faculteit Diergeneeskunde, UGent