
 BEHANDELING VAN MASTITIS MET PENICILLINEN EN CEFALOSPORINEN

VRAAG

“Er zijn erg veel verschillende penicillinen en cefalosporinen op de markt om mastitis te voorkomen en te behandelen, maar het is niet altijd even duidelijk wat de verschillen tussen deze antibiotica zijn qua werkingsspectrum. Een klinisch relevante samenvatting hieromtrent zou handig zijn.”

ANTWOORD

De bètalactam-antibiotica, waaronder zowel de penicillinen als de cefalosporinen vallen, zijn de meest gebruikte antibiotica om de uiergezondheid te bewaren. Deze tijdsafhankelijke, bactericide antibiotica hebben een vrij lage toxiciteit, hoewel er aanwijzingen zijn dat allergie tegen bètalactam-antibiotica ook bij runderen kan voorkomen. Alle mycoplasmen zijn van nature resistent tegen bètalactam-antibiotica. Methicilline-resistente stafylokokken kunnen nooit met een veterinair geregistreerd penicilline of cefalosporine behandeld worden omwille van veranderingen ter hoogte van hun penicilline-bindend proteïne.

De ‘oorspronkelijke’ of ‘natuurlijke’ penicilline alsook zijn lipofiele prodrug penethamaat en de eerstegeneratiecefalosporinen, zoals cefazoline, cefalexine, cefalonium en cefapirine, hebben voornamelijk een grampositief spectrum. Dit wil zeggen dat de MIC-waarden van deze stoffen wat betreft mastitispathogenen vooral voor stafylokokken en streptokokken laag zijn. Zij zijn echter ook actief tegen verschillende anaerobe kiemen en *Pasteurellaceae*. De eerstegeneratiecefalosporinen vertonen een vergelijkbare activiteit als penicilline, met bijkomend matige activiteit tegen *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* en *Proteus mirabilis*, maar geen goede activiteit tegen onder andere *Listeria*. Onder meer enterokokken, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter* en *Enterobacter*-species zijn van nature in vivo weinig gevoelig voor zowel penicilline, penethamaat als eerstegeneratiecefalosporinen. Penicilline en penethamaat zijn gevoelig voor de bètalactamasen (penicillinasen) van stafylokokken en verliezen bijgevolg hun werkzaamheid wanneer dit resistentiemechanisme aanwezig is. Bètalactamasen komen zeer weinig tot nooit voor bij streptokokken. De eerstegeneratiecefalosporinen zijn ongevoelig voor stafylokokken-penicillinasen. Parenterale toediening van penethamaat geeft aanleiding tot hogere penicillineconcentraties in de melk en het uierweefsel dan de parenterale toediening van penicilline, omwille van het lipofiele karakter van penethamaat en wegens het fenomeen van “ion trapping” in de melk.

Ampicilline is een breedspectrumpenicilline (aminopenicilline, zoals ook amoxicilline). Dit wil zeggen dat dit antibioticum beter werkzaam is tegen verschil-

lende gramnegatieve kiemen, zoals *E. coli*, dan penicilline. *Klebsiella* is echter van nature resistent tegen ampicilline. De in-vivowerkzaamheid van ampicilline tegen enterokokken is bovendien beter dan die van penicilline. De concentraties in de melk na parenterale toediening zijn vergelijkbaar met die van penicilline na parenterale toediening. De aminopenicillinen zijn gevoelig voor de bètalactamasen van stafylokokken en *Enterobacteriaceae* (bijvoorbeeld van nature aanwezig in *Klebsiella* of verworven in sommige stammen van *E. coli*) en verliezen bijgevolg hun werkzaamheid wanneer dit resistentiemechanisme aanwezig is. In de aanwezigheid van bètalactamasen kan de werking van aminopenicillinen herwonnen worden door toevoeging van een bètalactamase-inhibitor, zoals clavulaanzuur.

Cloxacilline en nafcilline, alsook oxacilline en methicilline, zijn penicillinase-resistente penicillinen met een grampositief werkingsspectrum, wat voor mastitis-geassocieerde kiemen grotendeels overeenkomt met stafylokokken en streptokokken. Penicillinaseresistentie wil concreet zeggen dat deze antibiotica resistent zijn tegen de werking van bètalactamasen van stafylokokken. De in-vivo-activiteit tegen streptokokken is vergelijkbaar met die van penicilline, maar de activiteit tegen *Pasteurellaceae*, anaeroben en enterokokken is erg laag. Er zijn aanwijzingen van verworven resistentie bij sommige isolaten van streptokokken specifiek tegen penicillinase-resistente penicillinen.

Ceftiofur/cefoperazone enerzijds en cefquinome anderzijds zijn respectievelijk derde- en vierdegeneratiecefalosporinen. Deze antibiotica hebben een klinisch goede werking tegenover grampositieve bacteriën (ongeveer vergelijkbaar met deze van eerstegeneratiecefalosporinen), maar hebben daarnaast ook een goede werking tegen *Enterobacteriaceae*, zoals *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, ook wanneer zij een penicillinase ter expressie brengen. Deze cefalosporinen zijn ook ongevoelig voor stafylokokken-penicillinasen. Cefoperazone en cefquinome hebben beide een goede werking tegen *Pseudomonas*. De derde- en vierdegeneratiecefalosporinen kunnen echter niet gebruikt worden om een infectie met methicilline-resistente stafylokokken of breedspectrum-bètalactamase, bijvoorbeeld ESBL- of AmpC-positieve *Enterobacteriaceae* te behandelen. Zoals ook vermeld bij de eerstegeneratiecefalosporinen zijn enterokokken en *Listeria* van nature weinig gevoelig. Vermits derde- en vierdegeneratiecefalosporinen kritisch belangrijke antibiotica zijn, wordt het gebruik ervan bij voedselproducerende dieren via het Koninklijk Besluit van 21/07/2016 gereguleerd. Dit besluit is echter niet van toepassing voor geneesmiddelen die kritisch belangrijke antibiotica bevatten en die uitsluitend geregistreerd zijn voor intramammaire toediening.

BRONNEN

<http://www.cbip-vet.be/>

Koninklijk Besluit betreffende de voorwaarden voor het gebruik van geneesmiddelen door de dierenartsen en door de verantwoordelijken van de dieren Publicatie: 2016-07-29 Numac : 2016024152

S. Giguère, J. F. Prescott, P. M. Dowling (2013). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*.

S. Giguère, J. F. Prescott, P. M. Dowling (editors). Fifth edition, ISBN: 9780470963029; DoI: 10.1002/9781118675014) 21 juli 2016.

Dr. F. Boyen
Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

 INTERPRETATIE VAN TOTAAL T4-GEHALTE BIJ EEN ACUUT ZIEKE HOND

VRAAG

“Afgelopen jaar werd ik tijdens weekendvervangings tweemaal in spoed geraadpleegd voor een bijna identiek geval waar ik op het eerste zicht weinig info over vond. Dit waren mijn bevindingen: het betrof een vrouwelijke, intacte dobermann van negen jaar en een vrouwelijke, intacte dobermann van acht jaar oud. Beide vertoonden symptomen van hypothyreoïdie waarnaar voorheen geen verder onderzoek werd gedaan. Beide honden werden in spoed binnengebracht met plotse zwakte, onderkoeling, snelle en onregelmatige pols (geen ruis, geen galopritme), suf zijn, snelle ademhaling, bleke mucosae, CVT +/- OK. Op bloedanalyse vertoonden beide honden een onmeetbaar laag totaal T4-gehalte. Voor beide honden had ik een ondersteunende therapie IV opgestart maar geen van beide hebben het gehaald.

Om dit beter te begrijpen, wil ik volgende vragen stellen. Als beide honden symptomen van hypothyreoïdie vertoonden alsook het ziekteverloop aan de hand van het verhaal van de eigenaars in die richting wees en bovendien bij geen van beide honden T4 gemeten werd, welk belang dient hieraan gegeven te worden; en indien hun toestand inderdaad het gevolg was van vergevorderde hypothyreoïdie, die niet onderkend werd, wat is de beste behandeling die kan gegeven worden tijdens de spoedbehandeling?”

ANTWOORD

In uw vraagstelling wordt er vermeld dat beide honden symptomen van hypothyreoïdie vertoonden. Symptomen van hypothyreoïdie kunnen vaag en aspecifiek zijn met een zeer chronisch verloop, waardoor rekening moet gehouden worden met andere mogelijke differentiaaldiagnosen. In een acute of levensbedreigende situatie zal hypothyreoïdie zelden of nooit de enige oorzaak zijn van deze acute presenta-

tie. Daarenboven is een correcte interpretatie van de schildkliertesten in deze acute situatie zeer moeilijk.

Een veel voorkomend probleem bij de interpretatie van het T4-gehalte is inderdaad het voorkomen van “sick euthyroid syndrome”. In deze situatie is er een gedaald T4-gehalte aanwezig omwille van een andere onderliggende aandoening. In dat geval is de interpretatie van het T4-gehalte bij patiënten in een onstabiele toestand, zoals bij de honden in de huidige situatie (een van beide honden vertoonde ook erge azotemie), onbetrouwbaar. Het beste dient er gewacht te worden tot de algemene toestand verbeterd is alvorens het T4-gehalte te laten bepalen.

Een ander belangrijk punt is dat een laag T4-gehalte op zich onvoldoende is om een definitieve diagnose van hypothyreoïdie te stellen. Bij ongeveer 75% van de honden met hypothyreoïdie bevestigt een stijging van TSH de diagnose. Aangewezen onderzoeken in twijfelgevallen zijn een bijkomende bepaling van vrij T4 (na evenwichtsdialyse), scintigrafie of de TSH-stimulatietest.

De inspanningsklachten en/of lethargie die bij beide patiënten geobserveerd werden, zouden, gezien het signalement, i. e. dobermann, middelbare leeftijd, ook gerelateerd kunnen geweest zijn aan dilatorische cardiomyopathie (DCM). Deze aandoening kan immers ook acute klachten van decompensatie geven, die vrij gelijkend kunnen zijn op de beschreven symptomen (cardiogene shock, aanwezigheid aritmie) en kent vaak een slechte prognose. De afwezigheid van een bijgeruis sluit dilatorische cardiomyopathie niet uit. Een mogelijk verband tussen schildklierhormonen en cardiomyopathie werd reeds aangetoond (Phillips en Harkin, 2003). De rol van hypothyreoïdie in het ontstaan van of de progressie van DCM kon echter niet bevestigd worden in een recente prospectieve studie bij 175 dobermannpinchers met hypothyreoïdie en/of DCM (Beier et al., 2015).

Een extreem zeldzame complicatie van hypothyreoïdie is myxoedeemcoma. Deze aandoening werd eerder beschreven bij honden met hypothyreoïdie (al dan niet behandeld) en kan getriggerd worden door een andere ziekte (infectie, neoplasie, inflammatie). De complicatie wordt gekenmerkt door acute klach-

ten van mentale depressie, zwakte, bradycardie, hypothermie met afwezigheid van pilo-erectiereflex en niet-indrukbaar oedeem in het aangezicht. Deze complicatie kent tevens een slechte prognose en vereist een parenterale supplementatie van schildklierhormonen naast een ondersteunende behandeling (passieve opwarming, vloeistoftherapie, eventueel mechanische ventilatie).

Ter besluit willen we benadrukken dat hypothyreoïdie bijna altijd een chronische ziekte is die zelden levensbedreigend of acuut is (tenzij myxoedeemcoma ontstaat). Gezien de onstabiele toestand waarin beide honden op het moment van de consultatie verkeerden en het signalement, dienen andere onderliggende ziekten overwogen te worden. Tot slot is de interpretatie van het T4-gehalte bij patiënten in een dergelijke onstabiele toestand zeer moeilijk.

REFERENTIES

Beier P., Reese S., Holler P.J., Simak J., Tater G., Wess G. (2015). The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Dobermann Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 141-149.

Philips D.E., Harkin K.R. (2003). Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39, 133-137.

Drs. S. Marynissen, specialist interne geneeskunde
Dr. P. Smets, specialist cardiologie
Prof. dr. S. Daminet, specialist interne geneeskunde
Vakgroep Kleine Huisdieren,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke