

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010-2011

SEPSIS BIJ DE HOND

door

Tinne PETS

Promotor: Drs. B. Maddens
Medepromotor: Prof. Dr. E. Meyer

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie.

Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotor(en). Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren.

De auteur en de promotor(en) zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie zijn geciteerd en beschreven zijn.

WOORD VOORAF:

In eerste instantie zou ik graag mijn promotor, Drs. Bert Maddens, willen bedanken voor het enthousiasme waarmee hij me geholpen heeft bij het schrijven van deze literatuurstudie. Ook mijn medepromotor, Prof. Dr. E. Meyer, zou ik willen bedanken voor het nalezen van mijn laatste versie.

Tenslotte zou ik ook mijn ouders nog graag willen bedanken voor hun onvoorwaardelijke steun gedurende de voorbije jaren.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting.....	1
1. Inleiding.....	2
2. Literatuurstudie.....	3
2.1. Definitie.....	3
2.2. Prevalentie en etiologie.....	4
2.3. Pathofysiologie.....	6
2.3.1. Inflammatoire reactie.....	6
2.3.1.1. Algemeen mechanisme.....	6
2.3.1.2. Hyper- en hypoinflammatoire respons.....	7
2.3.2. Neutrofiel functie.....	8
2.3.3. Cardiovasculaire en microcirculatoire veranderingen.....	9
2.3.4. Hemostatische veranderingen.....	10
2.3.5. Multipel orgaanfalen.....	11
2.4. Therapie.....	11
2.4.1. Ondersteunende therapie.....	11
2.4.2. Doelgerichte therapie.....	12
2.5. Invloed van sepsis op de farmacokinetiek van geneesmiddelen.....	14
2.6. Bespreking.....	16
3. Literatuurlijst.....	19

SAMENVATTING:

Sepsis is een ernstige ziekte geassocieerd met een hoge morbiditeit en mortaliteit bij mens en dier. Er wordt dan ook veel onderzoek gedaan over deze aandoening. Er is echter gebleken dat sepsis nog niet goed gekarakteriseerd is in de diergeneeskunde. In deze literatuurstudie werd een overzicht gegeven van de huidige kennis omtrent sepsis in de diergeneeskunde en voornamelijk bij de hond. De definitie van sepsis is bij de hond gebaseerd op humane bevindingen en ook de prevalentie is bij dit dier nog niet echt in kaart gebracht. De onderliggende oorzaken van sepsis bij de hond zijn wel gekend, waarbij voornamelijk gram-negatieve bacteriën en peritonitis worden vermeld. De pathofysiologie van sepsis wordt gekenmerkt door een hyper- of hypoinflammatoire reactie, cardiovasculaire en microcirculatoire veranderingen, een hypercoagulatioestand en een mogelijke ontwikkeling van multipel orgaanfalen. Gegevens over de pathofysiologie zijn voornamelijk afkomstig uit humane en experimentele studies, maar specifiek bij de hond zijn er al een aantal aspecten bestudeerd zoals bijvoorbeeld de hemostatische veranderingen bij sepsis. De behandeling van sepsis is bij de hond voornamelijk van ondersteunende aard. Echter, ondanks verwoede pogingen is dit ook nog steeds het geval bij de mens. Er zijn wel al nieuwe therapieën voorgesteld maar tot nu toe zonder veel succes. Recombinant proteïne C is het enige geregistreerde geneesmiddel voor sepsis bij de mens. Bij de hond is dit therapeuticum echter antigenisch en in vergelijking met de mens zijn er hogere dosissen nodig om het gewenste effect te bekomen. Het is duidelijk dat verder onderzoek in verband met sepsis zeker nuttig zal zijn met het oog op de ontwikkeling van succesvolle therapieën.

1. INLEIDING

Sepsis is afkomstig uit het Grieks en betekent “ontbinding van dierlijke of plantaardige organische materie in de aanwezigheid van bacteriën” (Geroulanos en Douka, 2006). De ziekte wordt gedefinieerd als de systemische inflammatoire respons op een infectie (Levy et al., 2003) en gaat gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit bij mens en dier (de Laforcade et al., 2003; Martin et al., 2003). Volgens een aantal studies lijkt de incidentie van sepsis zowel in de humane geneeskunde als in de diergeneeskunde toe te nemen, wat het belang van deze ziekte benadrukt (Otto, 2002; Martin et al., 2003). Het belang van sepsis situeert zich bij de mens echter niet enkel op klinisch vlak. De ziekte zorgt immers voor een zware belasting van de gezondheidszorg, waardoor sepsis in de humane geneeskunde ook op economisch vlak een belangrijke rol speelt (Martin et al., 2003).

De hoge mortaliteit geassocieerd met sepsis is één van de redenen waarom er intensief onderzoek verricht wordt naar deze ziekte. Het merendeel van de publicaties in verband met sepsis zijn afkomstig uit de humane geneeskunde, waar onder andere op het gebied van pathofysiologie al belangrijke vorderingen zijn gemaakt (Silva et al., 2008). In de humane geneeskunde is er reeds een consensus bereikt over de definitie van sepsis en over de diagnostische criteria geassocieerd met sepsis (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003). Ook op het gebied van de behandeling van humane sepsis zijn er de laatste 50 jaar veel nieuwe strategieën voorgesteld, maar desondanks blijft de therapie voornamelijk van ondersteunende aard (Otto, 2007). In vergelijking met de humane geneeskunde wordt er in de diergeneeskunde beduidend minder werk verricht op het gebied van sepsis. Sepsis is in de diergeneeskunde dan ook nog niet zo goed gekarakteriseerd. Deze karakterisatie is nochtans belangrijk want aan de hand hiervan zal via de verworven kennis over sepsis gewerkt kunnen worden aan de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor mens en dier (Otto, 2007).

Het doel van deze literatuurstudie is om een beeld te vormen van de huidige kennis omtrent sepsis in de diergeneeskunde. Verschillende aspecten van sepsis zullen hierbij aan bod komen zoals de definitie en de diagnose van sepsis, de prevalentie en de etiologie, de pathofysiologie en de therapie. Er zal in deze literatuurstudie voornamelijk aandacht geschonken worden aan de situatie bij de hond.

2. LITERATUURSTUDIE

2.1. Definitie

De definitie van sepsis start bij deze van het systemische inflammatoire respons syndroom (SIRS). Zowel infectieuze als niet-infectieuze oorzaken kunnen aan de basis liggen van deze complexe klinische reactie. Om SIRS te diagnosticeren worden er een aantal criteria bekeken zoals de lichaamstemperatuur, het hartritme, de ademhalingsfrequentie en het aantal witte bloedcellen. Bij de hond wordt er gesproken van SIRS als ten minste twee van de vier criteria vervuld zijn: tachycardie, tachypnee, hypothermie of hyperthermie en leukocytosis, leukopenie of de aanwezigheid van meer dan 3 % immature neutrofielen (DeClue, 2010). Wanneer bij een patiënt zowel de aanwezigheid van SIRS als van infectie aangetoond kan worden, dan wordt er gesproken van sepsis (Levy et al., 2003).

Tabel 1. Diagnostische criteria bij de hond voor het systemische inflammatoire respons syndroom (SIRS) (Gebhardt et al., 2009)

SIRS criteria	Cut-off waarden van de SIRS criteria bij de hond
Lichaamstemperatuur (°C)	< 37.8 of > 39.4
Hartritme (/min)	> 140
Ademhalingsfrequentie (/min)	> 20
Aantal witte bloedcellen (x 10 ⁹ /L)	<6.0 of > 16.0
Immature neutrofielen	> 3 %

Vergelijkbaar met het gebruik van de SIRS criteria bij de hond is er in de diergeneeskunde nog een ander systeem beschikbaar om sepsis aan te tonen. Aan de Universiteit van Florida is er namelijk een sepsis scoringssysteem ontwikkeld voor de diagnose van sepsis bij het veulen. Aan de hand van 14 variabelen en hun respectievelijke weging wordt een score bekomen, waarbij een score van 12 of hoger sterk gecorreleerd is met sepsis. De variabelen die gebruikt worden in dit systeem bestaan uit een aantal klinische gegevens, laboratoriumdata en een aantal gegevens uit de anamnese van het dier (Brewer en Koterba, 1988). Naast deze oorspronkelijke sepsis score bestaan er ook nog een gemodificeerde versie van de score en een computergestuurde versie (Brewer et al., 1988). De accuraatheid van de scoringssystemen is echter afhankelijk van regionale en institutionele verschillen (Sanchez, 2005).

Er zijn verschillende gradaties in het voorkomen van sepsis. Naarmate de aandoening vordert, wordt er onder andere gesproken van ernstige sepsis ("severe sepsis"). Dit wordt gedefinieerd als sepsis gecombineerd met orgaanfalen (Levy et al., 2003). Verder is er ook nog "septic shock", hierbij wordt er een arteriële hypotensie gezien die niet reageert op een vloeistoftherapie (Levy et al., 2003).

Om patiënten met sepsis te kunnen onderverdelen in verschillende groepen, is er in de humane geneeskunde een classificatiesysteem ontwikkeld, het zogenaamde PIRO-systeem. Het bevat een aantal interessante invalshoeken die van belang zijn in de diergeneeskunde en er is ook reeds een studie gepubliceerd waarin dit systeem voornamelijk wordt toegepast op de hond (Otto, 2007). De classificatie steunt op een aantal factoren, met als eerste de predispositie (P). Zo kan bijvoorbeeld de genetische achtergrond van de patiënt een invloed hebben op het verloop van het ziekteproces. Een volgende factor is de infectie (I) zelf, waarbij de lokalisatie, het type en de uitgebreidheid van belang zijn voor de prognose. Verder is er nog de aard en de uitgebreidheid van de respons (R) van de gastheer die gebruikt kan worden om de patiënten te classificeren. De beoordeling van deze respons gebeurt via metingen van septische biomerkers, zoals bijvoorbeeld het pro-inflammatoire interleukine-6 (IL-6). Als laatste component van het systeem is er het optreden van orgaanfalen (O), wat een belangrijke impact heeft op de prognose (Levy et al., 2003).

Het is ook van belang om sepsis niet te verwarren met bacteriëmie. Bacteriëmie wordt namelijk gedefinieerd als de aanwezigheid van levensvatbare bacteriën in de circulatie (Bone et al, 1992). De klinische symptomen die gezien worden bij sepsis zijn hoofdzakelijk het gevolg van de veralgemeende inflammatie en dit wordt niet gezien bij bacteriëmie (DeClue, 2010).

2.2. Prevalentie en etiologie

In de humane geneeskunde is sepsis een belangrijk probleem, zowel op klinisch als op economisch vlak. De ziekte komt frequent voor, gaat gepaard met een hoge mortaliteit en de ziekenhuiskosten lopen vaak hoog op. Tussen 1979 en 2000 is er in de VS een studie verricht om de prevalentie van sepsis in de humane ziekenhuizen in beeld te brengen. Gedurende deze periode werden er in totaal 10 319 418 sepsis-gevallen gerapporteerd. Dit komt neer op 1,3 % van alle hospitalisaties. Er werd hierbij ook een duidelijke stijging gezien in de prevalentie, in 1979 werden er 164 072 gevallen beschreven en in 2000 was dit aantal al gestegen naar 659 935 (Martin et al., 2003). Ook in de diergeneeskunde wordt sepsis beschouwd als een zeer ernstige aandoening. Het merendeel van de studies richt zich op de kleine huisdieren. In een studie uitgevoerd door de Laforcade et al. (2003) werd bij septische honden een mortaliteit vastgesteld van 50 %. Over de prevalentie van sepsis bij de hond zijn er echter niet veel gegevens beschikbaar. In één bepaalde studie waarbij het aantal septische honden bekeken werd in de dierenkliniek van de Universiteit van Pennsylvania, werd een stijging gezien van 1 geval per 1000 patiënten in 1988 naar 3,5 ‰ in 1998 (Otto, 2002). Bij de grote huisdieren wordt er voornamelijk onderzoek verricht naar sepsis bij het paard. Bij veulens van minder dan 7 dagen oud is sepsis zelfs de belangrijkste doodsoorzaak (Cohen, 1994).

De infectie die aan de basis ligt bij sepsis kan veroorzaakt worden door bacteriën, virussen, parasieten en schimmels. Bij de mens en de hond zijn de bacteriële infecties de belangrijkste oorzaak van sepsis (DeClue, 2010). Bij mensen lijkt tegenwoordig het belang van gram-positieve sepsis toe te nemen, terwijl gram-negatieve sepsis minder belangrijk wordt (Martin et al., 2003). Bij de hond daarentegen is gram-negatieve infectie de voornaamste oorzaak van sepsis (Gebhardt et al., 2009). De meest frequent geïsoleerde bacterie was hier *Escherichia coli* (*E.coli*). Ook bij septische veulens is dit de

meest geïsoleerde bacterie (Koterba et al., 1984; Wilson en Madigan, 1989; Rasis et al., 1996; Henson en Barton, 2001; Marsh en Palmer, 2001; Stewart et al., 2002).

Sepsis wordt gekenmerkt door een veralgemeende inflammatie die zijn oorsprong vindt in een lokale site van infectie, gedefinieerd als septische foci. Bij de hond zijn veel voorkomende foci peritonitis, pyometra, pyelonephritis, pneumonie en endocarditis (Brady en Otto, 2001). De Laforcade et al. (2003) beschrijft dat het gastro-intestinale stelsel de voornaamste plaats van oorsprong is voor sepsis bij de hond. De meest gerapporteerde oorzaak van sepsis bij de hond is namelijk septische peritonitis (de Laforcade et al., 2003). Deze kan veroorzaakt worden door vreemde voorwerpen met een intestinale perforatie tot gevolg, door ulcera of tumoren, door trauma, door intra-abdominale abcessen of door infecties die geassocieerd zijn met het reproductieve stelsel (Otto, 2007). Een ander voorbeeld waarbij de oorsprong van sepsis ligt in het gastro-intestinale stelsel en waarbij de eigen darmflora problemen gaat veroorzaken, is een infectie met het caniene parvovirus. Hierbij wordt namelijk een bacteriële translocatie gezien, gevolgd door een *E.coli* septicemie en shock (Otto, 2007).

Tabel 2. Cultuurresultaten bij 20 septische honden met indicatie van het aantal honden geïnfecteerd met elk organisme. Bij 9 honden werden menginfecties gediagnosticeerd (de Laforcade et al., 2003).

Orgaansysteem	Aantal honden	Gram +	Gram -	Anaëroob
Gastro-intestinaal stelsel	7	<i>Staphylococcus</i> spp.(1) <i>Enterococcus</i> spp.(2) <i>Streptococcus</i> spp.(1)	<i>E. coli</i> (6) <i>Klebsiella</i> spp.(1)	-
Voortplantingsstelsel	5	<i>Streptococcus</i> spp.(3) <i>Enterococcus</i> spp.(2)	<i>E. coli</i> (3) <i>Klebsiella</i> spp.(1)	-
Respiratoir stelsel	4	<i>Streptococcus</i> spp.(2)	<i>E. coli</i> (2)	<i>Fusobacterium</i> spp.(1) <i>Clostridium</i> spp.(1)
Urinair stelsel	2	<i>Streptococcus</i> spp.(1)	<i>E. coli</i> (1) <i>Acinetobacter</i> spp.(1)	-
Septische arthritis	1	<i>Streptococcus</i> spp.(1)	-	-
Spier	1	<i>Streptococcus</i> spp.(1)	<i>E. coli</i> (1) <i>Enterobacter</i> spp.(1)	-

2.3. Pathofysiologie

2.3.1. *Inflammatoire reactie*

2.3.1.1. Algemeen mechanisme

De inductie van de systemische reactie op infectie steunt onder andere op de activatie van het immuunsysteem door pathogeen geassocieerde moleculaire patronen (PAMPs). Het gaat hierbij vaak om bepaalde celwandcomponenten, bij de gram-negatieve bacteriën is de meest bekende het lipopolysaccharide (LPS), bij de gram-positieve bacteriën zijn dit het lipoteichoïne zuur (LTA) en de peptidoglycanen (PG) (Deitschel et al., 2010).

Aangezien in de diergeneeskunde gram-negatieve sepsis het meeste voorkomt, is de reactie op het LPS ook het best beschreven. Het LPS gaat een binding aan met het LPS-binding protein in het plasma. Dit complex wordt herkend door de CD14-receptor op de membraan van macrofagen. Dit nieuw gevormde complex zal dan op zijn beurt de Toll-like receptor 4 (TLR-4), die zich eveneens bevindt op de macrofaag, stimuleren. Uiteindelijk resulteert dit alles in een activatie van de macrofaag en van nuclear factor kappa-B (NF- κ B). Er gebeurt een nucleaire translocatie van NF- κ B en zo start de transcriptie van verschillende inflammatoire mediators of cytokines die een rol gaan spelen in de inductie en het behoud van de inflammatoire reactie. Belangrijke mediators zijn bijvoorbeeld tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukine-6 (IL-6), stikstofoxide (NO) en leukotriënen. Wanneer de oorzaak van de inflammatie ernstig is, gebeurt er een vrijstelling van deze mediators in de circulatie en wordt klinisch SIRS gezien (Brady en Otto, 2001; DeClue, 2010).

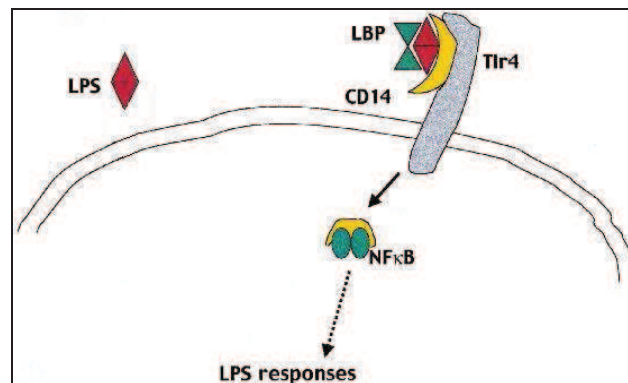


Fig. 1 Respons op het lipopolysaccharide (LPS), waarbij LBP = LPS-binding protein, CD14 = CD14-receptor, TLR-4 = Toll-like receptor 4 en NF κ B = nuclear factor kappa-B (naar Wong et al., 2000)

Daarnaast produceren sommige gram-positieve bacteriën bepaalde exotoxines, de zogenaamde superantigenen, die werken via TLR-2. Ze zorgen voor een directe T-cel proliferatie en een activatie van macrofagen via major histocompatibility complex klasse 2 receptoren. In het geval van gram-positieve sepsis dient nog opgemerkt te worden dat de celwandcomponenten minder efficiënt zijn in het opwekken van de vrijstelling van mediators dan het LPS afkomstig van gram-negatieve bacteriën (Brady en Otto, 2001).

2.3.1.2. Hyper- en hypoinflammatoire respons

Bij sepsis wordt een ongecontroleerd verloop gezien van de inflammatie. Dit kan veroorzaakt zijn hetzij door een overactivatie van pro-inflammatoire mediators met als voornaamste TNF- α , IL-1 en IL-6, hetzij door een verminderd aantal anti-inflammatoire mediators zoals IL-4 en IL-10 en/of door een gestoorde immuniteit. Deze situaties leiden tot een verstoring van het evenwicht tussen de pro-inflammatoire mediators die het pathogene agens bestrijden en de anti-inflammatoire mediators die de graad van de inflammatoire reactie sturen (Brady en Otto, 2001).

Hieruit volgt dat er bij sepsis gesproken wordt over een hyperinflammatoire reactie en een hypoinflammatoire reactie. De hyperinflammatoire reactie wordt gekenmerkt door een overproductie van pro-inflammatoire mediators, terwijl bij de hypoinflammatoire reactie de anti-inflammatoire mediators de overhand nemen en er eerder een immunosuppressieve toestand gezien wordt (Remick, 2007). Ook de neutrofielen spelen een rol bij de ontwikkeling van de hypoinflammatoire toestand, er wordt namelijk een stoornis gezien in hun functie (Webb et al., 2007). De inflammatoire respons bij sepsische patiënten is dus zeer heterogeen en daardoor zullen verschillende patiënten gebaat zijn bij verschillende therapieën. Bij patiënten met een hyperinflammatoire respons zal bijvoorbeeld een remming van de inflammatie nodig zijn, terwijl bij de anderen eerder een immunostimulatie van toepassing zal zijn (Remick, 2007). Vandaar dat de bepaling van de toestand, hyper- of hypoinflammatie, belangrijk is. Deze staat echter momenteel nog niet echt op punt aangezien een meting van het cytokineprofiel alleen niet voldoende is om het onderscheid te kunnen maken tussen beide toestanden (Remick, 2007). Bovendien zal een éénmalige meting onvoldoende zijn, de inflammatoire respons is immers dynamisch en kan veranderen in de tijd. Hierdoor moet er mogelijk een wijziging van de therapie gebeuren (Osuchowski et al., 2006).

Leeftijd kan de productie van inflammatoire cytokines beïnvloeden (Deitschel et al., 2010). Honden werden onderverdeeld in 3 leeftijdsgroepen (jonge honden, honden van middelbare leeftijd en oude honden), waarbij ook het gewicht in rekening werd gebracht (Tabel 3). Bloed werd afgenomen en nadien werden LPS, LTA, PG of een fysiologische zoutoplossing toegevoegd. Vervolgens werd de productie van TNF- α , IL-6 en IL-10 bekeken. Als reactie op de LPS-stimulatie werd bij de honden van middelbare leeftijd een hogere productie van TNF- α gezien dan bij de andere honden en bij de oude honden een verminderde productie van IL-10. Na een stimulatie met LTA of PG werd er geen invloed van de leeftijd vastgesteld op de productie van TNF- α of IL-10. De leeftijd van de honden had geen invloed op de IL-6 productie na stimulatie met LPS, LTA of PG. Het gewicht van de dieren had geen invloed op de resultaten van de studie. Aan de hand van deze studie werd dus geconcludeerd dat bij gram-negatieve bacteriën de leeftijd van de honden een rol speelt bij de inflammatoire reactie en dat bij oudere honden met sepsis de kans op sterfte eventueel hoger zal zijn door een gestoorde anti-inflammatoire respons. Verminderde productie van IL-10 werd inderdaad ook in de humane geneeskunde beschreven als een factor die de kans op mortaliteit verhoogt (van den Biggelaar et al., 2004).

Tabel 3. Groep classificatie (Deitschel et al., 2010)

Gewicht (kg)	Leeftijd (jaren)	Groep
< 12,4	0,5 – 2,9	Jong
	3 – 9,9	Middelbare leeftijd
	> 9,9	Oud
12,5 – 34	0,5 – 2,5	Jong
	2,6 – 6,9	Middelbare leeftijd
	> 6,9	Oud
> 34	0,5 – 1,9	Jong
	2 – 5,9	Middelbare leeftijd
	> 5,9	Oud

Ook rasverschillen kunnen een invloed hebben op de cytokine productie (Nemzek et al., 2007). Na een ex vivo stimulatie van bloed met LPS werd de productie van TNF- α en IL-6 nagegaan bij Doberman Pinschers, Rotweilers en andere rassen. Bij Doberman Pinschers en Rotweilers werd een hogere productie van TNF- α aangetoond, terwijl de productie van IL-6 niet varieerde tussen de verschillende rassen. Opmerkelijk is dat Doberman Pinschers en Rotweilers rassen zijn met een verhoogd risico op parvovirale enteritis, een ziekte die gepaard kan gaan met sepsis. Er kan nog geen verband aangetoond worden tussen de variatie in cytokine productie en de verhoogde gevoeligheid voor parvovirale enteritis.

2.3.2. Neutrofiel functie

Neutrofielen behoren tot de eerste lijns verdedigingsmechanismen en spelen een belangrijke rol in het verloop van sepsis. Enerzijds controleren ze de bacteriële groei en trachten zo de verspreiding van de infectie in het lichaam tegen te gaan. Anderzijds spelen ze ook een rol in de endotheliale activatie en de ontwikkeling van multipel orgaanfalen (Silva et al., 2008).

In de door Webb et al. (2007) uitgevoerde studie is er onderzoek gedaan naar de neutrofielfunctie bij septische honden. Er werd bij deze honden een verminderde oxidatieve burst gevonden na Fc-receptor gemedieerde fagocytose door de neutrofielen, dus er is een duidelijk verminderde neutrofielfunctie bij septische honden. De hond zal minder goed in staat zijn om zichzelf vrij te maken van de pathogene agentia, maar bepaalde reactieve oxidatieve producten geproduceerd door neutrofielen als reactie op infectie kunnen leiden tot nadelige systemische complicaties zoals multipel orgaanfalen. Hierdoor kan de hypo-inflammatoire status van de neutrofielen misschien het dier juist beschermen tegen een overmatige en zelfs nadelige inflammatoire reactie (Webb et al., 2007).

2.3.3. Cardiovasculaire en microcirculatoire veranderingen

In eerste instantie treedt er bij sepsis een hyperdynamische fase op. De systemische vasculaire weerstand en de voorbelasting van het hart zijn verminderd. Dit leidt tot een verhoogd hartritme of een verhoogd slagvolume in een poging om de weefselperfusie te behouden. Hierdoor wordt in deze hyperdynamische fase een normale tot verhoogde cardiac output gezien. Het klinische beeld in deze fase wordt gekenmerkt door zeer rode mucosae, korte capillary refill time, tachycardie en een krachtige pols. In een later stadium van sepsis kan er een hypodynamische fase gezien worden, waarbij er hypotensie, bleke mucosae en hypothermie kan optreden. In latere fasen kan er dus hypovolemische en cardiogene shock optreden, de cardiogene shock zou mede veroorzaakt worden door bepaalde mediators, waaronder TNF- α , die negatief inotroop werken. Bijkomende factoren die de werking van het hart nog meer kunnen verstoren zijn lokale thrombusvorming en myocardiale hypoxie. Bij sepsis wordt er, in het eindstadium, dus een evolutie gezien naar myocardiale depressie waardoor de cardiac output gaat dalen en de weefseldoorbloeding zal verslechteren. Door die verminderde weefselperfusie, de resulterende weefselhypoxie en metabole stoornissen in de cellen worden er verhoogde lactaatgehalten gezien en kan er gesproken worden van een metabole acidose (Brady en Otto, 2001; DeClue, 2010).

Myocardiale depressie wordt in de humane geneeskunde zeer frequent gezien bij patiënten met sepsis, desondanks is de pathogenese nog niet goed gekend. Verschillende mechanismen spelen waarschijnlijk een rol, zoals onder andere bepaalde cytokines, myocardiale depressoren, NO, ... (Fernandes et al., 2008)

Een voorbeeld van zo'n myocardiale depressor is het lysozyme, een inflammatoire mediator die wordt vrijgesteld door leukocyten (Mink et al., 2003). Lysozyme bindt met het endocardiale endotheel en laat NO vrij, dit zal dan in nabijgelegen myocyten zorgen voor een activatie van de NO-cyclisch guanosine monofosfaat (NO-cGMP) pathway en zo uiteindelijk aanleiding geven tot de myocardiale depressie (Mink et al., 2005). Lysozyme zal ook zorgen voor een verstoorde cardiogene neuronale adrenergische respons, waarbij een vermindering van de inotrope respons optreedt door een non-endotheliale vrijstelling van NO, wat dan vervolgens via een inhibitorisch G-proteïne gaat zorgen voor een toegenomen parasympatische signalisatie (Mink et al., 2007).

De vasodilatatie die optreedt bij septische shock zou voornamelijk veroorzaakt worden door NO. Heel wat mediators die vrijgesteld worden tijdens sepsis leiden tot de productie van NO door de activatie van endotheliale en induceerbare NO-synthetases (iNOS) (Mink et al., 2008). De expressie van die iNOS wordt gestimuleerd door TNF- α en door andere cytokines (Silva et al., 2008). Het lysozyme speelt ook een rol in het ontstaan van de vasodilatatie en dit via de vorming van waterstofperoxide (H₂O₂) (Mink et al., 2008). In een latere studie uitgevoerd door Mink et al. (2009) is dan ook aangetoond dat H₂O₂ verantwoordelijk is voor de NO vorming door het lysozyme.

In de humane geneeskunde worden bij patiënten met ernstige sepsis en septische shock heel vaak stoornissen gezien in de hypothalamus-hypofyse-bijnier as. Er wordt gesproken van een relatieve bijnier-insufficiëntie waarbij de bijnier nog wel cortisol kan aanmaken, maar te weinig om te kunnen reageren op bepaalde stress-invloeden en om de cardiovasculaire homeostase te kunnen bewaren

(Burkitt et al., 2007; Silva et al., 2008). Deze insufficiëntie kan dan leiden tot hypotensie en sterfte (Burkitt et al., 2007). Relatieve bijnierinsufficiëntie werd ook aangetoond bij 48% van de septische honden in de studie van Burkitt et al. (2007). Hierbij werd er een significant verband gevonden tussen een Δ -cortisol waarde van $\leq 3 \mu\text{g/dl}$ en hypotensie en verhoogde mortaliteit. Deze Δ -cortisol waarde wordt bekomen door het verschil te maken tussen de cortisol waarde die gevonden wordt na ACTH-stimulatie en de basale cortisol waarde (Peyton en Burkitt, 2009). Een andere studie uitgevoerd door Martin et al. (2008) toonde eveneens een storing in de hypothalamo-hypofysaire-bijnier as bij honden met acute ernstige ziekten. Hoe deze bijnierinsufficiëntie juist ontstaat is nog niet bekend, maar er wordt gedacht aan een mogelijke onderdrukking van de hypothalamo-hypofysaire as door bepaalde cytokines, door corticostatische stoffen die vrijkomen bij sepsis of door microvasculaire thrombusvorming in de bijnier en bloedingen bij gedissemineerde intravasculaire stolling (DIS) (Burkitt et al., 2007). Aangezien de pathogenese nog niet gekend is, raadt men aan om de benaming relatieve bijnierinsufficiëntie te vervangen door critical-illness-gerelateerde corticosteroid insufficiëntie. Dit omdat de oorspronkelijke benaming enkel doet denken in de richting van een stoornis ter hoogte van de bijnieren (Peyton en Burkitt, 2009).

2.3.4. Hemostatische veranderingen

Weefsel factor is een thrombogene glycoproteïne dat in de circulatie wordt vrijgesteld door geactiveerde endotheliale cellen en monocytten. Bij sepsis wordt een hypercoagulatioestand gezien als gevolg van de vrijstelling van inflammatoire mediators en een verhoogde expressie van weefsel factor. Deze toestand is het resultaat van een stimulatie van de coagulatiecascade, het falen van fibrinolytische mechanismen en lagere gehalten aan endogene anticoagulantia (Brady en Otto, 2001; de Laforcade et al., 2003).

De twee belangrijkste endogene anticoagulantia zijn antithrombine en proteïne C. Proteïne C wordt normaal geactiveerd door het thrombine-thrombomoduline complex, maar bij sepsis kan de vrijstelling van TNF- α deze activatie verminderen (Brady en Otto, 2001). Er is reeds aangetoond dat de gehalten aan de anticoagulantia duidelijk lager zijn bij honden met sepsis (de Laforcade et al., 2003). In dezelfde studie werd er gevonden dat de prothrombine-tijd en de geactiveerde partiële thromboplastine-tijd verlengd waren bij deze honden, wat dus wijst op een verminderde stollingscapaciteit. Ook werden er hogere gehalten gezien van de afbraakproducten van fibrinogeen en van D-dimeren, dit duidt op de aanwezigheid van fibrinolyse. Die gestegen fibrinolytische activiteit wordt gezien bij gedissemineerde intravasculaire stolling (DIS), een aandoening waarbij er wijdverspreid microvasculaire thrombosis wordt gezien met daarbij ook een verhoogde bloedingsneiging door een verbruik van stollingsfactoren en trombocyten.

De fibrinolyse, een belangrijk onderdeel van de normale hemostase, zal ook gestoord zijn bij sepsis. Het fibrinestelsel wordt afgebroken door een enzyme, het plasmine. Dit enzyme wordt gevormd uit het plasminogeen via een plasminogeen activator (Hopper en Bateman, 2005). Deze omzetting kan onder andere verhinderd worden door 'plasminogen activator inhibitor 1', het gehalte ervan is verhoogd in sommige humane patiënten met sepsis (Hopper en Bateman, 2005). Een andere inhibitor van

fibrinolyse die bestudeerd is bij honden met sepsis is de 'thrombin activatable fibrinolysis inhibitor' (TAFI). Deze inhibitor wordt geactiveerd door hoge gehalten aan thrombine, maar ook het thrombine-thrombomoduline complex zorgt voor een activatie. Ook hier wordt er weer een falen gezien van de omzetting van plasminogeen naar plasmine. In de door Jessen et al. (2010) uitgevoerde studie werd gevonden dat bacteriële sepsis bij honden gepaard gaat met een verhoogde activiteit van TAFI.

De hypercoagulatietoestand bij sepsis, die dus de resultante is van verschillende mechanismen, kan aanleiding geven tot DIS. Dit zou dan op zijn beurt kunnen bijdragen tot het ontstaan van multipel orgaanfalen (Hopper en Bateman, 2005). Een ander gevolg van deze hypercoagulatietoestand is de stimulatie van pro-inflammatoire effecten door hogere gehalten aan pro-inflammatoire cytokines en door een activatie van de leukocyten. Indien er in tegenstelling tot de hypercoagulatietoestand een activatie zou zijn van anti-coagulatieve processen dan krijgen anti-inflammatoire effecten de bovenhand via verminderde productie van cytokines en een verminderde adhesie van leukocyten (Hopper en Bateman, 2005). Uit dit alles blijkt dat inflammatie en het coagulatiesysteem zeer nauw verbonden zijn met elkaar, een verandering in één van de twee systemen heeft altijd een verandering in het andere systeem tot gevolg (Hopper en Bateman, 2005).

2.3.5. Multipel orgaanfalen

Multipel orgaanfalen ("multiple organ dysfunction syndrome", MODS) is een zeer ernstige complicatie van sepsis. Er wordt een wijziging gezien in de functie van twee of meer organen waarbij er een verstoring optreedt van de homeostase (DeClue, 2010). In een studie van Kenney et al. (2010) werd aangetoond dat MODS effectief gezien wordt bij honden met sepsis en de kans op sterfte bij deze honden sterk doet toenemen. De mortaliteit neemt sterk toe naarmate er meer orgaansystemen aangetast zijn (Kenney et al., 2010).

Verschiedende mechanismen zoals circulatoire collaps, microcirculatoire veranderingen (o.a. vorming van microthrombi), hypoxemie en inflammatie spelen een rol in het ontstaan van MODS. Deze veranderingen geven aanleiding tot een hypoxie van de weefsels, waardoor ook de mitochondriën gestoord zullen zijn in hun functie. Dit leidt dan uiteindelijk tot een verminderde cellulaire functie (DeClue, 2010).

2.4. Therapie

2.4.1. Ondersteunende therapie

In de humane geneeskunde is er in de laatste 50 jaar veel onderzoek gedaan naar de behandeling van sepsis, maar tot op heden blijft deze behandeling voornamelijk van ondersteunende aard (Otto, 2007). Achtereenvolgens zullen (1) de antimicrobiële therapie en (2) de vloeistoftherapie behandeld worden.

Een antimicrobiële behandeling kan best zo snel mogelijk ingesteld worden om de kansen op overleving van de patiënt te verhogen. In eerste instantie wordt er gestart met een intraveneuze toediening van breedspectrum antibiotica die voornamelijk bactericied werken zoals de combinatie van

fluoroquinolones en β -lactam antibiotica. Tezelfdertijd worden ook culturen aangelegd om het uitlokkende agens te identificeren. Hiervoor worden er stalen genomen uit onder andere bloed, urine, abscessen en broncho-alveolaire vloeistof (Brady en Otto, 2001). In tweede instantie, na de identificatie van het pathogeen agens en het aanleggen van een antibiogram, kan overgeschakeld worden op antibiotica met een nauwer spectrum (DeClue, 2010).

Hypovolemie, hypotensie en/of slechte weefselperfusie ten gevolge van sepsis worden gecorrigeerd met intraveneuze vloeistoftherapie. Kristalloïde oplossingen (hond: 80-90 ml/kg in 20 ml/kg per keer, tot effect) of colloïdale oplossingen (hond: 10-20 ml/kg in 5 ml/kg per keer, tot effect) worden frequent toegediend bij de hond. Deze toediening gebeurt onder controle van onder andere het hartritme, de bloeddruk en de centrale veneuze druk (DeClue, 2010). Bij septische shock zal vloeistoftherapie alleen vaak onvoldoende zijn en wordt dit gecombineerd met positief inotrope geneesmiddelen die de myocardiale depressie bestrijden zonder dat er een bijkomende perifere vasoconstrictie opgewekt wordt (DeClue, 2010). Er wordt hierbij voornamelijk gebruik gemaakt van dobutamine en dopamine, waarbij dobutamine de voorkeur wegdraagt bij de hond (Brady en Otto, 2001). Wanneer de bloeddruk na de vloeistoftherapie en de toediening van de positief inotrope stoffen nog steeds niet genormaliseerd is, kan er in tweede instantie ook gebruik gemaakt worden van vasopressoren. Hierbij komen dopamine, norepinephrine, epinephrine of vasopressine in aanmerking (DeClue, 2010). Vasopressoren zullen aanleiding geven tot vasoconstrictie door hun α -adrenerge werking en op deze manier zal de vasculaire weerstand verbeteren. Bij de hond wordt vaak gekozen voor de toediening van lage dosissen dopamine, dankzij de stimulatie van dopaminerge receptoren zou dit namelijk aanleiding geven tot verhoogde renale bloedvloeï (Brady en Otto, 2001). Ook in de humane geneeskunde wordt de toediening van dopamine in lage dosissen vaak toegepast bij kritieke patiënten om het risico op nierfalen te verlagen. Nochtans in de door Bellomo et al. (2000) uitgevoerde studie is gebleken dat deze therapie eigenlijk geen duidelijke bescherming biedt tegen renale dysfunctie. Zoals eerder besproken kan bij sommige honden met sepsis een relatieve bijnierinsufficiëntie aangetoond worden en bij deze honden zal een behandeling met vasopressoren vaker in aanmerking komen (Martin et al., 2008).

2.4.2. Doelgerichte therapie

Buiten de ondersteunende therapie zijn er weinig specifieke en gevalideerde farmaca beschikbaar voor de behandeling van sepsis. In de humane geneeskunde is recombinant proteïne C het enige geregistreerde therapeutikum voor sepsis (Remick, 2007). Zoals eerder vermeld is proteïne C een belangrijk anti-coagulans, dat ook in de geactiveerde vorm kan binden aan een endotheel cel proteïne C receptor. Dit complex zou een rol spelen in een uiteindelijke vermindering van de productie van inflammatoire cytokines zoals TNF- α en IL-6. Het geactiveerde proteïne C werkt dus niet alleen als een anti-coagulans, maar ook anti-inflammatoir (Esmon, 2003). In een studie uitgevoerd door Bernard et al. (2001) werd drotrecogin- α (recombinant humaan geactiveerd proteïne C) toegediend aan humane patiënten met ernstige sepsis. Bij deze patiënten werd er een vermindering van het relatieve risico op sterfte gezien met bijna 20 %. Ook bij de hond heeft het recombinant humaan geactiveerd proteïne C een anti-thrombotische en anti-coagulatieve werking, zoals gezien in een model van

thrombose van de coronaire arteries (Jackson et al., 2000). Om een vergelijkbaar effect te krijgen, is er echter bij de hond wel een 15 tot 20 maal hogere dosis nodig dan bij de mens (Jackson et al., 2000). Andere nadelen van drotrecogin- α bij de hond zijn de snelle eliminatie en de onmogelijkheid van herhaalde toediening wegens een antigenische werking bij niet humane speciës (Hopper en Bateman, 2005). Tot slot is het ook een dure therapie, waardoor het gebruik in de diergeneeskunde niet evident is (DeClue, 2010).

Een andere benadering is de toediening van insuline om hyperglycemie tegen te gaan. Stress-geïnduceerde hyperglycemie wordt namelijk vaak gezien bij kritieke sepsis-patiënten. Deze hyperglycemie is het resultaat van een overmaat aan contra-regulerende hormonen (glucagon, groeihormoon, catecholamines en glucocorticoïden) en een overproductie van TNF- α , IL-1 en IL-6. Dit alles leidt tot een insuline-resistentie waarbij de hepatische gluconeogenese ongestoord kan blijven doorgaan. Een bijkomende factor in het ontstaan van de hyperglycemie is de gestoorde insuline-gemedieerde opname van glucose in de skeletspieren (McCowen et al., 2001).

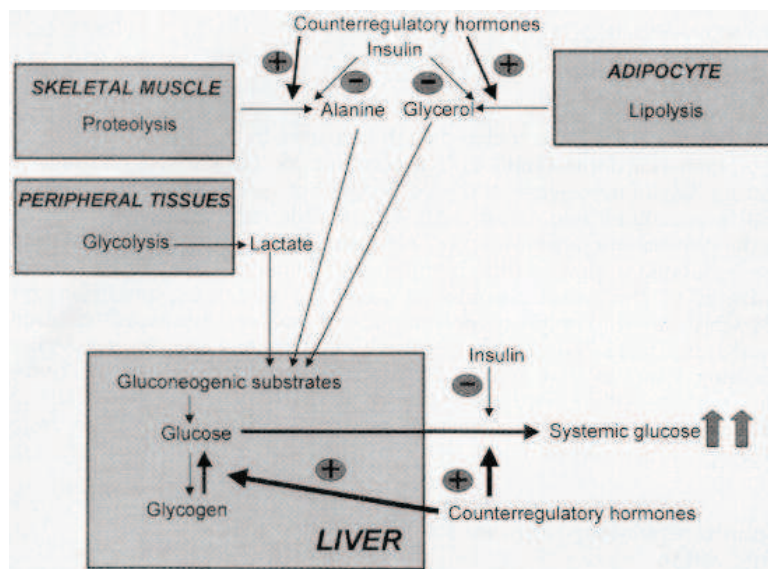


Fig. 2 Factoren die de gluconeogenese stimuleren bij kritieke sepsis-patiënten (naar McCowen et al., 2001)

In een humane studie uitgevoerd door Leonidou et al. (2007) werd gezien dat deze stress-geïnduceerde hyperglycemie samengaat met een verhoogde cytokineproductie en een verhoogde mortaliteit bij patiënten met ernstige sepsis. Een studie van Van den Berghe et al. (2001) heeft aangetoond dat de morbiditeit en de mortaliteit bij deze kritieke patiënten verminderd kan worden door middel van een intensieve insuline therapie. Hierbij werd ook aangetoond dat voornamelijk de glycemische controle belangrijk is voor deze vermindering eerder dan de eigenlijke dosis van insuline (Van den Berghe et al., 2003). In een veterinaire studie van Torre et al. (2007) werden 245 honden geëvalueerd die opgenomen waren in de afdeling intensieve zorgen, waarbij de incidentie van hyperglycemie 16 % bedroeg. Dit geeft aan dat ook bij de hond stress-geïnduceerde hyperglycemie gezien wordt bij ernstig zieke dieren. In deze studie vertoonden de honden met hyperglycemie vaker septische complicaties dan de honden zonder hyperglycemie. Het effect van een therapie met insuline

bij honden met sepsis is op dit moment nog niet gekend, maar deze behandeling heeft zeker nut bij septische patiënten (DeClue, 2010).

Er werd ook reeds onderzoek gedaan naar het gebruik van corticosteroïden om de inflammatie tegen te gaan. Het gebruik van corticosteroïden in een hoge dosis bleek echter niet effectief en zorgde ook voor immunosuppressieve, ulcerogene en prothrombotische toestanden. In het kader van de relatieve bijnierinsufficiëntie bij sepsis zou een behandeling met corticosteroïden aan een lage dosis nut kunnen hebben (DeClue, 2010). Zo werd in een studie door Annane et al. (2002) gevonden dat de toediening van een lage dosis van hydrocortisone en fludrocortisone gedurende 7 dagen zorgde voor een verminderde mortaliteit bij humane patiënten met septische shock en relatieve bijnierinsufficiëntie. Uit een latere studie van Sprung et al. (2008) bleek echter dat het gebruik van een lage dosis hydrocortisone geen effect had op de mortaliteit bij patiënten met septische shock. Ook het totaal aantal patiënten waarbij er een omkering van de shocktoestand gezien werd, was hetzelfde voor zowel de groep die hydrocortisone kreeg als voor de groep die placebo toegediend kreeg. Wel werd er gezien dat die omkering sneller was bij de patiënten die hydrocortisone kregen. In dezelfde studie werd ook gevonden dat neveneffecten zoals superinfecties meer gezien werden in de groep die onder hydrocortisone-therapie stond. Bij de hond is het effect van een therapie met een lage dosis corticosteroïden nog niet bestudeerd (Burkitt et al., 2007). Er is wel een geval beschreven door Peyton en Burkitt (2009) waarbij een hond, met septische shock en relatieve bijnierinsufficiëntie, een reversibele shocktoestand vertoonde binnen de twee uur na een hydrocortisone toediening.

Een ander gebied waar nog vooruitgang in kan worden geboekt, is het gebruik van polymyxine. Deze stof gaat namelijk een binding aangaan met het LPS van gram-negatieve bacteriën en zorgen voor een neutralisatie ervan (DeClue, 2010). Zoals eerder beschreven is het ook juist dit LPS dat bij gram-negatieve sepsis gaat zorgen voor een activatie van het immuunsysteem. Uit een studie van Sentürk (2005) bleek dat het gebruik van polymyxine bij honden een duidelijk nut kan hebben. In deze studie werden 30 endotoxemische honden verdeeld in een testgroep en een controlegroep. De honden in de testgroep kregen polymyxine-E (colistine) toegediend, naast de behandeling met ampicilline en de vloeistoftherapie die werden toegepast voor beide groepen. Bij de honden in de testgroep werden er duidelijke anti-endotoxische effecten gezien zoals een kortere capillaire vullingstijd ("capillary refill time", CRT), een betere hydratatietoestand, een betere polskwaliteit en een verminderde concentratie aan TNF- α in het serum. Ook bij het gebruik van polymyxine-B werd er een verminderde mortaliteit gezien bij honden met endotoxische shock (From et al., 1979). Ondanks deze gunstige eigenschappen van polymyxines, is het gebruik ervan echter beperkt wegens hun nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit (Davies en Cohen, 2011).

2.5. Invloed van sepsis op de farmacokinetiek van geneesmiddelen

Antibiotica zijn nog steeds de meest gebruikte geneesmiddelen bij sepsis aangezien er nog niet veel vooruitgang is geboekt bij de ontwikkeling van nieuwe therapieën (Otto, 2007). In het kader van een effectieve antibioticum therapie is het bepalen van de optimale dosis erg belangrijk en bij deze bepaling moet er met een aantal factoren rekening gehouden worden. Zo kunnen pathofysiologische

veranderingen, zoals gezien bij kritieke patiënten, aanleiding geven tot belangrijke variaties in een aantal farmacokinetische parameters. Die veranderde parameters gaan dan op hun beurt een invloed hebben op de optimale dosis van de geneesmiddelen. De twee belangrijkste parameters in dit opzicht zijn het distributievolume (Vd) en de klaring (clearance, CL), waarbij de bepaling van de initiële dosis van het geneesmiddel onder andere gebaseerd wordt op het distributievolume en de klaring een rol gaat spelen bij de bepaling van de onderhoudsdosis (Varghese et al, 2010).

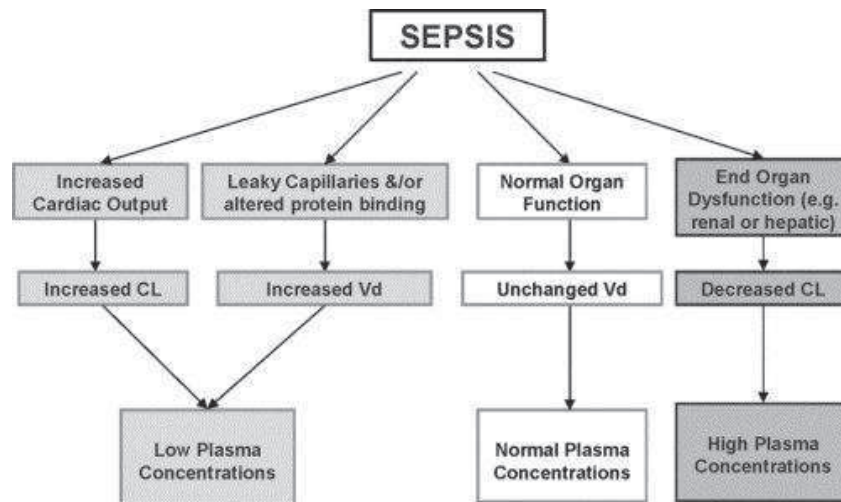


Fig. 3 Pathofysiologische veranderingen bij sepsis en hun invloed op farmacokinetiek, waarbij Vd = distributievolume en CL = klaring (uit Roberts et al., 2009)

De startdosis van een geneesmiddel wordt berekend aan de hand van de benodigde plasmaconcentratie en het distributievolume. Bij een septische patiënt zal het distributievolume van hydrofiele stoffen, waaronder bv. β -lactam antibiotica, aminoglycosiden en glycopeptiden, vergroten en dit door een vergroting van de extravasculaire ruimte. Bij sepsis gaan de vrijgekomen inflammatoire mediators namelijk schade veroorzaken aan het vasculair endotheel waardoor er vocht naar buiten treedt uit de bloedvaten. Om deze reden zal bij hydrofiele stoffen een hogere startdosis noodzakelijk zijn in geval van sepsis. Bij lipofiele stoffen zoals fluoroquinolones, macroliden, rifampicine en linezolid zal een hogere startdosis voornamelijk van belang zijn bij obese patiënten. Deze stoffen dringen namelijk dieper door in vetweefsel waardoor het bereiken van de benodigde plasmaconcentratie wordt bemoeilijkt bij deze patiënten (Mckenzie, 2011).

Bij het gebruik van onder andere aminoglycosiden, fluoroquinolones en polymyxines wordt best gestart met een hoge dosis, op die manier wordt het bactericidaal effect van deze concentratieafhankelijke antibiotica maximaal benut. Wat nog wel opgemerkt moet worden is dat het gebruik van aminoglycosiden en polymyxines risico's inhoudt, dit door de toxische effecten geassocieerd met het toedienen van deze stoffen. Bij de tijdsafhankelijke antibiotica, waar de tijd gedurende dewelke het antibioticum zich boven de minimaal inhibitorische concentratie (MIC) bevindt belangrijk is, wordt er vaak toch gestart met een hoge startdosis om te zorgen voor een goede weefselpenetratie. Bij dit type

van antibiotica, denk maar aan β -lactams en glycopeptiden, is de beste optie eigenlijk een continue toediening (Mckenzie, 2011).

Daarnaast kunnen ook veranderingen in de halfwaardetijd van eliminatie ($T_{1/2\text{ el}}$) van de antibiotica een rol spelen, deze parameter is namelijk afhankelijk van V_d en CL . Wanneer bij een septische patiënt hypotensie optreedt en persisteert, wordt er gegrepen naar vasopressoren. Dit kan aanleiding geven tot een verhoogde cardiac index (CI) die op zijn beurt kan leiden tot een stijging van de renale doorbloeding. De klaring van geneesmiddelen die renaal worden uitgescheiden zal hierdoor toenemen, waardoor $T_{1/2\text{ el}}$ kan stijgen. Wanneer er orgaanfalen optreedt kunnen de lever en de nier hierin betrokken geraken. In geval van nier- en/of leverfalen wordt er een gedaalde CL , een verlengde $T_{1/2\text{ el}}$ en eventueel een toxisch effect gezien. Deze toxiciteit kan het resultaat zijn van verhoogde antibiotica concentraties of accumulatie van metabolieten (Roberts et al., 2009). Bij patiënten met erge sepsis wordt er ook vaak hypoalbuminemie gezien en dit kan ook een impact hebben op de benodigde dosis. Bepaalde antibiotica hebben namelijk een sterke eiwitbinding en door het tekort aan albumine vergroot de vrije fractie van deze stoffen. Dit kan leiden tot een groter V_d en eventueel ook tot een grotere renale CL (Pea en Viale, 2009).

Ook in de diergeneeskunde zijn er op dit gebied een aantal studies gedaan. Sumano et al. (2004) evalueerde de farmacokinetiek van het cephalosporine cefotaxime bij honden met sepsis. Honden met erge sepsis kregen twee maal per dag een dosis van 20 mg/kg intraveneus toegediend, terwijl honden met een matig erge sepsis twee maal per dag 10 mg/kg kregen. Uit het onderzoek bleek dat deze dosissen geschikt zijn voor de behandeling van septicemie bij de hond. Bij veulens is vooral het gebruik van amikacine, een aminoglycoside, reeds grondig bestudeerd. Zo werd in een studie uitgevoerd door Bucki et al. (2004) gevonden dat de plasmaconcentratie van amikacine een half uur na toediening duidelijk hoger was bij klinisch gezonde veulens in vergelijking met gehospitaliseerde veulens. In de groep gehospitaliseerde veulens waren een aantal dieren met sepsis opgenomen, waarbij wel bleek dat de plasmaconcentratie van amikacine bij septische veulens niet significant verschillend was van de plasmaconcentraties die gemeten werden bij de andere gehospitaliseerde veulens. In een andere studie van Wichtel et al. (1992) werd dan weer gezien dat de klaring van amikacine gedaald was bij veulens die verkeerden in een erge septische toestand.

2.6. Bespreking

Zowel in de humane geneeskunde als in de diergeneeskunde is sepsis een belangrijke aandoening. Deze ziekte leidt immers tot een hoge morbiditeit en mortaliteit bij mens en dier (de Laforcade et al., 2003). Vooral in de humane geneeskunde wordt er veel onderzoek gedaan naar sepsis, maar ook in de diergeneeskunde, voornamelijk bij de kleine huisdieren, wordt er meer en meer gewerkt rond deze aandoening. Ondanks de vooruitgang die gemaakt is op bepaalde vlakken, blijft de ziekte zowel klinisch als economisch van groot belang. Op economisch vlak zorgt sepsis namelijk in de humane geneeskunde voor een zware belasting van de gezondheidszorg (Martin et al., 2003).

Het correct definiëren van sepsis is iets waar voornamelijk in de humane geneeskunde hard op is gewerkt (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003). In de diergeneeskunde wordt er gebruik gemaakt van

de humane definities mits enkele aanpassingen. Zo zijn de SIRS criteria aangepast voor het gebruik bij de hond (Hauptman et al., 1997; de Laforcade et al., 2003) en ook het PIRO-classificatiesysteem is reeds toegepast op de diergeneeskunde (Otto, 2007).

Het is belangrijk om te vermelden dat er een discrepantie bestaat tussen de diersoorten in verband met de rapportering over sepsis. De meeste studies over sepsis in de diergeneeskunde gebeuren namelijk bij de kleine huisdieren en dan voornamelijk bij de hond. Daarnaast is ook het paard nog te vermelden als een diersoort waarbij er wat studies gebeuren. De prevalentie van sepsis is in de diergeneeskunde nog niet goed in kaart gebracht, maar Otto (2002) beschreef wel een stijging van het aantal gevallen bij de hond. Dit sluit aan met de situatie bij de mens. (Martin et al., 2003). Er moet nog wel opgemerkt worden dat er uit de studie van Otto (2002) geen conclusies kunnen getrokken worden aangaande de werkelijke prevalentie van sepsis bij de hond. Het gaat hier namelijk maar over één enkele studie en daarenboven vond de studie plaats in een universitaire dierenkliniek. De werkelijke prevalentie zal pas bepaald kunnen worden na grondig onderzoek in zowel eerste lijns-praktijken als meer gespecialiseerde instituten (Otto, 2007). Naast de stijgende prevalentie van de ziekte, wordt bij de mens nog een andere belangrijke trend vastgesteld, namelijk het toenemend belang van gram-positieve sepsis (Martin et al., 2003). Deze nieuwe ontwikkeling wordt nog niet gezien bij de hond en gram-negatieve bacteriën blijven bij deze diersoort nog steeds de belangrijkste oorzaak van sepsis (Gebhardt et al., 2009).

Om de pathofysiologie van sepsis te bestuderen is er vaak gebruik gemaakt van knaagdieren als model voor de mens (Otto, 2007). Er is echter ook reeds gewerkt met de hond als model en bij sepsis vertoont dit dier net zoals de mens initiëel een hyperdynamische respons (Natanson et al., 1986). In functie van het belang van gram-negatieve sepsis is in de literatuur de reactie op LPS het best beschreven (Brady en Otto, 2001), de oorspronkelijke diermodellen voor sepsis waren namelijk modellen van endotoxemie (Otto, 2007). Een belangrijke opmerking bij deze endotoxemische modellen is dat ze klinisch niet echt relevant zijn. Sepsis is namelijk meestal het gevolg van een infectie met levende bacteriën en in deze modellen werd er enkel gewerkt met LPS (Otto, 2007). Ondanks het onderzoek dat gedaan wordt hieromtrent, is bij mens en dier de pathofysiologie van sepsis tot nu toe nog niet volledig gekend (DeClue, 2010). Specifiek bij de hond is er wel al dieper ingegaan op een aantal zaken zoals de invloed van het ras en de leeftijd op de cytokineproductie (Nemzek et al., 2007; Deitschel et al., 2010), de neutrofielfunctie (Webb et al., 2007) en de hemostatische veranderingen geassocieerd met sepsis (de Laforcade et al., 2003; Jessen et al., 2010). In het algemeen is verder onderzoek op het vlak van pathofysiologie dus zeker nuttig aangezien een betere kennis hiervan kan helpen bij de ontwikkeling van doelgerichte therapieën (Brady en Otto, 2001).

De behandeling van sepsis is momenteel grotendeels gelimiteerd tot een ondersteunende therapie. In de humane geneeskunde is er de laatste decennia wel veel onderzoek verricht naar de ontwikkeling van nieuwe therapieën, maar zonder veel resultaat (Otto, 2007). De belangrijkste doorbraak in de humane geneeskunde is het gebruik van recombinant proteïne C, tot nu toe het enige geregistreerde therapeutikum voor sepsis (Remick, 2007). In de diergeneeskunde is er nog maar weinig vooruitgang

geboekt op het vlak van nieuwe therapieën, zo is er bij de hond nog veel progressie mogelijk. Een aantal behandelingen die reeds gunstige effecten hebben getoond bij de mens zijn namelijk nog niet echt getest bij septische honden. Een therapie die wel getest is bij de hond is het gebruik van polymyxines. Uit de studies hieromtrent bleek dat het toedienen van deze stoffen gunstige resultaten gaf (From et al., 1979; Sentürk, 2005). Desondanks is het gebruik van polymyxines beperkt wegens de toxiciteit die ermee gepaard gaat (Davies en Cohen, 2011).

Een laatste aspect dat belangrijk is in verband met de behandeling van sepsis, is de optimalisatie van de dosis van geneesmiddelen. Vooral in de humane geneeskunde zijn hier veel studies over verricht, waaruit bleek dat sepsis een belangrijke invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Aangezien de behandeling van sepsis voornamelijk gelimiteerd is tot een ondersteunende therapie, is het belangrijk om rekening te houden met een eventuele aanpassing van de dosis aan antibiotica om de kans op slagen van de behandeling te verhogen en de kans op toxische effecten te verlagen (Varghese et al., 2010).

Tenslotte zijn er bij deze literatuurstudie nog een aantal beperkingen te vermelden. Het merendeel van de informatie omtrent sepsis komt namelijk uit humane en experimentele studies en daardoor zijn een aantal aspecten van deze studie voornamelijk gebaseerd op de kennis die verworven is bij de mens. In het kader van de experimentele studies, waar er gebruik wordt gemaakt van knaagdieren, is het ook belangrijk om op te merken dat er niet zomaar geëxtrapoleerd kan worden van het diermodel naar de mens of een andere diersoort (Esmon, 2004). Als laatste beperking kan nog vermeld worden dat de continue ontwikkelingen in verband met sepsis een actuele stand van zaken bemoeilijken.

3. LITERATUURLIJST

1. Annane D., Sébille V., Charpentier C., Bollaert P.E., François B., Korach J.M., Capellier G., Cohen Y., Azoulay E., Troché G., Chaumet- Riffaut P., Bellissant E. (2002). Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of the American Medical Association* 288, 862-871.
2. Bellomo R., Chapman M., Finfer S., Hickling K., Myburgh J. (2000). Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 356, 2139-2143.
3. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J.S., Garber G.E., Helterbrand J.D., Ely E.W., Fisher C.J. (2001). Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 344, 699-709.
4. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101, 1644-1655.
5. Brady C.A., Otto C.M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31, 1147-1162.
6. Brewer B.D., Koterba A.M. (1988). Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Veterinary Journal* 20, 18-22.
7. Brewer B.D., Koterba A.M., Carter R.L., Rowe E.D. (1988). Comparison of empirically developed sepsis score with a computer generated and weighted scoring system for the identification of sepsis in the equine neonate. *Equine Veterinary Journal* 20, 23-24.
8. Bucki E.P., Giguere S., Macpherson M., Davis R. (2004). Pharmacokinetics of once-daily amikacin in healthy foals and therapeutic drug monitoring in hospitalized equine neonates. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 728-733.
9. Burkitt J.M., Haskins S.C., Nelson R.W., Kass P.H. (2007). Relative adrenal insufficiency in dogs with sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 226-231.
10. Cohen N.D. (1994). Causes of and farm-management factors associated with disease and death in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 204, 1644-1651.
11. Davies B., Cohen J. (2011). Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infectious Diseases* 11, 65-71.
12. DeClue A. (2010). Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: Ettinger S.J. and Feldman E.C. (Editors) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 523-527.

13. Deitschel S.J., Kerl M.E., Chang C.H., DeClue A.E. (2010). Age-associated changes to pathogen-associated molecular pattern-induced inflammatory mediator production in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20, 494-502.
14. De Laforcade A.M., Freeman L.M., Shaw S.P., Brooks M.B., Rozanski E.A., Rush J.E. (2003). Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 674-679.
15. Esmon C.T. (2003). The protein C pathway. *Chest* 124, 26S-32S.
16. Esmon C.T. (2004). Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Critical Care Medicine* 32, S219-S222.
17. Fernandes C.J., Akamine N., Knobel E. (2008). Myocardial depression in sepsis. *Shock* 30 (Suppl. 1), 14-17.
18. From A.H.L., Fong J.S.C., Good R.A. (1979). Polymyxin B sulphate modification of bacterial endotoxin: effects on the development of endotoxin shock in dogs. *Infection and Immunity* 23, 660-664.
19. Gebhardt C., Hirschberger J., Rau S., Arndt G., Krainer K., Schweigert F.J., Brunnberg L., Kaspers B., Kohn B. (2009). Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 450-458.
20. Geroulanos S., Douka E.T. (2006). Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Medicine* 32, 2077-2077.
21. Hauptman J.G., Walshaw R., Olivier N.B. (1997). Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Veterinary Surgery* 26, 393-397.
22. Henson S., Barton M.H. (2001). Bacterial isolates and antibiotic sensitivity patterns from septicemic neonatal foals: a 15 year retrospective study (1986-2000). In: *Proceedings of the Dorothy Havemeyer Foundation Neonatal Septicemia Workshop 3*, Talliores, France, 350-352. *Bron: Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* (2005) 21, 273-293.
23. Hopper K., Bateman S. (2005). An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Clinical Care* 15, 83-91.
24. Jackson C.V., Bailey B.D., Shetler T.J. (2000). Pharmacological profile of recombinant, human activated protein C (LY203638) in a canine model of coronary artery thrombosis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 295, 967-971.
25. Jessen L.R., Wiinberg B., Kjølgaard-Hansen M., Jensen A.L., Rozanski E., Kristensen A.T. (2010). Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity in healthy and diseased dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 39, 296-301.

26. Kenney E.M., Rozanski E.A., Rush J.E., deLaforcade-Buress A.M., Berg J.R., Silverstein D.C., Montealegre C.D., Jutkowitz L.A., Adamantos S., Ovbey D.H., Boysen S.R., Shaw S.P. (2010). Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 83-87.
27. Koterba A.M., Brewer B.D., Tarplee F.A. (1984). Clinical and clinicopathological characteristics of the septicemic neonatal foal: review of 38 cases. *Equine Veterinary Journal* 16, 376-383.
28. Leonidou L., Mouzaki A., Michataki M., Delastic A.L., Kyriazopoulou V., Bassaris H.P., Gogos C.A. (2007). Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *Journal of Infection* 55, 340-346.
29. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine* 31, 1250-1256.
30. Marsh P.S., Palmer J.E. (2001). Bacterial isolates from blood and their susceptibility patterns in critically ill foals: 543 cases (1991-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, 1608-1610.
31. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine* 348, 1546-1554.
32. Martin L.G., Groman R.P., Fletcher D.J., Behrend E.N., Kemppainen R.J., Moser V.R., Hickey K.C. (2008). Pituitary-adrenal function in dogs with acute critical illness. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233, 87-95.
33. McCowen K.C., Malhotra A., Bistrian B.R. (2001). Stress-induced hyperglycemia. *Critical Care Clinics* 17, 107-124.
34. Mckenzie C. (2011). Antibiotic dosing in critical illness. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66, 1125-1131.
35. Mink S.N., Jacobs H., Bose D., Duke K., Cheng Z.Q., Liu G., Light R.B. (2003). Lysozyme: a mediator of myocardial depression and adrenergic dysfunction in septic shock in dogs. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 35, 265-275.
36. Mink S.N., Bose R., Roberts D.E., Jacobs H., Duke K., Bose D., Cheng Z.Q., Light R.B. (2005). Lysozyme binding to endocardial endothelium mediates myocardial depression by the nitric oxide guanosine 3', 5' monophosphate pathway in sepsis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 39, 615-625.
37. Mink S.N., Cheng Z.Q., Bose R., Jacobs H., Kasian K., Roberts D.E., Santos-Martinez L.E., Light R.B. (2007). Lysozyme, a mediator of sepsis, impairs the cardiac neural adrenergic response by nonendothelial release of NO and inhibitory G protein signalling. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 293, H3140-H3149.

38. Mink S.N., Kasian K., Martinez L.E.S., Jacobs H., Bose R., Cheng Z.Q., Light R.B. (2008). Lysozyme, a mediator of sepsis that produces vasodilatation by hydrogen peroxide signalling in an arterial preparation. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 294, H1724-H1735.
39. Mink S.N., Jacobs H., Cheng Z.Q., Kasian K., Santos Martinez L.E., Light R.B. (2009). Lysozyme, a mediator of sepsis that intrinsically generates hydrogen peroxide to cause cardiovascular dysfunction. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 297, H930-H948.
40. Natanson C., Fink M.P., Ballantyne H.K., MacVittie T.J., Conklin J.J., Parrillo J.E. (1986). Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *Journal of Clinical Investigation* 78, 259-270.
41. Nemzek J.A., Agrodnia M.D., Hauptman J.G. (2007). Breed-specific pro-inflammatory cytokine production as a predisposing factor for susceptibility to sepsis in the dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17, 368-372.
42. Osuchowski M.F., Welch K., Siddiqui J., Remick D.G. (2006). Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *Journal of Immunology* 177, 1967-1974.
43. Otto C.M. (2002). Sepsis. In: Wingfield W.E. and Raffae M.R. (Editors) *The Veterinary ICU Book*, Teton New Media, Jackson, WY, 695-709.
44. Otto C.M. (2007a). Sepsis in veterinary patients: what do we know and where can we go? *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17, 329-332.
45. Otto C.M. (2007b). Clinical trials in spontaneous disease in dogs: a new paradigm for investigations of sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17, 359-367.
46. Pea F., Viale P. (2009). Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock-does the dose matter? *Critical Care* 13, 214.
47. Peyton J.L., Burkitt J.M. (2009). Critical illness-related corticosteroid insufficiency in a dog with septic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 262-268.
48. Raisis A.L., Hodgson J.L., Hodgson D.R. (1996). Equine neonatal septicaemia: 24 cases. *Australian Veterinary Journal* 73, 137-140.
49. Remick D.G. (2007). Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Pathology* 170, 1435-1444.
50. Roberts J.A., Pharm B., Lipman J. (2009). Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine* 37, 840-851.
51. Sanchez L.C. (2005). Equine neonatal sepsis. *Veterinary Clinics of North America – Equine Practice* 21, 273-293.

52. Sentürk S. (2005). Evaluation of the anti-endotoxic effects of polymyxin-E (colistin) in dogs with naturally occurred endotoxic shock. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28, 57-63.
53. Silva E., Passos R.D.H., Ferri M.B., Poli de Figueiredo L.F. (2008). Sepsis: From bench to bedside. *Clinics* 63, 109-120.
54. Sprung C.L., Annane D., Keh D., Moreno R., Singer M., Freivogel K., Weiss Y.G., Benbenishty J., Kalenka A., Forst H., Laterre P.F., Reinhart K., Cuthbertson B.H., Payen D., Briegel J. (2008). Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *New England Journal of Medicine* 358, 111-124.
55. Stewart A.J., Hinchcliff K.W., Saville W.J.A., Jose-Cunilleras E., Hardy J., Kohn C.W., Reed S.M., Kowalski J.J. (2002). *Actinobacillus* sp bacteremia in foals: clinical signs and prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 464-471.
56. Sumano H., Gutierrez L., Ocampo L. (2004). Pharmacokinetics and clinical efficacy of cefotaxime for the treatment of septicemia in dogs. *Acta Veterinaria Hungarica* 52, 85-95.
57. Torre D.M., deLaforcade A.M., Chan D.L. (2007). Incidence and clinical relevance of hyperglycemia in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 971-975.
58. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bouillon R. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 345, 1359-1367.
59. Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R., Weekers F., Verwaest C., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P. (2003). Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Critical Care Medicine* 31, 359-366.
60. Van den Biggelaar A.H.J., Huizinga T.W.J., de Craen A.J.M., Gussekloo J., Heijmans B.T., Frolich M., Westendorp R.G.J. (2004). Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Experimental Gerontology* 39, 1407-1414.
61. Varghese J.M., Roberts J.A., Lipman J. (2010). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Current Opinion in Anesthesiology* 23, 472-478.
62. Webb C., McCord K., Dow S. (2007). Neutrophil function in septic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 982-989.
63. Wichtel M.G., Breuhaus B.A., Aucoin D. (1992). Relation between pharmacokinetics of amikacin sulfate and sepsis score in clinically normal and hospitalized neonatal foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200, 1339-1343.
64. Wilson W.D., Madigan J.E. (1989). Comparison of bacteriologic culture of blood and necropsy specimens for determining the cause of foal septicemia – 47 cases (1978-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195, 1759-1763.

65. Wong P.M.C., Chung S.W., Sultz B.M. (2000). Genes, receptors, signals and responses to lipopolysaccharide endotoxin. *Scandinavian Journal of Immunology* 51, 123-127.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010-2011

VERSLAG VAN DE DIERENARTSENSTAGE

Door

Tinne PETS

Stageverslag in het kader van de Masterproef

De auteur geeft de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie.

Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren.

De auteur is niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.

WOORD VOORAF:

Bij deze zou ik graag iedereen willen bedanken die geholpen heeft bij het tot stand komen van dit stageverslag.

In eerste instantie zou ik graag de dierenartsen willen bedanken die me hebben begeleid gedurende deze stages. Dankzij hun enthousiasme heb ik heel veel plezier beleefd aan deze twee stages.

Tenslotte zou ik nog graag mijn ouders willen bedanken voor hun onvoorwaardelijke steun gedurende de voorbije jaren.

Inhoudsopgave

1.	Stage gezelschapsdieren.....	1
1.1.	Logboek stage gezelschapsdieren.....	1
1.2.	Casuïstiek gezelschapsdieren.....	5
1.2.1.	Anamnese.....	5
1.2.2.	Onderzoek.....	5
1.2.3.	Probleemlijst.....	5
1.2.4.	Differentiaaldiagnose acuut braken.....	5
1.2.5.	Diagnose.....	6
1.2.6.	Behandeling.....	6
1.2.7.	Resultaat.....	7
1.2.8.	Literatuur.....	7
1.3.	Analyse van structuur en management praktijk gezelschapsdieren.....	7
2.	Stage grote huisdieren.....	9
2.1.	Logboek stage grote huisdieren.....	9
2.2.	Casuïstiek grote huisdieren.....	11
2.2.1.	Anamnese.....	11
2.2.2.	Onderzoek.....	11
2.2.3.	Differentiaaldiagnose.....	11
2.2.4.	Diagnose.....	12
2.2.5.	Behandeling.....	12
2.2.6.	Prognose.....	13
2.2.7.	Literatuur.....	13
2.3.	Analyse van structuur en management praktijk grote huisdieren.....	13
3.	Algemene reflectie.....	15

1. STAGE GEZELSCHAPSDIEREN

1.1. LOGBOEK STAGE GEZELSCHAPSDIEREN

Datum	Uur	Aard consultatie/ huis-/ bedrijfsbezoek	Opmerkingen
02/08/2010	9u30	Detartratie kat	Geen
02/08/2010	10u30	Oorschurft hond	Geen
02/08/2010	11u00	Castratie hond	Geen
02/08/2010	14u30	Keelontsteking hond	Diagnose kennelhoest
02/08/2010	15u00	Diarree kat	Geen
02/08/2010	15u30	Anticonceptie (prikpil) hond	Geen
02/08/2010	16u00	Claudicatie kat	Geen
02/08/2010	16u25	Vaccinatie Parvovirus (kattenziekte) + Leptospirose (rattenziekte) hond	Geen
02/08/2010	16u55	Vaccinatie Parvovirus + Leptospirose hond	Tandsteen
02/08/2010	18u30	Vaccinatie Parvovirus + Leptospirose hond	Geen
02/08/2010	18u50	Claudicatie hond	Diagnose kruisbandruptuur
02/08/2010	19u25	Vaccinatie kattenziekte + kattenniesziekte kat	Geen
02/08/2010	19u40	Algemeen ziek kat	Antibioticabehandeling
02/08/2010	20u05	Vaccinatie parvovirus + leptospirose hond	Geen
02/08/2010	20u20	Ophalen hond (castratie)	Geen
02/08/2010	20u30	Ophalen kat (tandsteen)	Geen
02/08/2010	20u40	Ophalen hond (oorontsteking)	Geen
03/08/2010	8u30	Detartratie kat	Geen
03/08/2010	9u00	Detartratie hond	Geen

Datum	Uur	Aard consultatie/ huis-/ bedrijfsbezoek	Opmerkingen
03/08/2010	9u45	Verwijderen tumor kat	Geen
03/08/2010	14u00	Ademhalingsproblemen hond	Geen
03/08/2010	14u30	Vaccinatie parvovirus + leptospirose hond	Ademhalingsstoornis (hoesten)
03/08/2010	15u00	Vaccinatie kattenziekte + kattenniesziekte kat	Geen
03/08/2010	15u20	Vaccinatie kennelhoest hond	Behandeling gistinfectie oor
03/08/2010	15u50	Ophalen hond (tandsteen)	Geen
03/08/2010	18u30	Huidprobleem (olifantshuid) hond	Geen
03/08/2010	19u00	Huidprobleem (oksel) hond	Geen
03/08/2010	19u30	Ophalen kat (tandsteen)	Geen
03/08/2010	19u40	Cherry eye pup	Operatie nodig
03/08/2010	20u05	Vaccinatie rabïes hond	Geen
04/08/2010	9u00	Teelbaldermatitis (scheerbrand) hond	Geen
04/08/2010	9u30	Huidprobleem hond (voedselallergie)	Geen
04/08/2010	10u00	Cornea-ulcus kat (operatie)	Geen
04/08/2010	10u55	Kruisbandruptuur hond (operatie)	Geen
04/08/2010	12u00	Kruisbandruptuur hond (operatie)	Geen
04/08/2010	13u25	Verwijderen mesenchymale gezwellen hond (operatie)	Geen
04/08/2010	18u30	Ophalen hond (kruisbandruptuur)	Geen
04/08/2010	18u45	Claudicatie hond	Diagnose kruisbandruptuur
04/08/2010	19u15	Oorontsteking kat	Geen
04/08/2010	19u45	Onsteking tussen de teenkussentjes hond	Geen
04/08/2010	20u10	Vaccinatie kattenziekte + leucose kitten + opstellen gezondheidscertificaat	Geen

Datum	Uur	Aard consultatie/ huis-/ bedrijfsbezoek	Opmerkingen
04/08/2010	20u30	Ophalen hond (gezwollen)	Geen
04/08/2010	20u45	Ophalen hond (2 ^e kruisbandruptuur)	Geen
05/08/2010	9u30	Detartratie kat	Geen
05/08/2010	10u10	Huisbezoek: vaccinatie kattenziekte + kattenniesziekte kat	Geen
05/08/2010	10u50	Huisbezoek: braken + 1x diarree met bloed kat	Nierfalen? (oude kat)
05/08/2010	11u30	Claudicatie hond	Diagnose patellaluxatie
05/08/2010	14u00	Cornea-ulcus hond	Ingegroeide nagel
05/08/2010	14u30	Huisbezoek: opgezwollen gewrichten + mank (arthritis) haan	Antibioticabehandeling
05/08/2010	15u00	Vaccinatie kattenziekte + niesziekte kitten	Vlooiënbehandeling
05/08/2010	15u35	Vaccinatie kattenziekte + niesziekte 2 katten	Bloedname op vraag eigenaar
05/08/2010	16u00	Vaccinatie kennelhoest + leptospirose + parvovirus hond	Geen
05/08/2010	16u20	Castratie hond	Verwijderen persisterende melktanden
05/08/2010	18u20	Huidprobleem (hals) hond	Geen
05/08/2010	18u55	Braken hond	Geen
05/08/2010	19u25	Vaccinatie kattenziekte + niesziekte kat	Geen
05/08/2010	19u45	Anorexie (ontstoken tandvlees door tandsteen) kat	Geen
05/08/2010	20u10	Huidpatiënt: allergische reactie rond staart hond	Zonnebrand
05/08/2010	20u40	Vaccinatie kattenziekte +niesziekte kat	Geen
05/08/2010	20u55	Ophalen hond (castratie)	Geen
06/08/2010	10u00	Losgekomen hechting gesteriliseerde kat	Infectie met enterococcon op wonde (zelf aangebracht)

Datum	Uur	Aard consultatie/ huis-/ bedrijfsbezoek	Opmerkingen
06/08/2010	10u40	Castratie hond	Geen
06/08/2010	14u00	Vaccinatie leptospirose + parvovirus 2 honden	Geen
06/08/2010	14u35	Algemeen ziek (wegkwijnen) kitten	Parvovirusinfectie
06/08/2010	15u10	Oogprobleem konijn	Enucleatie vereist
06/08/2010	15u55	Controle genezende cornea-ulcus hond	Geen
06/08/2010	16u30	Controle na vermoedelijke opname grasaar in neus	Nu ok maar verdere controle vereist
06/08/2010	18u30	Huidprobleem (seborrhoe) kat	Geen
06/08/2010	19u10	Vlekje op oog hond	Gewoon een pigmentvlekje
06/08/2010	19u30	Omvalen + bewegen met hoofd hond	Tumor of bloeding? ; behandeling met corticosteroïden
06/08/2010	20u10	Ophalen hond (castratie)	Geen
07/08/2010	10u00	Claudicatie kat	Vermoedelijk arthrose (oude kat)
07/08/2010	10u35	Vaccinatie kattenziekte + niesziekte + opstellen gezondheidscertificaat kitten	Geen
07/08/2010	11u00	Vaccinatie kennelhoest hond	Geen
07/08/2010	11u25	Vaccinatie parvovirus + leptospirose hond	Geen
07/08/2010	11u55	Vaccinatie parvovirus + leptospirose hond	Behandeling oorontsteking
07/08/2010	12u20	Blaasonsteking kat	Geen

1.2. CASUÏSTIEK GEZELSCHAPSDIEREN

1.2.1. Anamnese

Een 10 jaar oude Beagle, een intact teefje, werd aangeboden met plotse braakneigingen en een beeld van pijn in het abdomen. De eetlust van de hond was verminderd en het dier was duidelijk ongemakkelijk. Initieel was het braaksel verteerd en daarna was het meer vloeibaar geworden en was er ook gal aanwezig. Het braken was één dag voor het bezoek aan de dierenarts gestart. Voor het optreden van de symptomen had de hond een hele dag in de tuin gezeten en de eigenaar vermoedde dat het dier gegeten had van de bloembollen.

1.2.2. Onderzoek

Het viel meteen op dat de hond erg ongemakkelijk was, het dier ging namelijk heel vaak plat op haar buik liggen en strekte zich dan helemaal uit. De lichaamstemperatuur bedroeg 38,3 C°, waaruit bleek dat het dier geen koorts had. Bij auscultatie van het hart werden geen abnormaliteiten gevonden, de hartfrequentie was normaal (100 slagen per minuut) en het hartritme was regelmatig. Ook de pols werd goed geslagen. De ademhalingsfrequentie was niet afwijkend en bedroeg 24 respiraties per minuut. De mucosae hadden een mooie roze kleur en de capillaire vullingstijd bleef onder de twee seconden. Bij palpatie van de lymfeknopen werden geen vergrotingen gevoeld. De palpatie van het abdomen was bij dit dier niet echt soepel. De hond is ook gewogen en het gewicht bedroeg 18 kg, dit was voor een Beagle toch een beetje te zwaar.

1.2.3. Probleemlijst

De belangrijkste klacht bij dit dier was het acuut braken. Het ging hier ook echt om braken en niet om regurgiteren. Het braaksel was namelijk verteerd en er werd ook gal gevonden in het braaksel. Bij het braken bleek het dier ook erg misselijk te zijn. De andere klachten, naast het braken, waren de abdominale pijn en de anorexie.

1.2.4. Differentiaaldiagnose acuut braken

Achtereenvolgens zullen (1) de gastro-intestinale oorzaken en (2) de extra-gastro-intestinale oorzaken van acuut braken behandeld worden.

1. Gastro-intestinale oorzaken

- Inflammatie van het spijsverteringsstelsel (o.a. acute gastritis): kan gepaard gaan met het symptomenbeeld dat gezien werd bij deze hond;
- Vreemd voorwerp: minder waarschijnlijk aangezien het ging om een al wat oudere hond;
- Gastro-intestinale obstructie;
- Intussusceptie, volvulus, dilatatie;
- Motiliteitsstoornis;
- Infectieuze oorzaken: weinig waarschijnlijk wegens de afwezigheid van koorts.

2. Extra-gastro-intestinale oorzaken

- Leverproblemen;
- Acute pancreatitis;
- Acute nierinsufficiëntie;
- Endocriene aandoeningen (ziekte van Addison);
- Metabole aandoeningen;
- Neurologisch probleem: weinig waarschijnlijk, niets in de anamnese of het lichamelijk onderzoek deed in deze richting denken;
- Intoxicaties: zeer waarschijnlijk aangezien in de anamnese vermeld werd dat het dier misschien gegeten had van de bloembollen in de tuin.

1.2.5 Diagnose

Er werden geen bijkomende diagnostische testen uitgevoerd aangezien uit de anamnese bleek dat het acuut braken hoogstwaarschijnlijk het gevolg was van een vergiftiging met toxische plantendelen. Het dier was ook niet echt suf dus de meest geschikte optie was onmiddellijk starten met een gepaste behandeling. De eigenaar werd op die manier ook niet onnodig op kosten gejaagd.

1.2.6. Behandeling

De behandeling werd gestart tijdens de consultatie met een subcutane injectie van maropitant (Cerenia®) om het braken tegen te gaan. Vervolgens werd de eigenaar het volgende behandelingsschema aangeraden:

Dag 1 (dag van de consultatie):

- middag: ½ tablet Buscopan (tegen de buikkrampen)
- avond: ½ tablet Buscopan
- vasten
- water met kleine beetjes vanaf 13 uur

Dag 2:

- ochtend: ½ tablet Cerenia® (1 tablet bevat 60 mg maropitant) + ½ tablet Buscopan
- één uur na de toediening van de tabletten eten geven aan het dier
- avond: ½ tablet Buscopan + 's avonds ook wat eten geven
- water mag heel de dag ter beschikking worden gesteld

Dag 3:

- ochtend: ½ tablet Cerenia®
- indien nodig: ½ tablet Buscopan 2 maal per dag

- eten en water mag weer gegeven worden zoals het dier het gewoon is

1.2.7. Resultaat

Na telefonisch contact met de eigenaar werd duidelijk dat de hond goed had gereageerd op de behandeling. Op dag 3 was de toediening van Buscopan zelfs niet meer nodig. Wanneer het dier niet zou gereageerd hebben op de behandeling, had er verder onderzoek moeten gebeuren om de eigenlijke oorzaak van het braken op te sporen.

1.2.8. Literatuur

- Daminet S., Declercq J., Van Ham L., Bavegems V. (2010). Algemene en aanvullende geneeskundige ziektenleer van de gezelschapsdieren. Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Gent, p. 13-14.

1.3. ANALYSE VAN STRUCTUUR EN MANAGEMENT PRAKTIJK GEZELSCHAPSDIEREN

De dierenartsenpraktijk, waar de stage werd gelopen, is opgericht in 1983 als een eenmanspraktijk. Er zijn nadien verschillende associaties geweest met andere dierenartsen maar pas in 2008 is de praktijk uitgegroeid tot een echte groepspraktijk waarbij de klanten terecht kunnen op twee verschillende locaties. De dochter van de oprichtster van de praktijk is namelijk afgestudeerd als dierenarts in 2008 en heeft in datzelfde jaar ook een eigen praktijk opgestart. Het personeel van de praktijk bestaat dus uit twee dierenartsen en daarnaast is er ook nog een dierenartsassistente tewerkgesteld. In het kader van een optimale zorgverlening naar de klant toe zijn er ook een aantal samenwerkingsverbanden opgestart met andere praktijken en andere dierenartsen. Voor de orthopedische ingrepen wordt er bijvoorbeeld beroep gedaan op een externe dierenarts. Plannen voor een verdere uitbreiding van de praktijk zijn er momenteel niet, maar dit is wel een optie die wordt opengehouden.

Het management van deze praktijk ligt grotendeels in handen van één persoon, namelijk de dierenarts die het kabinet heeft opgestart. Deze dierenarts staat in voor de administratie, de werkplanning en de werkverdeling. In deze praktijk verrichten de twee dierenartsen ongeveer evenveel werk. De dochter van de oprichtster werkt voornamelijk in haar eigen praktijk en één dag per week doet ze consultaties in de praktijk van haar moeder. Het werk in de weekends wordt afgewisseld tussen de twee dierenartsen zodat ze allebei regelmatig kunnen genieten van vrije weekends. In de praktijk van de oprichtster wordt er enkel nog gewerkt na afspraak omwille van de lange wachttijden die steeds ontstonden bij de vrije consultaties. In het kabinet van de dochter kunnen de klanten nog steeds zowel tijdens de vrije raadpleging als na afspraak terecht. Voor huisbezoeken kunnen de klanten terecht bij beide dierenartsen. Om het dagelijks beheer van de praktijk verder te optimaliseren, wordt er gebruik gemaakt van specifieke praktijkmanagementsoftware. In dit kabinet wordt gewerkt met Manitavet, een systeem dat helpt bij de administratie van een dierenartsenpraktijk. De software zorgt onder andere voor meer duidelijkheid bij het beheer van de klanten, de patiënten en de geneesmiddelen. Ook het beheer van de financiën van de praktijk wordt vergemakkelijkt.

Op het vlak van tijdsbesteding aan het werk is het duidelijk dat de oprichtster heel veel tijd spendeert aan haar praktijk. De werkweek bedraagt ongeveer 70 tot soms zelfs 80 uur. Er wordt ongeveer 65 uur

gewerkt gedurende de weekdays en daar komt het weekendwerk nog bij. In de praktijk wordt er namelijk gewerkt met een wachtdienst in het weekend om de klanten zo goed mogelijk te kunnen begeleiden. Zoals eerder vermeld wordt het werk in de weekends wel afgewisseld tussen de twee dierenartsen waardoor de oprichtster momenteel meer vrije weekends heeft dan vroeger het geval was. Nachtwerk komt in deze praktijk niet zo heel erg veel voor, af en toe komt er bijvoorbeeld wel eens een oproep binnen voor een bevalling.

Over haar financiële situatie is de dierenarts op dit moment tevreden, alhoewel haar arbeidsinkomen niet echt in relatie staat met het aantal uren besteed aan de praktijk. Over de jaren heen heeft de dierenarts op financieel vlak nooit echt problemen gekend. Bij de oprichting van haar praktijk heeft ze namelijk een beroep kunnen doen op haar ouders. De dierenarts kreeg een lening van hen die ze mocht terugbetalen wanneer het voor haar mogelijk was en deze lening bleef ook zonder interest. Op deze manier was het mogelijk om de moeilijke startperiode, met weinig klanten, te overbruggen.

Tot slot worden de sterke en zwakke punten van de praktijk nog eens besproken. Als sterk punt van de praktijk kan zeker de optimale zorgverlening naar de klant toe vermeld worden. Zo is er de wachtdienst waardoor de dierenartsen constant bereikbaar zijn voor de klanten, er is ook een website met daarop handige informatie en voor bepaalde problemen wordt er beroep gedaan op gespecialiseerde dierenartsen. Verder is ook de assistente een pluspunt voor de praktijk, het werk verloopt namelijk efficiënter. Een laatste sterk punt vanuit het oogpunt van de oprichtster zelf is het feit dat niet gewerkt wordt onder een baas. Een zwak punt van de praktijk is dat er niet zo veel vrije tijd beschikbaar is voor de dierenartsen maar dit is natuurlijk onvermijdbaar wanneer er wordt getracht om de klanten zo goed mogelijk te begeleiden.

2. STAGE GROTE HUISDIEREN

2.1. LOGBOEK STAGE GROTE HUISDIEREN

Datum	Uur	Aard consultatie/ huis-/ bedrijfsbezoek	Opmerkingen
12/03/2011	9u00	Mest-etend paard	Algemeen bloedonderzoek op vraag eigenaar
12/03/2011	9u55	Kunstmatige inseminatie (K.I.) (paard)	Geen
12/03/2011	11u10	Trauma voorste lidmaat (paard)	Geen
12/03/2011	13u05	Algemeen ziek (paard)	Koorts, lymfangitis, bijgeruis bij hartauscultatie, claudicatie
12/03/2011	14u10	Zwalpende beweging van de achterbenen bij het stappen (paard)	Oud paard (32 jaar); waarschijnlijk een zenuwinfarct opgelopen
12/03/2011	15u10	Kreupelheidsonderzoek (paard)	Geen
12/03/2011	17u05	Agressie bij het berijden (Pijn?) (paard)	Tandverzorging; smegma verwijderd uit preputium
18/03/2011	9u00	Echografische controle ovaria bij een geïnsemineerd paard	Henstig; inspuiting met Human Chorion Gonadotrofine (HCG)
18/03/2011	10u00	Schimmelinfectie (paard)	Vaccinatie rhinopneumonie
18/03/2011	10u50	Follikelcontrole (paard)	Geen
18/03/2011	12u55	Opgezwollen scrotum na castratie van hengst	Geen
18/03/2011	14u10	Vaccinatie rhinopneumonie, influenza, tetanus, rabiës (paard)	Tandcontrole
18/03/2011	15u55	Vertraagde rui (paard)	Geen
18/03/2011	17u10	Trauma oog na slag met zweep (paard)	Cornea-oedeem; geen perforatie ontdekt bij test met fluoresceïne
19/03/2011	9u00	Trauma proximaal op voorste lidmaat (paard)	Spierkneuzing
19/03/2011	10u05	Ademhalingsstoornis (hoest) (paard)	Geen
19/03/2011	10u55	Castratie hengst	Geen
19/03/2011	13u25	Claudicatie pony	Hoefbevangenheid (laminitis)

Datum	Uur	Aard consultatie/ huis-/ bedrijfsbezoek	Opmerkingen
19/03/2011	14u15	Castratie hengst	Verwijderen wolfskies
19/03/2011	16u20	Follikelcontrole bij drie paarden	Geen
19/03/2011	17u15	Tandcontrole (paard)	Geen
26/03/2011	9u00	Castratie van twee pony's	Geen
26/03/2011	11u30	Post-partum controle veulen	Toediening antitetanusserum
26/03/2011	12u55	Follikelcontrole bij twee paarden	Geen
26/03/2011	14u00	Klein gezwel op het hoofd ter hoogte van de lippen (paard)	Sarcoïd
26/03/2011	15u05	Claudicatie (paard)	Waarschijnlijk fantoompijn (een aantal maanden geleden was er een neuroma gediagnosticeerd bij dit dier en dit neuroma is toen weggenomen en het dier werd ook ontzenuwt)
26/03/2011	16u10	Röntgen-opnames voor keuring (paard)	Geen
26/03/2011	17u40	Wonde kogel (paard)	Parasitaire infectie (luizen)
9/04/2011	9u00	Follikelcontrole bij twee paarden	Geen
9/04/2011	10u05	Kreupelheidsonderzoek (paard)	Geen
9/04/2011	11u50	Algemeen ziek (veel neerliggen, weinig eetlust, koorts) (paard)	Tandcontrole
9/04/2011	13u35	Röntgen-opnames voor opvolging barst in hofbeen (paard)	Geen
9/04/2011	15u30	Follikelcontrole bij twee paarden	Geen
9/04/2011	16u25	Zwelling van het achterste lidmaat (paard)	Voorgeschiedenis van dit paard: draadbeen
9/04/2011	17u15	Kreupelheidsonderzoek (paard)	Geen

2.2. CASUÏSTIEK GROTE HUISDIEREN

2.2.1. Anamnese

Een merrie van zes jaar oud werd aangeboden met een haarloze verdikte zone ter hoogte van de bovenlip. Het bleek te gaan om een kleine subcutane massa die min of meer circulair van vorm was. De eigenaar had deze massa ongeveer vier weken geleden voor het eerst opgemerkt. Sindsdien was er geen verandering opgetreden in het uitzicht van de massa.

2.2.2. Onderzoek

Tijdens het algemeen onderzoek leek het dier in orde, het paard was ook zeer alert tijdens het onderzoek. De lichaamstemperatuur bedroeg 37,7 °C, het dier had dus geen koorts. Bij auscultatie van het hart werd een normale hartfrequentie gediagnosticeerd (36 slagen per minuut) en het hartritme was regelmatig. De ademhaling was rustig met een frequentie van 16 respiraties per minuut. Bij inspectie van de mucosae bleek dat deze een mooie roze kleur hadden. Palpatie van de lymfeknopen leverde geen afwijkende bevindingen op en ook de hydratatioestand van het dier was in orde. Bij verder onderzoek van het dier werden er, buiten de subcutane massa ter hoogte van de bovenlip, geen andere massa's teruggevonden. Palpatie van de subcutane massa leverde geen pijnreacties op bij het paard en de massa voelde aan als een redelijk goed omschreven knobbel met een diameter van ongeveer 1,5 cm.

2.2.3. Differentiaaldiagnose

- Equine sarcoïd: meest waarschijnlijke diagnose

Het uitzicht van de massa en de plaats van voorkomen waren zeer indicatief voor equine sarcoïd. Dit is namelijk ook de meest frequent voorkomende tumor bij het paard en deze tumoren worden vaak gezien ter hoogte van het hoofd. Sarcoïden kunnen zich op verschillende manieren uiten bij het paard en in dit geval ging het eerder over het occulte type. Dit type kan zich immers manifesteren als een traaggroeiende subcutane massa.

- Fibroma

Deze diagnose was hier minder waarschijnlijk, fibroma's komen namelijk niet zo vaak voor in de huid bij het paard. De bovenlip is ook geen predilectieplaats voor deze tumoren, ze komen immers voornamelijk voor ter hoogte van de ogen, de hals en de ledematen.

- Fibrosarcoma

Ook een fibrosarcoma was bij dit dier weinig waarschijnlijk, net zoals de fibroma's komen deze tumoren weinig frequent voor bij het paard. Fibrosarcoma's worden ook hoofdzakelijk waargenomen ter hoogte van de oogleden, de romp en de ledematen.

- Melanoma

Bij dit paard kon ook een melanoom in de differentiaaldiagnose worden opgenomen. Melanomen zijn tumoren die vaak voorkomen bij het paard. Ze kunnen zich bevinden ter hoogte van de lippen zoals bij dit paard het geval was, maar ze worden hoofdzakelijk

teruggevonden in de peri-anale regio en aan de staartbasis. Er dient nog opgemerkt te worden dat melanomen voornamelijk gediagnosticeerd worden bij schimmels en dit paard was geen schimmel.

- Abces

Deze diagnose was weinig waarschijnlijk, een abces geeft namelijk vaak aanleiding tot pijnreacties en deze werden bij dit dier niet opgemerkt. Een abces is ook meestal duidelijk begrensd.

2.2.4. Diagnose

Er werden bij dit paard geen bijkomende diagnostische testen uitgevoerd aangezien het hoogstwaarschijnlijk ging om een occult type van het equine sarcoïd. De diagnose van sarcoïd bij het paard kan gesteld worden door middel van een biopsie, dit kan echter aanleiding geven tot een verdere proliferatie en groei van de tumor. Omwille van die reden werd hier geadviseerd om geen biopsie uit te voeren. Er had eventueel nog gekozen kunnen worden voor minder invasieve technieken zoals het nemen van een swab of van een oppervlakkig afkrabbel om tot de definitieve diagnose te komen.

2.2.5. Behandeling

Voor de behandeling van het equine sarcoïd zijn er verschillende mogelijkheden. Bij dit paard werd er niets ondernomen aangezien het (nog) niet ging over een ernstige vorm van de tumor. Manipulatie van een sarcoïd kan namelijk resulteren in een verergeren van het probleem en de eigenaar wou dit risico niet nemen. Bij dit paard zou er nog wel gekozen kunnen worden voor een behandeling wanneer het sarcoïd verder zou evolueren tot een hinderlijke massa. Hierna volgt een beknopt overzicht van de verschillende behandelingsmogelijkheden, een aantal van deze therapieën zullen wel enkel in kliniekomstandigheden kunnen worden toegepast.

- Brede excisie: Er wordt getracht om de tumor zelf zo weinig mogelijk aan te raken met de instrumenten (non-touch techniek). Om de kans op recidives te verkleinen wordt er geprobeerd om de excisie uit te voeren tot 12 à 16 mm van de tumorrand.
- Vaporisatie met een CO₂-laser
- Cryotherapie met vloeibare N₂: Er wordt gewerkt met twee cycli van snel bevriezen (tot - 40-50°C) en traag ontdooien. Dit leidt uiteindelijk tot een open wond die per secundum moet gaan helen, het gaat hier dus over een therapie die veel tijd in beslag neemt.
- Bacillus Calmette-Guerin-vaccinatie (BCG-vaccinatie): Dit is het humane tuberculose-vaccin en het wordt bij het equine sarcoïd toegepast om de celgebonden immuniteit te stimuleren. De injectie gebeurt intratumoraal.
- Intratumorale chemotherapie: Er wordt hierbij bijvoorbeeld gewerkt met injecties van cisplatine.

- Lokale radiatie
- Fotodynamische therapie: Hypericine wordt lokaal geïnjecteerd en daarna wordt er bestraald met sterk licht of met laserlicht.

2.2.6. Prognose

Voor dit paard was de prognose redelijk gunstig, het ging hier namelijk hoogstwaarschijnlijk over het occulte type van het equine sarcoïd en er werden ook geen bijkomende massa's gediagnosticeerd. Het enige minpunt bij dit dier was de lokalisatie, het sarcoïd bevond zich namelijk ter hoogte van de bovenlip. Wanneer het sarcoïd in de toekomst verder zou evolueren naar een proliferatieve vorm, zou dit op deze plaats wel voor wat hinder kunnen zorgen.

2.2.6. Literatuur

- Chiers K. (2011). Bijzondere pathologie van de grote huisdieren. Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Gent, p. 111-113.
- Martens A., Vlamincx L. (2010). Bijzondere heerkunde van de huisdieren. Cursus Faculteit Diergeneeskunde, Gent, p. 177-181.

2.3. ANALYSE VAN STRUCTUUR EN MANAGEMENT PRAKTIJK GROTE HUISDIEREN

De praktijk, waar de stage werd gelopen, is initieel opgericht als een eenmanspraktijk. De dierenarts is in 1983 gestart met zijn praktijk, dit was onmiddellijk nadat hij was afgestudeerd. Er zijn sindsdien een tweetal associaties geweest met andere dierenartsen, voornamelijk om deze personen te helpen bij het opdoen van ervaring en ook om een zeer drukke periode in het bestaan van de praktijk te kunnen overbruggen. Op dit moment werkt de dierenarts terug zelfstandig net zoals bij de start van zijn carrière. De hoeveelheid werk is de laatste 10 jaar ook duidelijk verminderd, hierdoor is het voor de dierenarts niet echt meer mogelijk om andere personen mee in dienst te nemen. Er zijn momenteel ook geen plannen voor de nabije toekomst, enkel wanneer de hoeveelheid werk terug zou toenemen zal hierover worden nagedacht.

Aangezien de dierenarts momenteel zelfstandig werkt, ligt het management van de praktijk ook volledig in zijn handen. Hij staat dan ook zelf in voor de werkplanning en de administratie van de praktijk. De dierenarts maakt hierbij geen gebruik van specifieke praktijkmanagementsoftware.

Op het vlak van tijdsbesteding aan de praktijk is er een duidelijke verandering opgetreden in de laatste 10 jaar. Initieel was het namelijk veel drukker in de praktijk en bestond een normale werkweek bijna uit 100 à 110 uur werk. Momenteel is het aantal uren dat besteed wordt aan de praktijk echter bijna gereduceerd tot de helft daarvan. De dierenarts heeft bijgevolg op dit moment meer vrije tijd dan vroeger het geval was. Net zoals in de drukke periode probeert de dierenarts ook nu nog steeds ervoor te zorgen dat hij continu beschikbaar is voor zijn klanten. Op deze manier kunnen zij rekenen op een optimale zorgverlening zowel in de week als in de weekends. In geval van nood kunnen de klanten ook s' nachts terecht bij de dierenarts, maar nachtwerk komt niet zo vaak voor in deze praktijk.

Over zijn financiële situatie is de dierenarts op dit moment niet echt tevreden. Zoals eerder vermeld is de hoeveelheid werk duidelijk verminderd in de loop van de jaren en dit heeft natuurlijk een weerslag op de inkomsten van de praktijk.

Tot slot worden de sterke en de zwakke punten van de praktijk nog eens overlopen. Een belangrijk sterk punt van de praktijk is dat de dierenarts probeert om 24 uur op 24 en 7 dagen op 7 bereikbaar te zijn voor zijn klanten. Daarnaast volgt de dierenarts ook op regelmatige basis bijscholing zodat hij steeds op de hoogte blijft van de nieuwste ontwikkelingen en kan zorgen voor een optimale hulpverlening naar de klant toe. Verder wordt er voor bepaalde zaken, in het kader van die optimale zorgverlening, beroep gedaan op specialisten. Zo bestaan er bijvoorbeeld contacten met een specialist in tandheelkunde en ook nog met een specialist op het vlak van echografische beeldvorming. Volgens de dierenarts is een zwak punt van zijn praktijk het feit dat zijn tarieven in de ogen van zijn klanten misschien wat hoog lijken. Hij weigert namelijk deel te nemen aan de prijzenslag die aan de gang is. De dierenarts biedt een in zijn ogen realistische prijs waaraan hij niets kan veranderen zonder zelf verlies te maken. Een laatste zwak punt van de praktijk dat nog vermeld kan worden volgens de dierenarts is het feit dat hij niet echt heel goed is op het vlak van ordelijkheid en netheid.

3. ALGEMENE REFLECTIE

Het lopen van deze twee dierenartsenstages is zeer bepalend geweest in mijn keuze tussen de geneeskunde van de gezelschapsdieren en deze van de grote huisdieren. Dankzij de stages heb ik immers een beter beeld gekregen over hoe het er dagdagelijks aan toe gaat in een praktijk voor gezelschapsdieren en in een praktijk voor grote huisdieren. Mijn ervaring met deze dagelijkse bezigheden in een dierenartsenpraktijk was voor het lopen van deze stages namelijk relatief beperkt. De stages hebben zeker ook bijgedragen tot een betere kennis over minder voor de hand liggende aspecten. Zo heb ik op het vlak van de administratieve bezigheden in een praktijk heel wat bijgeleerd. Ook een gevoeliger onderwerp zoals de financiële situatie is ter sprake gekomen bij beide dierenartsen en het is heel interessant om te luisteren naar de standpunten van verschillende personen in verband met deze kwestie. Daarnaast heb ik ook nog een duidelijker beeld gekregen over het aantal uren werk dat besteed moet worden aan een dierenartsenpraktijk. Er komt namelijk veel meer bij kijken dan enkel de consultaties.

De twee dierenartsenstages zijn niet alleen nuttig geweest bij het creëren van een beter inzicht in de dagelijkse werking van een dierenartsenpraktijk, deze stages hebben ook geleid tot de ontwikkeling van een aantal extra competenties. Zo heb ik bijvoorbeeld, door het telkens opnieuw uitvoeren van het algemeen onderzoek bij de patiënten, belangrijke vaardigheden ontwikkeld aangaande de omgang met bepaalde diersoorten. Met sommige diersoorten had ik immers nog niet erg veel ervaring en dankzij de stages heb ik hier iets aan kunnen doen. Bij een aantal andere diergeneeskundige handelingen heb ik ook nog nuttige tips gekregen van beide dierenartsen. Ook mijn theoretische kennis over bepaalde aandoeningen is vergroot, dit dankzij het feit dat ik tijdens deze stages dagelijks geconfronteerd werd met bepaalde klachten. Dankzij de dierenartsenstages heb ik ook nog de mogelijkheid gehad om te werken aan mijn sociale vaardigheden, deze vaardigheden zijn namelijk zeer belangrijk in het dierenartsenberoep. Daarnaast heb ik ook nog een beter inzicht gekregen in mijn eigen mogelijkheden en beperkingen, zo is het bijvoorbeeld gebleken dat ik met bepaalde diersoorten veel beter kan omgaan dan met andere. Dit heeft natuurlijk een belangrijke impact gehad op mijn keuze tussen de richting gezelschapsdieren en de richting grote huisdieren.

Bij de beoordeling van de structuur en het functioneren van de gezelschapsdierenpraktijk is het belangrijk om te vermelden dat het hier gaat over een groepspraktijk met twee dierenartsen. Dat is meteen ook een sterk punt van deze gezelschapsdierenpraktijk, het werken in groepsverband heeft namelijk verschillende voordelen. Zo is er bijvoorbeeld steeds overleg mogelijk tussen de verschillende dierenartsen wanneer er twijfel bestaat over bepaalde patiënten en ook de hoeveelheid werk kan een beetje verdeeld worden. Dit laatste is echter in deze praktijk, waar de stage werd gelopen, niet echt van toepassing. Zoals eerder vermeld gaat het hier namelijk om een groepspraktijk waarbij de klanten terecht kunnen op twee verschillende locaties. Dit is enerzijds een sterk punt van de praktijk aangezien het de klanten meer mogelijkheden biedt, maar anderzijds heeft dit als gevolg dat er niet echt sprake is van een verdeling van het werk. De twee dierenartsen zijn immers elk hoofdzakelijk verantwoordelijk voor één bepaalde locatie. Wat wel nog een belangrijk voordeel is van het werken in groepsverband in deze gezelschapsdierenpraktijk is het feit dat het werk in de

weekends afgewisseld wordt tussen de twee dierenartsen. Als een aantrekkelijk aspect van de praktijk kan ook nog de optimale zorgverlening naar de klant toe vermeld worden. Er wordt immers gewerkt met een wachtdienst en de klanten kunnen eveneens terecht bij beide dierenartsen voor huisbezoeken. Daarnaast nemen beide dierenartsen ook nog regelmatig deel aan bijscholingen. Tenslotte is ook de assistente nog te beschouwen als een sterk punt van de praktijk, dankzij deze persoon verlopen bepaalde zaken veel efficiënter.

Er zijn ook nog een aantal minder sterke punten van de gezelschapsdierenpraktijk te vermelden. Zo wordt er op één locatie enkel gewerkt op afspraak en niet meer via vrije raadpleging. Dit wordt wel min of meer opgevangen door het feit dat er op de tweede locatie nog steeds een mogelijkheid bestaat tot vrije raadpleging. Een ander minder aantrekkelijk aspect van de praktijk is dat de klanten niet altijd te maken hebben met dezelfde dierenarts, dit heeft bijgevolg een effect op de relatie tussen de klant en de dierenarts. In deze praktijk valt dit probleem nog wel mee, er zijn immers maar twee verschillende dierenartsen tewerkgesteld.

De dierenartsenpraktijk voor grote huisdieren, waar ook stage werd gelopen, is in tegenstelling tot de reeds besproken gezelschapsdierenpraktijk een echte eenmanspraktijk. Een sterk punt van deze praktijk is dat de klanten steeds in contact komen met hun eigen vertrouwde dierenarts, zelfs aan de telefoon. Op deze manier komt er een zeer goede relatie tot stand tussen de klant en de dierenarts. Als een bijkomend aantrekkelijk aspect van deze praktijk kan, net zoals bij de gezelschapsdierenpraktijk, de optimale zorgverlening naar de klant toe vermeld worden. De dierenarts is namelijk 24 uur op 24 en 7 dagen op 7 beschikbaar voor zijn klanten. Om de klanten nog beter te kunnen begeleiden, probeert de dierenarts ook op de hoogte te blijven van de nieuwste ontwikkelingen door regelmatig deel te nemen aan bijscholingen. Als laatste aspect in het kader van een optimale zorgverlening kan nog vermeld worden dat de dierenarts voor bepaalde zaken beroep doet op gespecialiseerde personen. Een laatste sterk punt van de praktijk is het feit dat de klanten zich niet hoeven te verplaatsen, de dierenarts komt namelijk zelf naar hen toe.

Wanneer er wordt gesproken over de minder sterke punten van deze grote huisdierenpraktijk kan onder andere de ordelijkheid en de netheid van de dierenarts vermeld worden. Dit zijn zaken waar de dierenarts nog wat aan kan werken. Het is immers belangrijk om een goed beeld te creëren naar de klant toe. Een ander minder sterk punt van de praktijk is het gebrek aan stiptheid van de dierenarts. Dit is echter niet altijd de schuld van de dierenarts zelf, het is namelijk niet altijd te voorspellen hoe lang bepaalde consultaties zullen duren en er kunnen ook steeds spoedgevallen optreden die dan voorrang zullen krijgen op minder ernstige klachten. Als een minder aantrekkelijk aspect van de praktijk kan ook nog vermeld worden dat het hier gaat om een praktijkdierenarts en daardoor zal deze dierenarts bepaalde klachten niet zelf kunnen behandelen. Wanneer er bijvoorbeeld nood is aan bepaalde orthopedische operaties zal de dierenarts deze dieren moeten doorsturen naar een dierenkliniek. Deze dierenarts heeft namelijk niet de infrastructuur om dergelijk operaties zelf uit te voeren. Vanuit mijn oogpunt is een laatste minder sterk punt van deze praktijk het feit dat het hier gaat over een eenmanspraktijk waarbij de dierenarts er dan ook helemaal alleen voor staat. Een regeling zoals bij de reeds besproken gezelschapsdierenpraktijk, waarbij er bijvoorbeeld gewerkt wordt met

een afwisseling van het werk in de weekends, is dan ook niet mogelijk bij deze grote huisdierenpraktijk.

Het lopen van de twee dierenartsenstages en het maken van dit stageverslag hebben ervoor gezorgd dat ik tot een aantal belangrijke bevindingen ben gekomen. Deze dierenartsenstages hebben me in eerste instantie zeker warm gemaakt voor het werken in de praktijk. Daarnaast hebben de stages, zoals eerder vermeld, een zeer belangrijke impact gehad op mijn keuze tussen de geneeskunde van de gezelschapsdieren en deze van de grote huisdieren. Tijdens de beoordeling van de structuur en van het functioneren van beide dierenartsenpraktijken heb ik eveneens ontdekt dat, wanneer ik terecht zou komen in de praktijk, ik toch wel het liefst zou willen functioneren in een groepspraktijk. Een dergelijke praktijk biedt in mijn ogen veel meer voordelen dan een eenmanspraktijk. Er zijn bij een groepspraktijk namelijk meer mogelijkheden wat betreft de verdeling van het werk en er kan in een dergelijke structuur ook op een efficiënte manier overleg gepleegd worden met andere dierenartsen over ingewikkelde casussen. Naast de reeds besproken voordelen spreekt ook het sociaal aspect van het werken in groepsverband me wel aan. Het werken in een eenmanspraktijk lijkt me, in vergelijking met het werken in een groepspraktijk, veel zwaarder. Wanneer ik me baseer op wat ik heb geobserveerd tijdens mijn stage bij de dierenarts van de grote huisdierenpraktijk, zou ik dus zeker opteren voor het werken in groepsverband indien ik die kans zou krijgen.

