

PREDICITIEMODELLEN VOOR SEPSIS BIJ VEULENS OM ANTIBIOTICA- GEBRUIK TE RATIONALISEREN

Aantal woorden: 13.005

Klaartje Broothaers

Studentennummer: 01704900

Promotor: Drs. Donatienne Castelain

Promotor: Prof. dr. Bart Pardon

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2022 – 2023

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

VOORWOORD

Graag zou ik in dit woordje vooraf iedereen willen bedanken die het mogelijk heeft gemaakt om deze masterproef te schrijven. Zonder hun steun en hulp zou het nooit gelukt zijn, daarom zet ik hen graag even in de bloemetjes.

Eerst en vooral wil ik mijn twee promotoren, professor dr. Bart Pardon en doctoraatsonderzoeker Donatienne Castelain, bedanken voor alle hulp en correcties die deze tekst hebben omgedoopt tot een waardige masterproef waar ik trots op kan zijn. Beiden zorgden ervoor dat ik nooit mijn motivatie verloor om verder te werken en hielpen me met elk mogelijk obstakel door het aanreiken van nieuwe literatuur, het helpen opzoeken van data en vooral het aanmoedigen van mijn enthousiasme rond dit thema.

Als tweede zou ik graag al mijn vrienden willen bedanken die me steeds bijstonden in alles wat ik deed en me vooral aanmoedigden om deze masterproef tot een goed einde te brengen. In het bijzonder zou ik graag mijn kotgenoten willen vermelden, die elke uitbarsting van enthousiasme of frustratie hebben meegemaakt gedurende dit schrijven en me toch steeds blijven steunen. Ook hun verbeteringen en behulpzame opmerkingen hebben dit werk tot een hoger niveau getild.

Als laatste, maar zeker niet als minste, wil ik mijn ouders en zussen bedanken. Zij hebben me gevormd tot wie ik vandaag ben en staan al 24 jaar achter mij om mijn passies aan te moedigen. Deze masterproef was daarop geen uitzondering en hun vele keren nalezen en verbeteren maakten dat ik dit werk met trots kan inleveren.

INHOUDSOPGAVE

Inhoud

1	Inleiding	7
2	Literatuurstudie.....	8
2.1	Definitie	8
2.2	Etiologie	8
2.3	Symptomen.....	10
2.4	Diagnose.....	11
2.4.1	Bloedcultuur.....	11
2.4.2	Sepsis Score System.....	11
2.4.3	Biomerkers.....	13
2.5	Behandeling.....	15
2.5.1	Antibiotica	15
2.5.2	Ondersteunende therapie	17
2.6	Preventieve maatregelen.....	19
2.7	Prognose	19
3	Probleemstelling en doelstelling.....	22
4	Onderzoek.....	23
4.1	Materiaal en methoden	23
4.2	Resultaten.....	24
4.2.1	Diergegevens.....	24
4.2.2	Geïsoleerde bacteriën	24
4.2.3	Klinisch onderzoek.....	31
4.2.4	Predictiemodellen	33
5	Discussie	36
6	Conclusie.....	40

LIJST MET AFKORTINGEN

ACTH	Adrenocorticotroop hormoon
C3/C4	Complementfactor 3/4
CRI	<i>Continuous rate infusion</i>
CRT	<i>Capillary refill time</i>
FPT	<i>Failure of passive transfer</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IL-10	Interleukine 10
IL-1b	Interleukine 1b
IL-8	Interleukine 8
MIC	Minimaal inhiherende concentratie
MODS	<i>Multi-organ dysfunction syndrome</i>
PAE	Post-antibiotisch effect
RAI	<i>Relative adrenal insufficiency syndrome</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SAA	Serum amyloid A
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TPA	<i>Tissue plasminogen activator</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SAMENVATTING

Sepsis bij veulens is nog steeds een van de meest voorkomende redenen tot sterfte bij neonatale veulens. Het is voor de behandelende dierenarts een uitdaging om de aandoening zo snel mogelijk te onderkennen en aan te pakken met een combinatietherapie van een doeltreffend antibioticum en symptomatische behandeling. Vaak wordt er gebruikgemaakt van antimicrobiële middelen die kritisch belangrijk zijn voor de humane geneeskunde. Aangezien de gouden standaard van diagnostiek, een bloedcultuur, enerzijds relatief lang duurt en anderzijds vaak vals negatieve resultaten geeft, wordt er vaak meteen overgestapt op breed spectrum antibiotica, die ook meestal beschouwd worden als kritisch belangrijke antibiotica zoals 3^e generatie cefalosporines. Omdat het antibioticumgebruik bij dierenartsen steeds vaker onder de loep wordt genomen, wordt er in deze studie een predicatiemodel in de vorm van een beslissingsboom opgesteld om zo een bewustere keuze te maken bij de selectie van patiënten voor het geven van kritisch belangrijke antibiotica. Aan de hand van een retrospectieve cohortstudie van 299 zieke veulens tussen 2013 en 2021 werd er een lijst opgesteld van de meest significante klinische, hematologische en biochemische parameters die de diagnose van sepsis vergemakkelijken. Hiermee werd een beslissingsboom opgesteld voor veulens tot en met zeven dagen oud (met een specificiteit van 85,6%, een sensitiviteit van 62,7% en een accuraatheid van 74,6%) en een voor veulens tot en met zestig dagen oud (de specificiteit bedraagt 84,6%, de sensitiviteit 53,2% en de accuraatheid 71,0%). Daarmee kan worden voorspeld wat de kans is dat een ziek neonataal veulen septisch is en effectief breed spectrum antibiotica moet krijgen in afwachting van de resultaten van het antibiogram. In de hoop dat er enerzijds minder snel kritische antibiotica gebruikt wordt in de toekomst en anderzijds een snellere eerste diagnose mogelijk is, kan deze gebruikt worden in combinatie met de bloedcultuur om al dan niet uit te sluiten of een veulen septisch is.

ABSTRACT

Sepsis in foals is still one of the most common reasons for mortality in neonatal foals. The challenge for the treating veterinarian is to recognise the condition as soon as possible and address it with a combination therapy of an effective antibiotic and symptomatic treatment. Antimicrobials that are critically important in human medicine are often used. Since the gold standard of diagnostics, a blood culture on the one hand, takes a relatively long time, and on the other hand often gives false negative results, broad-spectrum antibiotics are often used. These are also usually critically important antibiotics such as 3rd-generation cephalosporins, As antibiotic use in veterinarians is increasingly under scrutiny, this study establishes a predication model in the form of a decision tree in order to make a more conscious choice when selecting patients to give critically important antibiotics. Using a retrospective cohort study of 299 sick foals between 2013 and 2021, a list of the most significant clinical, haematological and biochemical parameters that facilitate the diagnosis of sepsis was compiled. With this, a decision tree was established for foals up to seven days old (with a specificity of 85.6%, a sensitivity of 62.7% and an accuracy of 74.6%) and one for foals up to 60 days old (the specificity is 84.6%, the sensitivity 53.2% and the accuracy 71.0%). This can be used to predict the likelihood of a sick neonatal foal being septic and needing to be given effective broad-spectrum antibiotics while awaiting antibiogram results. In the hope of reducing the use of critical antibiotics in the future on the one hand, and allowing a quicker initial diagnosis on the other, it can be used in conjunction with blood culture to rule out whether or not a foal is septic.

1 Inleiding

Sepsis bij veulens is de belangrijkste oorzaak van sterfte bij neonaten tot de leeftijd van 7 dagen. Hoewel de wetenschap er enorm op vooruit is gegaan en de zorg en hygiëne rond veulens erg is toegenomen, blijft het risico om sepsis te ontwikkelen groot. Daarnaast kan deze aandoening snel evolueren en is het zeer arbeidsintensief en kostelijk. Toch ziet men een positieve evolutie in de behandeling en prognose van deze levensbedreigende aandoening. De overlevingskansen zijn groter in vergelijking met 1970, mede doordat er meer over de aandoening is geweten en de behandeling gericht en effectiever is (Marsch en Palmer, 2001). Er zijn ook negatieve veranderingen op te merken in vergelijking met de jaren '70. Zo is er een opkomst van Gram positieve isolaten en worden er meer multiresistente bacteriën geïsoleerd bij septische veulens (Marsch et al., 2001).

De overlevingskansen voor veulens met sepsis zijn echter behoorlijk, voornamelijk indien er een snelle diagnose wordt gesteld en de behandeling meteen wordt opgestart. Gemiddeld overleeft 60% van de veulens, met een range van 45 tot 81%, afhankelijk van de bron (Hytychová en Bezděková, 2015; Taylor, 2015; Theelen et al., 2019). Wat de diagnostiek betreft, is het nemen van een bloedcultuur nog steeds de gouden standaard. Vanwege de wachttijd voor het resultaat en de matige sensitiviteit is het echter niet praktisch om enkel hierop te vertrouwen om een diagnose te stellen. Het gebruiken van het *modified sepsis score system* is klinisch praktischer en kan onmiddellijk een diagnose stellen. Toch zijn ook hierbij de sensitiviteit en specificiteit soms teleurstellend door geografische en individuele verschillen.

De behandeling van sepsis bestaat enerzijds uit ondersteunende therapie; zoals het verzorgen van wonden, de thermoregulatie optimaliseren en toedienen van vloeistoffen, plasma en zuurstof indien nodig. Anderzijds is het nodig om zo snel mogelijk een antibioticakuur op te starten, liefst met breedspectrum, intraveneuze, bactericide antibiotica. Alhoewel de eerste keuze een combinatietherapie is van ampicilline en amikacine, wordt er vaak gebruikgemaakt van een cefalosporine uit de 3^e generatie, meestal ceftiofur. Aangezien dit op de lijst staat met "kritisch belangrijke antibiotica met de hoogste prioriteit voor de mens" volgens de WHO (*World Health Organization*), zou dit enkel gebruikt mogen worden indien er een staalname wordt uitgevoerd voordat het antibioticum toegediend wordt én als de antibiotica in lagere categorieën niet langer werkzaam zijn, maar voorlopig is deze wetgeving enkel van toepassing voor voedselproducerende dieren, uitgezonderd paard en intramammaire toepassingen.

Het doel van deze studie is te werken met predictiemodellen voor sepsis bij veulens om aan de hand van een beslissingsboom te bepalen wat de kans is dat een ziek veulen effectief septisch is en dus breedspectrum antibiotica nodig heeft. Aangezien het soms 3 tot 5 dagen wachten is op de resultaten van een bloedcultuur en antibiogram, is het belangrijk om een predictiemodel te hebben met een hoge sensitiviteit, om zo min mogelijk veulens met sepsis te missen. Aan de andere kant willen we het geven van antibiotica beperken tot die dieren die het effectief nodig hebben, en dus zo min mogelijk vals positieve gevallen mee in het predictiemodel te nemen door middel van een hoge specificiteit.

2 Literatuurstudie

2.1 Definitie

Sepsis is één van de meest voorkomende en belangrijkste oorzaken van sterfte bij veulens jonger dan zeven dagen oud (Taylor, 2015). Sepsis werd vroeger gedefinieerd als *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) door een infectie in het lichaam. SIRS is een syndroom dat een ongecontroleerde, kwaadaardige en wijdverspreide inflammatie in het lichaam geeft (Sanmartí et al., 2020). Dit kan worden veroorzaakt door micro-organismen, virussen, hypoxie, trauma of een immunologische reactie. Om te bepalen of een dier al dan niet SIRS heeft, moet aangetoond worden dat het dier twee of meer van volgende symptomen heeft (Bonelli et al., 2015; Roy, 2004; Sheats, 2019):

- Leukocytose of leukopenie of >10% immature bandneutrofielen
- Hyper- of hypothermie
- Tachycardie
- Tachypnee
- Bewijs van sepsis of gelokaliseerde infectie aan de hand van en bloedcultuur

Er zijn verschillende definities geweest voor sepsis die doorheen de jaren steeds zijn aangepast omdat het de lading niet volledig dekte. Tegenwoordig wordt er een nieuwe definitie gebruikt voor sepsis, namelijk een disfunctie van organen door een gedereguleerde gastheerrespons tegen infectie (Sheats, 2019). Het is belangrijk om sepsis te onderscheiden van een septicemie, wat gedefinieerd wordt als bacteriën of bacteriële producten in het lichaam (Furr, 2003).

De percentages van voorkomen en kans op sterfte zijn zeer uiteenlopend, afhankelijk van de geraadpleegde bron. De prevalentie wordt geschat tussen 8 en 45%, afhankelijk van de criteria die worden gebruikt om sepsis te definiëren, de geografische verschillen en de tijdsperiode waarin men het voorkomen van sepsis bij veulens heeft onderzocht (Brewer en Koterba, 1988; Gayle et al., 1998). De overlevingskansen variëren tussen 45 en 81%, maar liggen lager bij veulens die besmet zijn door meerdere pathogenen of veulens waarbij de kiemen resistent zijn aan de initiële antibioticakuur (Hytychová en Bezděková, 2015; Taylor, 2015; Theelen et al., 2019). De kans op overleven is echter wel gestegen in vergelijking sinds 1970 door de vooruitgang van de geneeskunde (Marsh en Palmer, 2001).

2.2 Etiologie

De etiologie van sepsis kan ingedeeld worden in drie categorieën: prenatale besmetting, besmetting tijdens de partus of postnatale besmetting. Prenataal kan de foetus gecontamineerd worden door besmette foetale vloeistoffen en placentale bloedvloeï. Tijdens de partus schuilt het gevaar in besmetting door de bedding, voedsel, feces en contact met de huid en mucosae van de merrie. Postnataal zijn de ingangspoorten voor pathogenen voornamelijk de huid, het ademhalingsstelsel, het spijsverteringsstelsel en de umbilicale stomp (Bucca et al., 2011). De grootste risicofactoren om sepsis op te lopen zijn FPT (*failure of transfer of passive immunity*), umbilicale, respiratoire of genitale verwondingen en slechte hygiëne van de omgeving en de navelstomp (Taylor, 2015).

Een belangrijke reden dat neonatale veulens gevoeliger zijn aan sepsis dan oudere veulens en volwassen paarden, is de openstaande darmbarrière in de eerste 12-24 levensuren van het veulen. Door deze open-gut kunnen immunoglobulines uit het colostrum worden opgenomen, maar dit staat ook toe dat omgevingsbacteriën en bacteriële producten kunnen worden opgenomen en rechtstreeks in de bloedbaan terechtkomen. Wanneer er een tekort is aan passieve immunisatie, door een tekort aan goede colostrum, kan het lichaam deze kolonisatie

niet aan en ontstaat er een algemene inflammatoire respons in het lichaam, want het naïeve immuunsysteem is niet in staat om de kiem af te doden (Floyd et al., 2021).

De meest voorkomende bacteriën die worden geïsoleerd bij sepsis zijn *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Stafylococcus* spp. en *Pasteurella multocida* (Magdesian, 2017; Marsh en Palmer, 2001; Theelen et al., 2020) (zie tabel 1). In ongeveer 66% van de gevallen worden er Gram negatieve bacteriën geïsoleerd, in circa 33% van de gevallen Gram positieve bacteriën, afhankelijk van de gebruikte bron. Daarvan is er ongeveer 18% een combinatie van zowel Gram positieve als Gram negatieve bacteriën. Het is opvallend en onrustwekkend dat er een opkomst is van Gram positieve bacteriën en ook worden er steeds vaker multiresistente isolaten geconstateerd (Floyd et al., 2021; Hytychová en Bezděková, 2015; Marsh en Palmer, 2001; Roy, 2004). Dit heeft als gevolg dat er vaker breed spectrum antibiotica moeten worden ingezet om efficiënt de bacteriën te bestrijden.

Tabel 1: Meest geïsoleerde bacteriën in veulens met sepsis in UC Davis, USA tussen 1990 en 2015. Uit: Theelen, M.J.P., Wilson, W.D., Byrne, B.A., Edman, J.M., Kass, P.H., Magdesian, K.G., 2019. Initial antimicrobial treatment of foals with sepsis: Do our choices make a difference? *The Veterinary Journal* 243, 74–76

Bacterial species	Number of isolates (% of total isolates)	
Gram-negative isolates	233	(76%)
<i>E. coli</i>	111	(36%)
<i>Actinobacillus</i> spp.	58	(19%)
<i>Klebsiella</i> spp.	17	(6%)
<i>Enterobacter</i> spp.	8	(3%)
<i>Salmonella</i> spp.	7	(2%)
<i>Aeromonas</i> spp.	5	(2%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	(1%)
<i>Pantoea</i> spp.	3	(1%)
<i>Pasteurella</i> spp.	3	(1%)
Other gram-negative isolates	18	(6%)
Gram-positive isolates	73	(24%)
<i>Streptococcus</i> spp.	33	(11%)
<i>Staphylococcus</i> spp.	19	(6%)
<i>Enterococcus</i> spp.	17	(6%)
Other gram-positive isolates	4	(1%)

SIRS treedt op indien het lichaam een systemische inflammatie geeft, in het geval van sepsis is dat door de aanwezigheid van bacteriën. De onderzoeken van Furr en van Dunkel en Corley hebben aangetoond dat de pathofysiologie van SIRS eruit bestaat dat het cytokinesysteem wordt opgestart doordat geactiveerde macrofagen pro-inflammatoire producten uitscheiden (Dunkel en Corley, 2015; Furr, 2003). Door de DAMP's (*damage associated molecular patterns*) en PAMPS (*pathogen associated molecular patterns*) wordt zowel het aangeboren als verworven immuunsysteem geactiveerd. Deze zetten de macrofagen aan om pro-inflammatoire en anti-inflammatoire cytokines te produceren. Cytokines zoals TNF (tumor necrosis factor), IL-1b (interleukine 1b) en IL-6 (interleukine 6) in de bloedbaan losgelaten. Bij een overactivatie van deze cytokines ontstaat er een inflammatoire reactie. Ook gaan neutrofielen onder andere fosfolipide-derivaten, ROS (*reactive oxygen species*) produceren en endotheelcellen activeren. Dit veroorzaakt een verstoorde vasculaire homeostasis, waardoor er vasodilatatie optreedt, oedeem ontstaat en eventueel gelokaliseerde microthrombi. Dit kan aanleiding geven tot coagulopathieën en/of DIC (*disseminated intravascular coagulation*). Deze trombi en de vasodilatatie kunnen dan weer een oorzaak zijn voor een gedaalde *cardiac output*, een gedaalde bloeddruk en een verlaagde perfusie, wat uiteindelijk kan zorgen voor septische shock bij het veulen.

Naast de verstoring van het vasculaire systeem, kunnen de cytokines ook interfereren met andere orgaanstelsels. Zo kunnen de cytokines TNF en IL-1, beide een initiator van de aangeboren immuunrespons, ook zorgen voor een verstoring van de myocardiale contractiliteit. Vooral TNF heeft een effect op de hartspier, en veroorzaakt een negatief

inotroop effect (Duncan et al., 2007; Yokoyama et al., 1993). Ook zijn TNF, IL-1 en IL-6 verantwoordelijk voor het induceren van de acute fase respons. C3 en C4 (complementfactoren 3 en 4), plasminogenen en TPA (*tissue plasminogen activator*) worden geproduceerd en zorgen voor coagulopathieën en minder weefselperfusie. Er ontstaan ook hormonale veranderingen in het lichaam, zoals een dysregulatie van de hypothalamo-hypofysaire- adrenale axis en de stijging van plasma-cortisol. Ook wordt er een stijging gezien in de systemische arginine-vasopressine concentratie en kan het *non thyroidal illness syndrome* optreden. Dit houdt in dat er veranderingen optreden in de levels van het thyroidhormoon in het serum zonder een disfunctie van de hypothalamus, hypofyse of thyroïd (Dunkel en Corley, 2015). Al deze pathofysiologische effecten geven een verklaring voor de symptomen van een septisch veulen, die in de volgende paragraaf te vinden zijn.

2.3 Symptomen

De symptomen van sepsis bij veulens zijn zeer uiteenlopend. In het algemeen wordt er vaak lethargie, zwakte, dehydratatie en decubitus gezien. De soporeuze toestand van het veulen wordt soms ook *sleepy foal disease* genoemd, dit is een combinatie van veel slapen en weinig drinken van een neonataal veulen. Daarnaast zijn veel voorkomende symptomen tachycardie, tachypnee, petechiën en abnormale mucosae, waaronder afwijkende kleur en vertraagde CRT (*capillary refill time*) (Furr, 2003; Sobiraj et al., 2001). Ook gastro-intestinale afwijkingen, zoals koliek en ileus, thermoregulatorische problemen, zowel hyper- als hypothermie, en verminderde urineproductie kunnen symptomen zijn bij een septisch veulen.

Andere mogelijke uitingen van sepsis bij veulens zijn pneumonie, enterocolitis, omfalitis, meningoencephalitis en septische artritis. Dit is te verklaren door een gelokaliseerde infectie ter hoogte van de ingangspoort van het pathogeen (Taylor, 2015). Gayle en Corley hebben aangetoond dat 14-38% van de veulens met sepsis ook septische artritis ontwikkelen, waarvan 50% polyartritis (Corley et al., 2007; Gayle et al., 1998). Dit is door de aanwezigheid van bacteriën of bacteriële producten in een of meerdere gewrichten, waar de inflammatoire respons vaak traag en onvoldoende is om de pathogenen te elimineren. De reden dat veulens gevoeliger zijn aan het ontwikkelen van septische artritis dan volwassen paarden, is dat veulens een transfysiale bloedtoevoer hebben. Deze blijft tot 7-10 dagen leeftijd bestaan, waarna er een aparte bloedaanvoer zal ontstaan voor metafyse en epifyse. Zolang de transfysiale bloedvaten blijven bestaan, is er dus een grotere kans dat bacteriën mee worden aangevoerd tot in het gewricht. De tarsi- en kniegewrichten zijn de vaakst aangetaste gewrichten, met een prevalentie van respectievelijk 35% en 21%. Het grootste deel van de veulens heeft echter polyartritis, variërend van 2-10 aangetaste gewrichten (Hepworth-Warren et al., 2015). De bacteriën die uit het gewricht geïsoleerd worden, betreffen meestal hematogene kiemen zoals *Escherichia coli*, *Actinobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* ... Uit onderzoek blijkt dat de kiemen opgelopen in de neonatale periode meestal Gram negatieve bacteriën betreffen, terwijl Gram positieve bacteriën vaker worden opgelopen na de eerste levensdagen. Het is belangrijk om een aparte cultuur te doen uit het aangetaste gewricht, aangezien niet in elk veulen de hematogene kiem overeenkomt met de kiem die de septische artritis veroorzaakt (Hepworth-Warren et al., 2015).

Een abnormale, opgezette navelstomp is vaak niet te merken tijdens de opname van het veulen in de kliniek, maar 50% van de veulens die op de ICU (*intensive care unit*) belanden voor sepsis zullen later een chirurgische excisie van de navelstomp nodig hebben door het ontwikkelen van *umbilical remnant disease* (Furr, 2003). Een omfalitis kan voor het veulens een groter risico betekenen op het ontwikkelen van een urachus patens.

19% van de veulens met sepsis zal ook een pneumonie ontwikkelen, secundair aan de hematogene verspreiding of aspiratie van het pathogeen (Gayle et al., 1998). Een enterocolitis

is dan weer vaak primair door *Clostridium spp.* of *Salmonella spp.* en is eerder de oorzaak dan het gevolg van sepsis. Meningoencephalitis is een zeldzame maar zeer ernstige complicatie van sepsis en geeft een negatieve prognose voor het veulen (Viu et al., 2012).

Naast klinische symptomen, zijn er ook hematologische en biochemische afwijkingen die een veulen met sepsis kan vertonen bij de initiële opname in de ICU. De meest voorkomende afwijkingen die men aan sepsis linkt zijn de volgende: neutrofilie waarbij er ook vaak bandneutrofielen worden opgemerkt, een verhoogd aantal toxische neutrofielen, een verhoogde hoeveelheid fibrinogeen en leukopenie of leukocytose. Daarnaast zijn een verhoogde hematocriet, een verhoogde SAA en andere tekenen van een systemische inflammatie te verklaren door de symptomen en pathofysiologie van sepsis.

2.4 Diagnose

2.4.1 Bloedcultuur

De gouden standaard om een veulen te diagnosticeren met sepsis is het uitvoeren van een microbiële cultuur op bloed. Hierbij wordt op een aseptische manier bloed genomen bij het zieke veulen en wordt dit in een bloedcultuurfles gecultiveerd (figuur 1). De voordelen hiervan zijn dat het een relatief eenvoudige en goedkope techniek is en dat er ook een mogelijkheid is om het specifieke pathogeen te bepalen. Indien de bloedcultuur positief is, kan er een antibiogram worden bepaald, om een gerichte behandeling in te stellen voor het dier. Het grootste nadeel van een bloedcultuur is dat het 48 tot 72 uur of zelfs langer duurt om resultaat te krijgen, wat vaak te lang is om op te wachten. Daarnaast is er ook niet altijd een garantie om de bacterie effectief te isoleren en zijn vals negatieve resultaten dus mogelijk (Taylor, 2015; Wong et al., 2018). Volgens Furr is de sensitiviteit 60-88%, wat vaak verklaard wordt door een te laag aantal bacteriën in het bloed op het moment van afname (Furr, 2003). Hytychová en Bezděková raden daarom aan om verschillende bloedafnames te doen over meerdere uren (Hytychová en Bezděková, 2015). Daarnaast kunnen er ook vals positieve resultaten ontstaan door een verkeerde techniek bij het afnemen van bloed, door het aanprikken van een gelocaliseerde infectie of door contaminatie van de cultuur (Bohlin et al., 2019; del Prete et al., 2021; Furr en McKenzie, 2020a; Russell et al., 2008; Wilson en Madigan, 1989).



Figuur 1: BD Bactec Peds Plus/F (BD) uit <https://www.bd.com/>

2.4.2 Sepsis Score System

Naast de bloedcultuur, wordt er ook vaak gebruik gemaakt van het sepsis score systeem om een veulen met sepsis op te sporen. Hiervan bestaan verschillende modellen, waarbij het originele systeem ontwikkeld is in 1988 door Brewer en Koterba (Brewer en Koterba, 1988; Dunkel en Corley, 2015). Aan de hand van 14 klinische, hematologische en biochemische parameters wordt er een score toegekend aan het veulen. Indien deze score twaalf of meer is, wordt het veulen als septisch beschouwd (Furr, 2003). Meerdere onderzoeken hebben dit *sepsis score system* onder de loep genomen en besloten een *modified sepsis score system* te ontwikkelen om klinisch praktischer te kunnen werken. Er werden enkele factoren, waaronder metabole acidose en PaO₂, geschrapt die in de praktijk niet altijd te meten waren en het cut-off point werd 11 in plaats van 12 (Wong et al., 2018) (zie figuur 2). Onderzocht dat de sensitiviteit en specificiteit van de *modified sepsis score system* niet 94% en 86% waren, zoals origineel bepaald werd, maar respectievelijk 56-67% en 73-76%. Zo toonde het onderzoek van Stewart aan dat men op basis van de sepsisscore in 48% van de gevallen een Actinobacillus-sepsis niet kan onderscheiden van een gezond veulen (Stewart et al., 2002). Indien er een cut-off van 7 zou worden gebruikt, is de sensitiviteit veel beter, maar stijgt ook

het aantal vals positieve resultaten. Daarom werd er een *updated sepsis score system* ontwikkeld, waarbij er nieuwe variabele werden toegevoegd, zoals lymfocytentelling, bloed L-lactaat concentratie en de factor “temperatuur” in plaats van “koorts”. Hoewel dit sepsis score systeem al meerdere malen werd aangepast, kan het nooit als enige diagnostische middel gebruikt worden. Het wordt eerder als een aanvulling gezien op de gouden standaard diagnose met hemocultuur.

	Exact Number	4	3	2	1	0	This Case
CBC	Neutrophil Count (cells/ μ L)	<1000	<2000	2000-4000 or >12000	8000-12000	Normal	
	Band Neutrophil Count (cells/ μ L)	>500	>200	50-200		<50	
	Toxic Neutrophil Changes	Marked	Moderate	Slight		None	
	Lymphocyte Count ^{3,4} (cells/ μ L)		\leq 550				
	Fibrinogen (mg/dL)			>600	400-600	<400	
Other Lab Data	Blood Glucose (mg/dL) ¹			<50	50-75	>75	
	Blood Lactate (mmol/L) ²	>10	>7	>5	>2.5	\leq 2.5	
	IgG (mg/dL)		200-400	400-800		>800	
	Creatinine (mg/dL) ⁴		\geq 4				
Clinical Exam	Petechia, scleral injection, hypopyon or anterior uveitis (not from trauma)		Marked	Moderate	Mild	None	
	Diarrhea and/or swollen joint(s) and/or respiratory distress		Yes			No	
	Hypotonia, coma, lethargy, seizures			Marked	Mild	Normal	
Historical Data	Prematurity (gestational age)		<300	300-310	311-330	>330	
	Placentitis, vulvar discharge prior to delivery, dystocia, mare sick, foal induced, C-section, GA>365 days		Yes			No	
Presence of SIRS	See below for criteria	Yes				No	
Total							
Neonatal SIRS criteria	Presence of at least 3 of the below criteria, 1 of which must be abnormal temperature or leukocyte count						
		Birth-3d	4-14d	This Case			
	Temp ($^{\circ}$ F)	>102.6F or <99.0F	>102.6F or <99.0F				
	Heart rate (beats/min)	>115	>120				
	Tachypnea (breaths/min)	>56	>56				
	Leukocytosis or Leukopenia (cells/ μ L)	>14.4 or <6.9	> 12.5 or < 4				
	Blood lactate (mmol/L)	>5.0	>2.5				
	Blood glucose (mg/dL)	<50	<50				

Figuur 2: Updated sepsis score systeem met de equine SIRS-criteria. Uit: Wong DM, Ruby RE, Dembek KA, Barr BS, Reuss SM, Magdesian KG, Olsen E, Burns T, Slovis NM, Wilkins PA. Evaluation of updated sepsis scoring systems and systemic inflammatory response syndrome criteria and their association with sepsis in equine neonates. *J Vet Intern Med.* 2018 May;32(3):1185-1193.

2.4.3 Biomerkers

Naast bloedcultuur en de verschillende score systemen wordt er veel onderzoek gedaan naar biomerkers die kunnen helpen beslissen of een veulen al dan niet septisch is. Hiervoor worden veel merkers uit de humane geneeskunde geëxtrapoleerd om na te gaan of de merkers bij septische neonaten overeenkomen bij veulens met sepsis. De meeste merkers zijn echter niet specifiek genoeg om gebruikt te worden als enige diagnostisch middel voor sepsis, en evenmin praktisch om in klinische omstandigheden te gebruiken (Panzani et al., 2015; Pusterla et al., 2006). Ze kunnen wel een hulpmiddel zijn om de diagnose van sepsis te bevestigen.

2.4.3.1 Cortisol

In het onderzoek van Nagel wordt gesteld dat cortisol een goede merker kan zijn om sepsis te diagnosticeren (Nagel et al., 2018). Deze biomarker wordt in de humane geneeskunde gebruikt bij neonaten, en de bevindingen hierin zijn gelijklopend met neonatale veulens. Zo heeft elke neonaat een stijging van cortisol in het speeksel op één dag leeftijd, waarna het geleidelijk weer daalt. Premature neonaten zullen tussen dag twee en vijf na de geboorte een significant hoger gehalte aan cortisol uitscheiden dan mature veulens. Dit strookt met de bevindingen dat septische veulens, met een leeftijd van vier uur tot zeven dagen oud, het totale en vrije cortisol in het bloed hoger zijn dan bij gezonde veulens (Hart et al., 2011). De verklaring hiervoor zou zijn dat sepsis kan zorgen voor RAI (*relative adrenal insufficiency*). Dieren met dit syndroom hebben een inadequate cortisolrespons op ziekte-gerelateerde stress. In het geval van sepsis geeft dit een verhoogde kans op shock, MOD (*Multiple organ dysfunction*) en sterfte.

2.4.3.2 ACTH

Gold heeft dan weer onderzocht of er een significant verschil is tussen septische of gezonde veulens gebaseerd op de levels IL-8 (interleukine 8), IL-10 (interleukine 10) en ACTH (adrenocorticotroop hormoon) en of de kans op overleven kan worden voorspeld aan de hand van deze parameters (Gold et al., 2012). Er is bewezen dat ACTH, en in correlatie daarmee ook cortisol, in grotere hoeveelheden voorkomen bij erg zieke veulens. ACTH en cortisol staan namelijk in een lineaire verhouding ten opzichte van elkaar: voor elke ng/ml dat cortisol in het bloed stijgt, stijgt ACTH 1,01 pg/ml. Tussen zieke niet-septische veulens of septische veulens kan geen onderscheid gemaakt worden op basis van de interleukine- en ACTH-waarden, maar men heeft wel bewezen dat de ACTH-cortisol ratio's significant hoger liggen bij veulens die niet zullen overleven. Ook toonde men aan dat IL-8 en IL-10 significant lager liggen bij septische veulens die niet overleven.

2.4.3.3 Interleukine

Sepsis beïnvloedt de HPA-axis (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), wat een fysiologische respons geeft op de cytokine-expressie bij veulens. IL-8- en IL-10 mRNA-expressie liggen significant lager bij septische veulens dan bij gezonde veulens (Gold et al., 2012). In een ander onderzoek wordt echter vermeld dat men geen significant verschil ondervond in de IL-10 waarden van gezonde en septische veulens (Burton et al, 2009). De IL-6 waarden waren wel gedaald bij veulens met sepsis, en ook ontdekte men een significant hogere IL-6:IL-10 ratio in het serum van deze zieke veulens. Dit is te verklaren door de goed meetbare colostrale IL-6 waarden, maar de zelden detecteerbare IL-10 waarden. Hiermee werd wel aangetoond dat FPT de serumwaarden van IL-6 bij septische veulens direct beïnvloedt. Volgens Pusterla is de IL-10 mRNA expressie hoger in zieke veulens die niet overleven in vergelijking met veulens die de ziekte wel overleven (Pusterla et al., 2006). Dit valt te verklaren door een imbalance tussen de inflammatoire respons en de neutrofiele chemotaxis.

2.4.3.4 Haptoglobine

In een ander onderzoek werd aangetoond dat haptoglobine verhoogd is bij zieke neonatale veulens (Zabrecky et al., 2015). Dit eiwit wordt door de lever geproduceerd en is betrokken bij de afbraak van rode bloedcellen. In de humane geneeskunde kan het haptoglobine een voorspellende waarde hebben voor mensen met sepsis. Verhoogde waarden van haptoglobine zijn geassocieerd met een verminderd risico op sterfte in het ziekenhuis (Janz et al., 2013). Bij veulens is dit echter geen goede predictiemerker voor het overleven van ziekte. Ook kan er geen significant verschil worden waargenomen tussen de verhoogde haptoglobine waarden van zieke niet-septische veulens en veulens met sepsis.

2.4.3.5 SAA

Serum Amyloïd A, beter bekend als SAA, is een algemene biomerker voor een acute infectie die de laatste jaren aan populariteit heeft gewonnen. Doordat het snel en gemakkelijk kan worden gemeten en een goede inschatting geeft over een infectieproces, wordt het door veel eerstelijns- en tweedelijnsdierenartsen gebruikt (Belgrave et al., 2013; Tape en Kisilevsky, 1990). Ook is het klinisch bewezen dat dit acute-fase proteïne significant gestegen is bij septische veulens. Bij een threshold van 100 µg/mL is de sensitiviteit 52.9% en de specificiteit 97.5% (Barr en Nieman, 2021). De studie van Borba kwam tot dezelfde conclusie door het meten van de bloedwaarden van septische veulens geboren uit merries met een geïnduceerde ascenderende placentitis (Borba et al., 2020). Naast SAA waren ook de afa-fetoproteïnen, creatinine en totaal cholesterol net na de partus verhoogd bij deze septische veulens. Ander onderzoek gaf echter wel aan dat SAA kan beïnvloed worden door periparturiënte factoren, en de meting daardoor kan afwijken in de eerste levensuren (Taylor, 2015). Na 12 uur zou dit bij gezonde veulens echter moeten gedaald zijn, maar zal dit bij septische veulens nog steeds verhoogd blijven en dus een verdenking van sepsis kunnen bevestigen.

2.4.3.6 CRP

CRP, de afkorting van *C-reactive protein*, is een acute-fase eiwit dat in de humane geneeskunde vaak wordt gebruikt als een merker voor sepsis. Bij een infectieus proces zal de lever massale hoeveelheden CRP produceren en zal er reeds na enkele uren een stijging zichtbaar zijn in de bloedwaarden. Ook bij veulens stijgt de waarde van CRP bij een infectie in het lichaam, maar er is geen significant verschil waarneembaar tussen zieke niet-septische en septische veulens (Zabrecky et al., 2015). Wel wordt er vermeld in de studie van Corley en Furr dat het opnemen van de factor "CRP" een meerwaarde zou zijn in het sepsis score systeem, aangezien het de accuraatheid zou verhogen (Corley en Furr, 2003).

2.4.3.7 sCD14

Soluble Cluster of Differentiation 14 (sCD14), het gen dat codeert voor een eiwit dat bacteriële liposacchariden waarneemt, is vaak verhoogd bij zieke paarden en veulens. Naast het binden van bacteriële lipopolysacchariden (LPS), werkt het ook als een anti-inflammatoire LPS-inhibitor. Voor septische veulens en volwassen paarden met *recurrent airway obstruction* (RAO) is de waarde significant verhoogd ten opzichte van hun controlegroepen en kan dit dus gezien worden als een potentiële biomerker voor sepsis (Wagner et al., 2013). Er bestaan echter geen publicaties over de verschillen in waarden tussen zieke niet-septische veulens en septische veulens.

2.4.3.8 Andromedulline

Kritiek zieke veulens, zowel met als zonder sepsis, hebben tot 6 keer hogere plasma andromedullinewaarden dan gezonde veulens. Andromedulline (AM) is een vasodilatatorisch polypeptide dat wordt uitgescheiden door endotheelcellen, gladde spiercellen van het vasculair systeem en de adrenale medulla (Kitamura et al., 1993). Het heeft anti-inflammatoire en bactericide eigenschappen en wordt bij de mens als biomerker gebruikt voor sepsis aangezien

het bij sepsis tot 50 keer verhoogd kan zijn in plasmawaarde. Helaas is er bij veulens geen onderscheid te maken in de waarden van zieke niet-septische veulens en septische veulens (Toth et al., 2014).

2.4.3.9 Procalcitonine

Procalcitonine is een polypeptide prohormoon van calcitonine dat bij gezonde veulens enkel wordt geproduceerd in de neuro-endocriene cellen van het thyroïd en de long. Dit wordt gemaakt van de genexpressie van het CALC-1 gen. Wanneer er infectie optreedt in het lichaam, zal dit CALC-1 gen opgereguleerd worden naar andere weefsels en zo een verhoogde plasma procalcitonine concentratie geven. Aan de hand van een ELISA-test kan men deze plasmaconcentraties meten en een diagnostische bevestiging geven van sepsis of een algemene infectie in het lichaam (Bonelli et al., 2015). Wanneer men echter de procalcitonine genexpressie meet, en dus niet de plasmaconcentratie van procalcitonine, zal er geen significante stijging zijn in de genexpressie (Pusterla et al., 2006).

2.4.3.10 TNF

TNF, oftewel *Tumor Necrosis Factor*, is een biomerker die potentieel kan worden gebruikt als diagnostische merker voor septische veulens. Volgens de studie van Pusterla is de genexpressie voor TNF- α verhoogd bij septische veulens ten opzichte van zieke niet-septische veulens (Pusterla et al., 2006). Ook hebben veulens met een diagnostisch bevestigde sepsis verhoogde serumwaarden aan TNF (Corley en Furr, 2003). De serum TNF-activiteit is wellicht gecorreleerd met de klinische ernst van de ziekte. De TNF-waarden zijn namelijk het hoogst met veulens die ernstige symptomen hebben, zoals mucosale petechiën, tachycardie, neutropenie, verhoogde hoeveelheid bandneutrofielen en toxische neutrofielen. Ook is TNF verhoogd bij septische veulens die de ziekte niet overleven, zo kan het naast diagnostisch hulpmiddel dus ook als prognostische merker dienen (Morris en Moore, 1991; Rütten et al., 2016).

2.4.3.11 Endotheline

Endotheline is een vasoconstricterend peptide dat zich in het endotheel bevindt. Baby's met sepsis of respiratoire syndromen hebben een verhoging in endotheline-1 (ET-1). Bij veulens, gezond en ziek, ziet men een stijging in ET-1 in de eerste 24 levensuren om daarna drie dagen constant te blijven. Na dag vier dalen deze waarden weer. De test om ET-1 bij paarden te meten is zeer gelijkaardig met die van mensen, waardoor men makkelijk kan testen op ET-1 aan de hand van humane testkits. Hoewel er bij veulens geen significant verschil kan worden gevonden in ET-1 tussen gezonde en zieke veulens, kan het wel een prognostische waarde hebben. De ET-1 waarden in septische veulens die komen te overlijden, zullen na dag vier nog steeds constant blijven of zelfs stijgen. Daardoor kan het handig zijn om dagelijks de endotheline-1 waarde te meten bij septische veulens om de toestand te evalueren (Giordano et al., 2015).

2.5 Behandeling

De behandeling van sepsis bij veulens bestaat uit een combinatie van antibiotica, symptomatische en ondersteunende therapie en een goede hygiëne. Om het veulen optimale kansen te bieden op genezing, is het belangrijk om de intensieve behandeling zo snel mogelijk op te starten. Onderzoek heeft aangetoond dat voor elke 24 uur dat een septisch veulen later is opgenomen, de kansen op sterfte stijgen met factor 5,8 (Gayle et al., 1998).

2.5.1 Antibiotica

Het is cruciaal om zo snel mogelijk een gepaste antibioticumbehandeling op te starten om de kans op overleven te verhogen. Er zijn al meerdere onderzoeken gedaan naar de ideale therapie voor veulens, maar het is een algemeen feit dat intraveneus breed spectrum

antibiotica toedienen momenteel nog steeds de beste optie is (Magdesian, 2017). Dit is de snelste en meest effectieve manier om de bron van ziekte aan te pakken en is daarnaast makkelijker te reguleren en controleren dan perorale of intramusculaire toediening van antibiotica. Bij veulens, en zeker in combinatie met sepsis, kan de perfusie in de spieren en het spijsverteringsstelsel gereduceerd zijn, wat nog een reden is om de medicatie IV te geven. Er kan worden geopteerd om dit via CRI (*continuous rate infusion*) toe te dienen. Hierdoor wordt er continu een lage dosis van het gekozen antibioticum gegeven. Dit is vooral bij tijdsafhankelijke antibiotica, zoals bèta-lactam antibiotica, zeker indien er een laag post-antibiotisch effect (PAE) is. PAE is de persisterende inhibitie van bacteriële groei nadat de plasmaconcentraties onder de MIC (minimaal inhiberende concentratie) gedaald zijn. Het is echter nog niet aangetoond dat CRI beter is dan toedienen van antibiotica in bolussen, aangezien er ook een cumulatief effect kan optreden (Magdesian, 2017).

Er moet rekening gehouden worden met het feit dat veulens een relatief groter extracellulair watervolume hebben ten opzichte van volwassen paarden. Dit heeft als gevolg dat het toedienen van hydrofiele antibiotica, zoals aminoglycosiden, in hogere dosissen nodig is, maar de renale eliminatietijd is dan weer verlengd in vergelijking met die van volwassen paarden. Deze principes moeten in rekening gebracht worden om een individueel plan op te stellen voor een septisch veulen. Een ander groot verschil tussen veulens en volwassen paarden is dat veulens geen ‘*hindgut-fermenters*’ zijn. Dit heeft als gevolg dat veulens meer orale antibiotica, zoals macroliden, verdragen, wat bij volwassen paarden voor een dysbacteriose en zelfs sterfte kan zorgen (Floyd et al., 2021). Bij septische veulens is er echter een gereduceerde enterische opname door hypoxische schade en verminderde perfusie, waardoor intraveneuze medicatie wordt geprefereerd (Corley en Hollis, 2009).

Tabel 2: Cumulatieve gevoeligheid op ‘veulen level’ van bacteriën van veulens met sepsis bij ziekenhuisopname (UC Davis, USA) tussen 1990 en 2015. Uit: Theelen, M.J.P., Wilson, W.D., Byrne, B.A., Edman, J.M., Kass, P.H., Magdesian, K.G., 2019. Initial antimicrobial treatment of foals with sepsis: Do our choices make a difference? *The Veterinary Journal* 243, 74–76.

Antimicrobial drug (combination)	Number of foals	Percentage of foals from which all isolates were susceptible	95% confidence interval
Amikacin	213	63.4%	56.5–69.9
Amikacin+penicillin	210	88.6%	83.5–92.5
Amikacin+ampicillin	213	91.5%	87.0–94.9
Gentamicin	213	62.0%	55.1–68.5
Gentamicin+penicillin	211	82.0%	76.1–86.9
Gentamicin+ampicillin	213	83.6%	77.9–88.3
Ceftiofur	211	86.3%	80.9–90.6
Ceftiofur+amikacin	211	89.6%	84.6–93.4
Ceftizoxime	194	89.7%	84.5–93.6
Chloramphenicol	207	81.6%	75.7–86.7
Enrofloxacin	211	82.9%	77.2–87.8
Imipenem	175	92.6%	87.6–96.0
Trimethoprim/sulfamethoxazole	213	59.6%	52.7–66.3

De keuze van het antibioticum is ook belangrijk. Men verkiest een breedspectrum, bactericied en intraveneus antibioticum aangezien sepsis kan veroorzaakt worden door meerdere bacteriën en omdat er vaak enkele dagen gewacht moet worden op het resultaat van het antibiogram. De eerste keuze therapie bestaat uit een combinatie van bèta-lactam antibiotica en aminoglycosiden. Een goede therapie is ampicilline gecombineerd met amikacine, hierbij zijn 91,5% van de pathogenen geïsoleerd bij sepsis nog gevoelig aan (Floyd et al., 2021; Furr, 2003; Magdesian, 2017; Theelen et al., 2019, 2014) (tabel 2). Er moet rekening gehouden worden met het feit dat aminoglycosiden nefrotoxisch zijn bij veulens. Om renale schade te vermijden moeten de nierwaarden, vooral creatinine, dus regelmatig gemeten worden om toxische neveneffecten te voorkomen.

Een andere optie is het toedienen van een derde generatie cefalosporine, zoals ceftiofur. Het onderzoek van Bucca heeft aangetoond dat veulens die een verhoogd risico op sepsis vertonen gebaat zijn bij het preventief toedienen van cefquinome (Bucca et al., 2011). Dit zou een veilige en effectieve methode zijn om de neonaten tot één maand leeftijd te beschermen. Cefalosporines van de derde generatie zijn breedspectrum, bactericide antibiotica die als zeer veilig kunnen worden beschouwd, maar ze hebben ook enkele nadelen. Zo is 10-30% van de bacteriën die sepsis veroorzaken resistent aan deze cefalosporines (Magdesian, 2017; Marsh en Palmer, 2001). Ook staan deze op de lijst met “kritisch belangrijke antibiotica met de hoogste prioriteit voor de mens” van de WHO (*World Health Organization*), waardoor dit enkel gebruikt mag worden indien staalname wordt uitgevoerd voor het toedienen van dit antibioticum en als de antibiotica in lagere categorieën niet langer werkzaam zijn. Voorlopig is deze wetgeving enkel van toepassing voor voedselproducerende dieren, uitgezonderd paard en intramammaire toepassingen. Het neemt echter niet weg dat men het gebruik van deze kritische antibiotica beter vermijdt indien er een ander, even goed werkzaam geneesmiddel op de markt is.

Andere breedspectrum antibiotica zijn minder geschikt bij de behandeling van sepsis. Carbapenem is een tijdsafhankelijk bèta-lactam antibioticum dat goed werkt tegen anaeroben, maar het mag enkel gebruikt worden als laatste redmiddel. Enkel indien het antibiogram aangeeft dat dit het enige werkzame antibioticum is, mag het worden ingezet. Daarnaast geeft het ook ongewenste neveneffecten zoals epileptiforme aanvallen, diarree en tromboflebitis (Magdesian, 2017). Fluoroquinolones worden regelmatig gebruikt bij kalveren met sepsis, maar zijn bij veulens niet aan te raden. Het kan namelijk zorgen voor kraakbeenschade wat een slechte prognose heeft voor een latere carrière als sportpaard (Vivrette et al., 2001).

2.5.2 Ondersteunende therapie

Naast de nodige antibioticabehandeling is het even belangrijk om het veulen medicamenteus te ondersteunen. Veulens die FPT hebben, wat snel en makkelijk kan worden bepaald door een SNAP-foal ELISA test, dienen zo snel mogelijk plasma toegediend te krijgen. De SNAP-foal test kan worden uitgevoerd op vol bloed, serum of plasma van veulens ouder dan 12-18 uur om na te gaan of het gehalte immunoglobuline G hoog genoeg is. Aan de hand van deze snelle en gemakkelijke test kan men nagaan of het veulen genoeg kwaliteitsvolle colostrum heeft gekregen. Waarden boven 800 mg/dL worden beschouwd als voldoende absorptie van immunoglobulines, waarden onder 400 mg/dl wordt aanschouwd als hypogammaglobulinemie (Pusterla et al., 2002). De sensitiviteit en specificiteit zijn respectievelijk 64,5% en 94,7% voor de waarden boven 800 mg/dl en 89,4% en 83,0% voor waarden onder 400 mg/dl. Het voordeel van deze SNAP-foal test is dat het slechts 7 minuten in beslag neemt en makkelijk naast het veulen kan worden uitgevoerd. Enkele nadelen van deze test zijn dat het relatief duur is om uit te voeren en dat de interpretatie niet altijd eenduidig is (Sievert et al., 2022). Ook veulens zonder FPT blijken baat te hebben bij het toedienen van extra plasma indien neonatale problemen. Wanneer blijkt dat veulens FPT hebben of geholpen zouden zijn met extra

immunoglobulines, kan men commercieel plasma of zelf afgedraaid plasma afkomstig van de merrie geven. Dit wordt het beste intraveneus toegediend, waarbij elke liter dat het veulen ontvangt de IgG (Immunoglobulines) stijgt met 1-2 g/L. Bij het geven van plasma wordt aangeraden om ook heparine toe te dienen als anticoagulans en anti-inflammatoir middel (Dunkel en Corley, 2015).

Indien het veulen jonger is dan 12 uur en men de indruk heeft dat het veulen niet genoeg colostrum binnen heeft, kan er ook oraal vijf tot zes liter plasma gegeven worden. Ook kan men commercieel colostrum of colostrum van een andere merrie geven om een eventueel tekort aan te vullen. Wanneer er echter geen zuigreflex is of men constateert dat het veulen prematuur is en daardoor niet genoeg voeding kan opnemen, kan het aan te raden zijn om een nasogastrische sonde te steken. Het is belangrijk om in acht te nemen dat een kleinere hoeveelheid aan enterale voeding gegeven mag worden bij een ziek veulen dan bij een gezond veulen, aangezien men hier met de *resting energy requirement* (RER) moet rekenen. Dit komt neer op 40-50 kCal/kg LG/dag of 5-10% van het lichaamsgewicht per dag, terwijl een gezond veulen 25-30% van het lichaamsgewicht per dag opneemt (Jose-Cunilleras et al., 2012; Paradis, 2001).

Verder is het vaak ook nodig om vloeistoftherapie in te stellen. Septische veulens zijn vaak gedehydrateerd en kunnen dit tekort niet zelfstandig compenseren, zeker indien ze te zwak zijn om te drinken. Daarom kan gestart worden met hypertone vloeistof om dan over te schakelen op een onderhoudstherapie van isotone vloeistof (Taylor, 2015). Er moet worden opgelet dat men niet gaat overhydrateren, aangezien dit even schadelijk kan zijn als dehydratatie. Een onderhoudstherapie kan gegeven worden volgens de Holliday-Segar formule, wat neerkomt op 94 ml isotone vloeistof/uur/50 kg (Comyn, 2016; Palmer, 2004) (zie figuur 3). De reden

Table 4. 'Dry' maintenance rate		
Holliday-Segar formula (dry)		
1-10 kg of bodyweight	=	100 mls/kg/day
11-20kg of bodyweight	=	50 mls/kg/day
>20 kg of bodyweight	=	25 mls/kg/day
Example: 50 kg foal:		
First 10 kg BW = 100 ml/kg/day	=	1000ml
Second 10 kg BW = 50 ml/kg/day	=	500mls
Remaining 30 kg BW = 25 mls/kg/day	=	750mls
Total	=	2250mls/day
This is 94 mls/hour or roughly 100 mls/hour for the average foal (+ on-going losses).		

Figuur 3: Holliday-Segar formule. Uit : Comyn, I., 2016. *Fluid Therapy in Foals. Livestock 21, 2.*

dat men liever geen Ringer-Lactaat of andere Natrium-bevattende vloeistoffen gebruikt, is om een hypernatriëmie te voorkomen. Indien het veulen in shock toekomt, geeft men eerst een shockbolus om de hydratatioestand sneller op peil te brengen. Dit kan bestaan uit een elektrolietenoplossing die aan een posologie van 10-20 mg/kg over 10-20 minuten wordt gegeven (Dunkel en Corley, 2015). Indien de shockbolus alleen niet voldoende is, kan er ook een inopressortherapie worden ingesteld met onder andere dobutamine, dopamine, epinefrine, vasopressine en/of norepinefrine. Dobutamine werkt op de beta-1 receptoren en verbetert de *cardiac output*. Norepinefrine daarentegen zal als alfa-2 agonist dienst doen als een vasopressor, iets wat bij hypotense veulens kan worden gebruikt. Men moet echter rekening houden met de mogelijke neveneffecten op het renale of splanchnische circuit, en dus wordt aangeraden om de renale output goed in de gaten te houden. Men kan ook antidiuretisch hormoon toedienen, maar dit zorgt voor nog meer neveneffecten dan norepinefrine en moet dus een weloverwogen keuze zijn vooraleer men dit gebruikt. Dit hangt af van de individuele situatie, van de toestand van het veulen en de motivatie van de eigenaars.

Een andere belangrijke therapie is zuurstoftherapie, zeker bij dummyveulens die onderontwikkelde longen hebben. Indien dit niet voldoende is en er sprake blijft van hypoventilatie, wordt er soms per rectum cafeïne of intraveneus doxapram toegediend om de ventilatie te bevorderen. Dunkel en Corley stellen dat er voor cardiovasculaire ondersteuning een behandeling moet zijn bestaande uit elektrolyten, dobutamine, norepinephrine en eventueel antidiuretisch hormoon (Dunkel en Corley, 2015). Zo kan men hypovolemie en een gedaalde urineproductie corrigeren indien dit nodig zou blijken. Ook wordt er best een therapie opgestart om inflammatie, endotoxemie en coagulopathie tegen te gaan. Deze kan bestaan uit een therapie van niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie (NSAID's) zoals flunixin of meloxicam of andere medicatie waaronder polymyxine B dat een anti-endotoxine effect heeft, ethylpyruvaat en plasma (Taylor, 2015). Bij het gebruik van NSAID's is het aangeraden om ook maagbeschermende medicatie, zoals omeprazole of sucralfaat, toe te dienen. Heparine met een laag moleculair gewicht kan beschermen tegen diffuse intravasculaire coagulopathieën, net zoals pentoxyfylline, aminofylline of clopidogrel (Dunkel en Corley, 2015).

2.6 Preventieve maatregelen

Hygiëne is sowieso de belangrijkste maatregel die men moet treffen om het risico van sepsis tot een minimum te beperken. Een schone stal om te veulenen, de uier reinigen voordat het veulen de eerste colostrum drinkt en de navel ontsmetten zijn maatregelen die elke fokker makkelijk zelf kan nemen. Het maakt een wereld van verschil om te zorgen dat het veulen zeker in de eerste 24 levensuren zo min mogelijk in contact komt met pathogenen, maar een garantie is het nooit. De toegangspoorten van bacteriën, namelijk het spijsverteringsstelsel, de navel, het respiratoir stelsel en eventuele wondje in huid of mucosa worden best nauwlettend in de gaten gehouden (Taylor, 2015). Bij de minste tekenen van diarree, ademhalingsproblemen of een inflammatoire reactie rond wondjes of de navelstomp worden er best maatregelen getroffen om sepsis te voorkomen. Daarnaast is de opname van voldoende kwaliteitsvolle colostrum ook zeer belangrijk. Binnen de eerste 12 uren na geboorte zou het veulen per 50 kg lichaamsgewicht één tot twee liter colostrum binnen moeten hebben. De brixscore, die kan bepaald worden met een brixmeter of refractometer, zou ten minste 21% moeten bedragen. Dit komt overeen met minstens 50 g/L immunoglobulines (Elsohaby et al., 2019).

Bij "hoog risico" veulens neemt men best preventief extra maatregelen om de hygiëne te garanderen en moet men het veulen goed in de gaten houden om eventuele symptomen van sepsis snel op te merken. Veulens met een hoog risico kunnen door merriefactoren of problemen tijdens de partus in deze categorie belanden. Indien de merrie al pre-partus colostrum verloor, koorts of endotoxemie had, een eerdere moeilijke partus heeft gehad of in een algemene slechte conditie verkeert, kan dit voor haar veulen een risico betekenen. Daarnaast zijn er ook factoren tijdens de partus die het risico op sepsis verhogen, zoals *red bag delivery*, dystocie, een afwijkende drachtduur (zowel te kort als te lang) of de nodige interventie van de dierenarts tijdens de partus zoals een partusinductie of keizersnede (Koterba et al., 1984).

2.7 Prognose

De prognose voor veulens met sepsis is afhankelijk van verschillende factoren. Over het algemeen wordt de kans op overleven geschat tussen 65 en 72%, indien er snel een intensieve behandeling wordt ingesteld en indien er geen complicaties optreden (Bedenice et al., 2021; Marsh en Palmer, 2001; Theelen et al., 2020). Ook de soort kiem is van belang, indien de bacterie resistent is aan de initiële antimicrobiële behandeling daalt de kans op overleven

namelijk tot 45% (Theelen et al., 2020, 2019). Daarnaast hangt de prognose ook af van het latere doel van het veulen. Er werd namelijk ondervonden dat paarden die als neonaat sepsis hebben gehad en later in de draf sport moeten meelopen, minder goede prestaties leveren dan leeftijdsgenoten die gezond waren als veulen (Giguère et al., 2017; Sanchez et al., 2008). Deze overweging kan ervoor zorgen dat eigenaars beslissen om een veulen met sepsis in te laten slapen zonder een intensieve behandeling op te starten uit financiële overwegingen.

Men stelt dat de kans op overleven kleiner is indien het gaat om een Gram negatieve bacterie of een polybacteriële besmetting (Barton en Hart, 2020; Corley et al., 2007). Daarnaast is de prognose slechter wanneer het veulen een septische artritis ontwikkelt. Dit vereist namelijk langere hospitalisatie, intensievere behandeling en bijgevolg hogere ziekenhuiskosten. Dit zijn mogelijke redenen voor een eigenaar om te beslissen geen behandeling op te starten of verder te zetten (Furr en McKenzie, 2020b; Hepworth-Warren et al., 2015; Taylor, 2015). Daarnaast is volgens ander onderzoek septische artritis een groter risico om degeneratieve gewrichtsaandoeningen te creëren (Hepworth-Warren et al., 2015). Dit kan leiden tot verminderde sportprestaties en dus een slechtere prognose (Smith et al., 2010).

Sanchez heeft ondervonden dat veulens met een significant verhoogd serum creatinine of veulens met een verhoogde hoeveelheid bandneutrofielen ook minder kans hebben om sepsis te overleven (Sanchez et al., 2008). Een veulen met sepsis dat meningoencephalitis ontwikkelt, heeft een slechte prognose. Bronnen vermelden slechts 11% kans op overleven indien deze sequel zich ontwikkelt (Viu et al., 2012). Ook kan fibrine een slechtere afloop voor het veulen voorspellen. In de studie van Cotovio werden fibrine-afzettingen gevonden in 88% van de niet-overlevende, septische veulens (Cotovio et al., 2008).

Het onderzoek van Sobiraj spitst zich toe op factoren die voor een betere overlevingskans

Tabel 3: Geschiedenis en klinische condities in septicemische veulens die toekomen in de kliniek (obstetric clinics of Gießen and Leipzig) met hun overlevingskansen. Uit: Sobiraj, A., Herfen, K., Bostedt, H., 2001. Clinical symptoms and laboratory data in newborn foals with sepsis – a retrospective analysis. Pferdeheilkunde Equine Medicine 17, 673–675.

Anamnestic data	Cases (%)	Cured (%)
Loss of milk several days before parturition	2	0
Shortened gestation length (<310 days)	25 +?	0
Prolonged gestation length (>365 days)	2	0
Dystocia	4 +?	0
Agalactia/hypogalactia of the mare	3	0
Induced parturition	2	0
Death of the mare during/after parturition	2	0
Clinical findings		
Able to stand/positive suckling reflex	46 (31.5)	14 (30)
Unable to stand/positive suckling reflex	34 (23)	5 (15)
Unable to stand/negative suckling reflex (= coma)	66 (45)	0 (0)
Body temperature <37.2°C	41 (28)	1 (2)
Body temperature 37.2 - 39.1°C	77 (53)	15 (19)
Body temperature >39.1°C	28 (19)	3 (11)
Mucous membranes, "physiological"	38 (26)	8 (21)
Mucous membranes, red	74 (51)	11 (15)
Mucous membranes, pale	14	0
Mucous membranes, icteric	11	0
Mucous membranes, red and icteric	2	0
Mucous membranes, cyanotic	7	0
Prematurity + EHV-infection	39+3 (29)	0
Mature but weak/reduced weight / underdevelopment	41 (28)	5 (14,5)
Swollen joints (arthritis), open wounds	22 (15)	6 (27)
Bronchopneumonia, bronchitis	17 (12)	3 (18)
Diarrhea	9 (6)	3 (33)
White muscle disease	7	2
Maladjustment syndrome	2	0
Meningoencephalitis	1	0
Omphalitis	2	0
Other clinical abnormalities	3	0

zorgen (Sobiraj et al., 2001) (Zie tabel 3). Daarbij zijn een positieve zuigreflex, een normale lichaamstemperatuur tussen 37.8°C en 38.5° en de mogelijkheid om nog te kunnen staan bij binnenkomst, de belangrijkste. Ook voorspelt men een betere prognose bij roze tot rode mucosae, normale neutrofielenwaarden en/of een milde tot afwezige hypoglycemie. Als laatste werd benadrukt dat de maturiteit van het veulen een rol speelt in het voorspellen van de overlevingskans. Premature of dysmature veulens hebben vaak een langere en intensievere behandeling nodig, wat ook weer financiële gevolgen heeft.

3 Probleemstelling en doelstelling

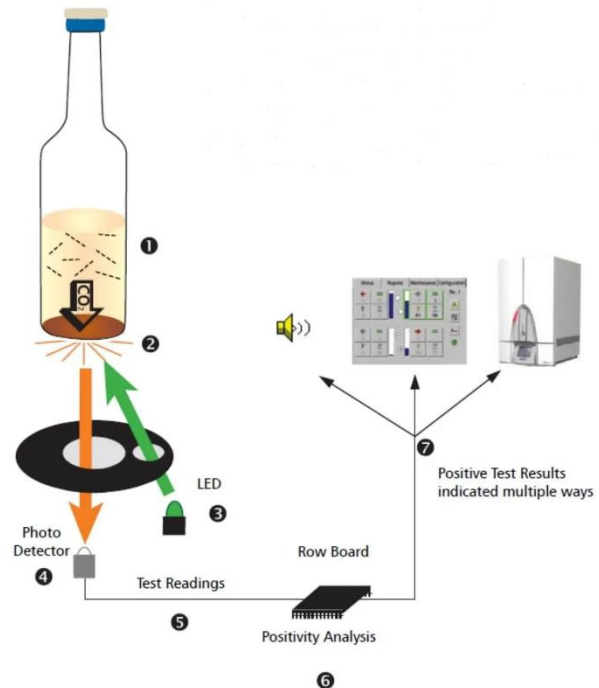
Sepsis bij veulens is de belangrijkste oorzaak van sterfte bij neonaten tot de leeftijd van 7 dagen. Hoewel de wetenschap er enorm op vooruit is gegaan en de zorg en hygiëne rond veulens erg is toegenomen, blijft het risico om sepsis te ontwikkelen groot. Daarnaast kan deze aandoening snel evolueren en is het zeer arbeidsintensief en kostelijk. De diagnostiek die momenteel als gouden standaard wordt beschouwd, de bloedcultuur, geeft vaak vals negatieve resultaten en laat lang op zich wachten. Dit leidt ertoe dat gepaste behandelplannen vaak vertraagd worden opgestart, wat de uitkomst benadeelt en zorgt voor hogere ziekenhuiskosten. Daarnaast is ook de opkomende antibioticaresistentie en de shift in types bacteriën een extra uitdaging voor de behandelende dierenartsen. Voor die reden grijpen dierenartsen vaker naar kritische antibiotica, maar dit zorgt alleen maar voor een neerwaartse spiraal van meer resistentie. Daarom is het de doelstelling van deze masterproef om een predictiemodel te maken om veulens met sepsis beter te onderscheiden aan de hand van de klinische symptomen. In de hoop dat deze beslissingsboom sneller septische veulens kan onderscheiden van zieke, niet-septische veulens, zijn de criteria gebaseerd op de meest voorkomende symptomen van septische veulens. Aan de hand van dit predictiemodel hopen we sneller en correcter septische veulens te onderscheiden van gezonde of zieke, niet-septische veulens. Dit enerzijds om een veulens met sepsis meteen de correcte behandeling te kunnen geven in de hoop dat de overlevingspercentages hierdoor beter worden. Anderzijds is het ook een doel om zo het soms nogal uitbundig gebruik van kritische antibiotica, zoals derde generatie cefalosporines, te beperken. Om overmatig en onnodig gebruik van deze antibiotica te voorkomen, is het doel om met deze predictiemodellen te voorspellen welke veulens effectief nood hebben aan een intensieve antimicrobiële therapie.

4 Onderzoek

4.1 Materiaal en methoden

Dit onderzoek bevat een retrospectieve cohortstudie van 299 veulens tot 60 dagen oud met klinische tekenen van sepsis. Bij elk van deze veulens werd een bloedcultuur genomen met het Bactec-systeem tussen 2013 en 2021 op de dienst Inwendige Ziekten van de Grote Huisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke. De medische voorgeschiedenis, als de klinische parameters, eerder gekregen medicatie, uitkomst van de bloedcultuur en toegediende behandeling zijn genoteerd en geanalyseerd van alle veulens.

Van alle veulens werd op een steriele manier bloed gecollecteerd uit de vena jugularis of de vena cephalica. De hals of het voorbeen werd ruim geschoren, gescrubd met chloorhexidineoplossing en ontsmet met alcohol. Met steriele handschoenen, een steriele naald en steriele spuit werd tien tot twintig milliliter bloed afgenomen. Drie tot vijf milliliter bloed werd in een BD BACTEC™ Peds Plus/F™ gespoten en tien milliliter bloed werd in BD BACTEC™ Plus Aerobic™. Deze stalen zijn gecultiveerd en geanalyseerd in een Bactec-systeem. Deze werkt als volgt: indien er een bacterie aanwezig is in het staal wordt dit gemeten aan CO₂-druk. Deze wordt gevisualiseerd met fluorescentie doordat een fluorochroom dat onderaan in het flesje zit verandert van kleur door de verhoogde CO₂-druk. Wanneer de bloedcultuur positief is, plaat men ook de bacterie uit op een bloedagar en kunnen deze geïdentificeerd worden. Als er een bacterie uit wordt geïsoleerd, is er ook een antibiogram opgesteld met een antimicrobiële disk.



Figuur 4: Schematische analyse met Bactec-systeem Uit: Tankeshwar, A., 2022. Bactec Automated Blood Culture System. Bacteriology.

Een veulen wordt in deze studie als septisch beschouwd bij een positieve bloedcultuur. Alle gegevens zijn samengevoegd tot één database in een werkblad (Excel, Microsoft Inc., Washington). Deze bevat het fichenummer, de leeftijd, het geslacht, het ras en alle klinische parameters die bij binnenkomst en bij opvolging zijn opgeschreven. Daarnaast kunnen ook de datum van staalname (bloedstaal) met hun resultaat, de isolatietijd (de tijd waarop een staal positief tekent), de kiemen die uit het staal geïsoleerd en geïdentificeerd zijn en de gediagnosticeerde aandoening van het dier teruggevonden worden. Ook alle toegediende medicatie, en meer specifiek de antibiotica, zijn hierin vermeld en vergeleken met het antibiogram.

Aan de hand van de bloedcultuur in combinatie met voorkomen van klinische tekenen (anders spreekt men van een bacteriëmie) zijn twee groepen gemaakt: de septische en de niet-septische veulens. Op basis van alle klinische, hematologische en biochemische parameters

is bepaald wat de statistisch significante symptomen zijn die de diagnose van sepsis mee kunnen bepalen.

Deze parameters zijn gebruikt om een beslissingsboom op te stellen in SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp). Daarbij zijn de child node en parent node respectievelijk als 20 en 10 ingesteld om een zo hoog mogelijke accuraatheid, specificiteit en sensitiviteit te hebben. Daarbij zijn twee verschillende bomen gemaakt, één voor de populatie van veulens tot en met zeven dagen oud en één voor de populatie van veulens tot en met zestig dagen oud, aangezien sepsis voornamelijk een aandoening is bij neonaten en andere symptomen en oorzaken heeft bij jongere dan oudere veulens.

4.2 Resultaten

De kliniekfiches van alle 299 veulens werden geanalyseerd en vergeleken om een idee te hebben van de prevalentie van sepsis bij veulens, de mortaliteit en de klinische symptomen waarmee de zieke veulens binnen zijn gekomen.

4.2.1 Diergegevens

De monsters waren afkomstig van 299 veulens die waren opgenomen met vermoeden van sepsis op de dienst Inwendige Ziekten van de Grote Huisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke tussen 2013 en 2021. De verdeling op basis van de diergegevens die gekend zijn ziet er als volgt uit (tabel 4):

Tabel 4: Diergegevens van de 299 veulens die in deze studie opgenomen zijn

Diergegevens	Categorie	N (299)
Rassen	Warmbloed	197
	Volbloed	11
	Koudbloed	9
	Pony	12
	Ongekend	70
Geslacht	Hengstenveulen	154
	Merrieveulen	137
	Ongekend	8
Leeftijd	≤ 7 dagen	216
	≤60 dagen	299

4.2.2 Geïsoleerde bacteriën

Van de 299 veulens die waren opgenomen in deze studie hadden 124 veulens een positieve bloedcultuur (41,5%), 166 een negatieve (55,6%) en 9 een ongekend resultaat (3,0%). Van de positieven werden er bij 91 een bacterie geïsoleerd. Daarvan was er ook steeds een antibiogram gedaan, om de beste behandeling te kunnen instellen. Met de resultaten was een tabel opgesteld waarbij de gevonden kiemen gerankt staan van meest naar minst voorkomend en hun percentages van voorkomen ten opzichte van de totale populatie aan bacteriën in de dataset. Ook was er per kiem opgesteld aan welke antibiotica deze het meest gevoelig zijn en aan welk ze resistent zijn, eveneens met hun percentages van voorkomen bij de populatie gebruikt in deze studie (tabel 5). De kolom met de gevoelige en resistente antibiotica waren gemaakt aan de hand van resistentieprofielen opgesteld door Zoolyx in Aalter. Onder de kolom van "gevoeligheidsprofiel" staan de antibiotica waaraan, volgens het antibiogram, de

geïsoleerde bacterie nog gevoelig is. Onder de kolom “resistentieprofiel” staan de antibiotica waartegen de bacterie resistentie vertoont.

Tabel 5: Geïsoleerde bacteriën van 91 bloedculturen met hun meest resistente en gevoelige antibiotica-verdelingen

Kiem	N (92)	%	Gevoeligheidsprofielen	N	Resistentieprofielen	N
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,1	Amikacine	1	Amoxicilline-clavulaanzuur	1
			Doxycycline	1	Ampicilline	1
			Enrofloxacin	1	Ceftiofur-cefquinome	1
			Gentamycine	1	Penicilline	1
			Marbofloxacin	1		1
			Rifampicine	1		1
			Tetracycline	1		1
			Sulfonamides	1		1
			Trimethoprim	1		1
<i>Actinobacillus equuli</i>	13	14,1	Amoxicilline-clavulaanzuur	11	Amikacine	9
			Ampicilline	11	Rifampicine	5
			Ceftiofur-cefquinome	11	Clarithromycine	4
			Doxycycline	11	Neomycine	4
			Penicilline	10	Gentamycine	3
			Tetracycline	10	Paramomycine	3
			Fluoroquinolone	8	Sulfonamiden	3
			Gentamycine	7	Trimethoprim	3
			Sulfonamiden	6	Erythromycine	2
			Trimethoprim	5	Framycetine	2
			Rifampicine	4	Kanamycine	2
			Enrofloxacin	3	Penicilline	1
			Neomycine	3		
			Amikacine	2		
			Marbofloxacin	2		
<i>Aerococcus viridans</i>	3	3,2	Amoxicilline-clavulaanzuur	1	Amikacine	2
			Ampicilline	1	Gentamycine	1
			Ceftiofur-cefquinome	1	Neomycine	1
			Clarithromycine	1	Sulfonamiden	1
			Doxycycline	1	Trimethoprim	1
			Gentamycine	1		
			Neomycine	1		

			Penicilline	1		
			Rifampicine	1		
			Tetracycline	1		
<i>Aeromonas spp.</i>	1	1,1	Amikacine	1	Amoxicilline-Clavulaanzuur	1
			Ceftiofur-cefquinome	1	Ampicilline	1
			Doxycycline	1	Erythromycine	1
			Fluoroquinolone	1	Penicilline	1
			Framycetine	1		
			Gentamycine	1		
			Kanamycine	1		
			Neomycine	1		
			Paramomycine	1		
			Tetracycline	1		
<i>Bacillus spp.</i>	2	2,2	Doxycycline	2	Ceftiofur-cefquinome	2
			Tetracycline	2	Penicilline	2
			Amikacine	1	Amoxicilline-clavulaanzuur	1
			Amoxicilline-clavulaanzuur	1	Ampicilline	1
			Erythromycine	1	Gentamycine	1
			Fluoroquinolone	1	Neomycine	1
			Gentamycine	1	Rifampicine	1
			Neomycine	1		
			Paramomycine	1		
			Rifampicine	1		
			Sulfonamiden	1		
			Trimethoprim	1		
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,1	Ceftiofur-cefquinome	1	Amoxicilline-clavulaanzuur	1
			Doxycycline	1	Rifampicine	1
			Enrofloxacin	1		
			Gentamicine	1		
			Sulfonamiden	1		
			Trimethoprim	1		
<i>Clostridium perfringens</i>	1	1,1	Ongekend	1	Ongekend	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2,2	Trimethoprim	1	Penicilline	2
			Sulfonamiden	1	Amoxicilline-clavulaanzuur	2
			Amikacine	1	Rifampicine	2
			Ceftiofur-cefquinome	1	Ampicilline	2

			Neomycine	1	Doxycycline	1
			Gentamycine	1	Ceftiofur-cefquinome	1
			Tetracycline	1	Sulfonamiden	1
			Doxycycline	1	Trimethoprim	1
			Marbofloxacin	1	Enrofloxacin	1
					Gentamycine	1
					Tetracycline	1
					Marbofloxacin	1
					Clarithromycine	1
<i>Enterococcus spp.</i>	2	2,2	Amoxicilline-clavulaanzuur	1	Amikacine	2
			Clarithromycine	1	Rifampicine	2
			Doxycycline	1	Sulfonamiden	2
			Tetracycline	1	Thrimethoprim	2
					Ampicilline	1
					Ceftiofur-Cefquinome	1
					Gentamycine	1
					Neomycine	1
					Penicilline	1
<i>Escherichia Coli</i>	18	19,6	Gentamycine	11	Penicilline	13
			Amikacine	11	Rifampicine	11
			Ceftiofur-cefquinome	11	Erythromycine	7
			Tetracycline	9	Ampicilline	7
			Amoxycilline-clavulaanzuur	7	Sulfonamiden	5
			Doxycycline	7	Trimethoprim	5
			Fluoroquinolone	6	Amoxycilline-clavulaanzuur	5
			Sulfonamiden	6	Doxycycline	5
			Trimethoprim	6	Clarithromycine	5
			Neomycine	6	Neomycine	4
			Paramomycine	4	Paramomycine	2
			Ampicilline	4	Enrofloxacin	2
			Enrofloxacin	3	Fluoroquinolones	1
			Marbofloxacin	3	Tetracycline	1
			Kanamycine	2	Amikacine	1
			Clarithromycine	1	Clindamycine	1
			Colistine-polymyxine	1	Bacitracine	1
			Nitrofuranen	1	Fusidine	1
			Framycine	1	Mupirocine	1

			Penicilline	1	Marbofloxacin	1
			Rifampicine	1	Ceftiofur-cefquinome	1
			Gentamycine	11	Gentamycine	1
					Penicilline	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3,3	Tetracycline	2	Clarithromycine	3
			Doxycycline	2	Penicilline	3
			Marbofloxacin	2	Rifampicine	3
			Enrofloxacin	2	Ampicilline	3
			Amikacine	1	Sulfonamiden	3
			Ceftiofur-cefquinome	1	Trimethoprim	3
			Neomycine	1	Amoxicilline-clavulaanzuur	2
			Gentamycine	1	Amikacine	1
			Amoxicilline-clavulaanzuur	1	Ceftiofur	1
					Doxycycline	1
					Enrofloxacin	1
					Gentamycine	1
					Marbofloxacin	1
					Neomycine	1
<i>Methylobacterium organophilum</i>	1	1,1	Ongekend	1	Ongekend	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	3,3	Amikacine	3	Amoxicilline-Clavulaanzuur	3
			Gentamycine	3	Ampicilline	3
			Neomycine	3	Penicilline	3
			Ceftiofur-cefquinome	2	Doxycycline	2
			Fluoroquinolone	2	Erythromycine	2
			Paramomycine	2	Rifampicine	2
			Doxycycline	1	Sulfonamiden	2
			Enrofloxacin	1	Trimethoprim	2
			Framycetine	1	Clarithromycine	1
			Kanamycine	1	Ceftiofur	1
			Tetracycline	1	Tetracycline	1
			Marbofloxacin	1		
<i>Pasteurella spp.</i>	3	3,3	Ongekend	3	Ongekend	3
<i>Proteus spp.</i>	1	1,1	Ongekend	1	Ampicilline	1
					Clarithromycine	1
					Doxycycline	1
					Penicilline	1

					Rifampicine	1
					Tetracycline	1
<i>Rhodococcus equi</i>	3	3,3	Amikacine	3	Amoxicilline-clavulaanzuur	2
			Doxycycline	3	Ampicilline	2
			Ceftiofur-cefquinome	2	Penicilline	2
			Clarithromycine	2	Sulfonamiden	2
			Gentamycine	2	Tetracycline	2
			Neomycine	2	Trimethoprim	2
			Rifampicine	2	Ceftiofur	1
			Amoxycycline-clavulaanzuur	1	Enrofloxacin	1
			Fluoroquinolone	1	Gentamycine	1
			Framycetine	1	Marbofloxacin	1
			Kanamycine	1	Neomycine	1
			Paramomycine	1		
			Penicilline	1		
			Tetracycline	1		
<i>Salmonella spp.</i>	3	3,3	Ceftiofur-cefquinome	3	Rifampicine	3
			Paromomycine	3	Penicilline	3
			Neomycine	3	Sulfonamiden	2
			Amikacine	3	Erythromycine	2
			Fluoroquinolone	3	Trimethoprim	2
			Amoxycycline-clavulaanzuur	2	Ampicilline	2
			Gentamycine	2	Doxycycline	2
			Tetracycline	2	Amoxicilline-clavulaanzuur	1
			Ampicilline	1	Tetracycline	1
			Kanamycine	1		
			Framycetine	1		
			Doxycycline	1		
			Sulfonamiden	1		
			Trimethoprim	1		
<i>Sphingomonas pausimobilis</i>	2	2,2	Doxycycline	2	Clarithromycine	1
			Enrofloxacin	2		
			Gentamycine	2		
			Amoxycilline-clavulaanzuur	2		
			Trimethoprim	2		
			Sulfonamiden	2		

			Rifampicine	2		
<i>Stafylococcus spp.</i>	17	18,5	Rifampicine	10	Penicilline	4
			Sulfonamiden	8	Trimethoprim	4
			Ceftiofur-cefquinome	8	Amoxicilline-clavulaanzuur	4
			Amoxicilline-clavulaanzuur	7	Ampicilline	3
			Trimethoprim	7	Sulfonamiden	3
			Neomycine	7	Ceftiofur-cefquinome	3
			Doxycycline	6	Doxycycline	2
			Enrofloxacin	6	Marbofloxacin	2
			Gentamycine	5	Erythromycine	2
			Amikacine	5	Cefalexine	2
			Penicilline	5	Lincomycine-spectomycine	2
			Ampicilline	5	Cloxacilline-nafcilline	2
			Tetracycline	4	Rifampicine	1
			Marbofloxacin	4	Clarithromycine	1
			Erythromycine	4	Enrofloxacin	1
			Clarithromycine	3	Tetracycline	1
			Paromomycine	2	Clindamycine	1
			Kanamycine	2	Cefalotin	1
			Framycetine	2	Nitrofurantoïne	1
			Fluoroquinolone	1		
			Apramycine	1		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,1	Ongekend	1	Ongekend	1
<i>Streptococcus spp.</i>	10	10,9	Penicilline	8	Trimethoprim	6
			Amoxicilline-clavulaanzuur	7	Sulfonamiden	6
			Ceftiofur-cefquinome	7	Amikacine	6
			Rifampicine	7	Neomycine	5
			Ampicilline	6	Tetracycline	3
			Gentamycine	5	Marbofloxacin	2
			Doxycycline	4	Doxycycline	2
			Erythromycine	3	Enrofloxacin	2
			Tetracycline	3	Paromomycine	1
			Clarithromycine	3	Clarithromycine	1
			Sulfonamiden	2		
			Trimethoprim	2		
			Neomycine	1		

			Enrofloxacin	1		
<i>Streptomyces lavendulae</i>	1	1,1	Ongekend	1	Ongekend	1

4.2.3 Klinisch onderzoek

4.2.3.1 Klinische parameters

Aan de hand van de kliniekfiches en de anamnese was er een tabel opgesteld met alle gemeten klinische parameters, hun prevalentie en de significantie voor sepsis. In deze studie zijn de parameters met een $P < 0.050$ significant voor sepsis en in het grijs aangeduid (tabel 6). In deze studie bleek dat volgende klinische parameters significant zijn ($P \leq 0.05$): leeftijd >2 dagen ($P=0.004$), gewicht >50 kg ($P=0.005$), Polsfrequentie >90 bpm ($P=0.001$), zenuwstelsel abnormaal ($P=0.023$), alertheid suf/zwak/lethargisch ($P=0.026$), gestuwde mucosae ($P=0.008$), entropion bilateraal ($P=0.023$) en zuigreflex afwezig ($P=0.001$).

Tabel 6: Klinische parameters met hun categorieën, verdelingen en percentages van positieve bloedculturen

Factor	Categorie	N (299)	% positieve bloedcultuur	P-waarde
Leeftijd bin	(0) ≤ 2 dagen	138	35,5%	0.004
	(1) >2 dagen en ≤ 60 dagen	161	48,4%	
Geslacht bin	(0) mannelijk	154	37,0%	0.052
	(1) vrouwelijk	137	48,2%	
Gewicht bin	(0) ≤ 50 kg	153	35,3%	0.005
	(1) >50 kg	127	50,4%	
Temperatuur cat	(0) $\leq 38,4^\circ\text{C}$	127	50,4%	0.097
	(1) $38,5^\circ\text{C} - 38,9^\circ\text{C}$	81	30,9%	
	(2) $>38,9^\circ\text{C}$	72	40,3%	
Polsfrequentie bin	(0) ≤ 90 bpm	99	28,3%	0.001
	(1) >90 bpm	185	58,9%	
Polssterkte bin	(0) aanwezig	178	36,0%	0.602
	(1) afwezig	18	55,6%	
Hartauscultatie bin	(0) normaal	249	43,4%	0.929
	(1) abnormaal	30	40,0%	
Longauscultatie bin	(0) normaal	267	43,1%	0.527
	(1) abnormaal	9	33,3%	
AH-frequentie bin	(0) ≤ 50 x/min	175	42,3%	0.203
	(1) >50 x/min	95	42,1%	
Zenuwstelsel bin	(0) normaal	89	31,5%	0.023
	(1) abnormaal	148	45,9%	
Alertheid bin	(0) alert	119	33,6%	0.026
	(1) suf, zwak, lethargie	118	47,5%	
Decubitus bin	(0) kan staan	123	36,6%	0.176
	(1) lateraal/ sternaal	82	46,3%	
Gestuwde mucosae bin	(0) normaal	202	37,6%	0.008
	(1) gestuwd	77	54,5%	
CVT bin	(0) <2 sec	138	36,2%	0.220
	(1) ≥ 2 sec	97	45,4%	
Huidturgor bin	(0) <2 sec	118	40,7%	0.705
	(1) ≥ 2 sec	111	42,3%	
Feces bin	(0) normaal	88	35,2%	0.864
	(1) abnormaal	103	37,0%	
Gewrichtsopzetting bin	(0) geen opzetting gewricht(en)	188	37,2%	0.227
	(1) opzetting gewricht(en)	35	48,6%	
Entropion bin	(0) geen entropion	177	37,3%	0.023
	(1) entropion	8	87,5%	
Wonden cat	(0) geen	135	37,0%	0.730
	(1) lokaal	10	30,0%	

	(2) multipele	6	50,0%	
Partusproblemen bin	(0) geen partusproblemen (1) partusproblemen	114 101	38,6% 46,5%	0.989
Meconium bin	(0) geen meconium afgekomen (1) meconium afgekomen	87 14	31,0% 42,9%	0.533
Omphalitis bin	(0) geen omphalitis (1) omphalitis	212 27	39,2% 40,7%	0.787
Zuigreflex bin	(0) normaal (1) afwezig	149 39	34,9% 64,1%	0.001

4.2.3.2 Hematologische en biochemische parameters

Naast het algemeen klinisch onderzoek was er ook steeds een uitgebreid hematologisch en biochemisch onderzoek uitgevoerd, waarbij volgende parameters zijn geanalyseerd en opnieuw aangeduid in het grijs indien significant (tabel 7). Voor de biochemische en hematologische parameters werden volgende parameters als significant beschouwd: hematocriet $\geq 49\%$ ($P=0.006$), glucose < 88 mmol/L of ≥ 152 mmol/L ($P=0.004$), natrium ≥ 131 mmol/L ($P=0.007$), kalium $< 3,6$ mmol/L of $\geq 4,5$ mmol/L ($P=0.003$), lactaat ≥ 4 mmol/L ($P<0.001$), ureum $\geq 5,7$ mmol/L ($P<0.001$), creatinine ≥ 129 $\mu\text{mol/L}$ ($P<0.001$), leukocyten $< 6,92 \times 10^9/\text{L}$ ($P=0.012$), neutrofielen% continu ($P<0.001$), lymfocyten% $\geq 21\%$ ($P<0.001$), SNAP-foal < 8 g/L ($P<0.001$), totaal eiwit ≥ 35 g/L ($P<0.001$) en totaal bilirubine ≥ 85 $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.002$).

Tabel 7: Hematologische en biochemische parameters met hun categorieën, verdelingen en percentages van positieve bloedculturen

Factor	Categorie	N (299)	% positieve bloedcultuur	P-waarde
pH fys	(0) $\geq 7,350$ en $< 7,451$	122	24,6%	0.686
	(1) $< 7,350$	83	60,2%	
	(2) $\geq 7,450$	40	62,5%	
PCO2 fys	(0) < 45 mmhg	164	39,6%	0.120
	(2) ≥ 45 mmhg	78	48,7%	
Hematocriet bin	(0) $< 49\%$	256	40,6%	0.006
	(1) $\geq 49\%$	27	63,0%	
BE fys	(0) ≥ -5 en ≤ 5	172	41,3%	0.846
	(1) < -5	74	40,5%	
	(2) > 5	26	46,2%	
Glucose cat	(1) < 88 mmol/L	78	55,1%	0.004
	(2) ≥ 88 en < 131 mmol/L	61	26,2%	
	(3) ≥ 131 en < 152 mmol/L	62	40,3%	
	(4) ≥ 152 mmol/L	61	44,3%	
Natrium bin	(0) < 131 mmol/L	209	40,2%	0.007
	(1) ≥ 131 mmol/L	53	49,1%	
Kalium fys	(0) $\geq 3,6$ en $< 4,5$ mmol/L	140	39,3%	0.003
	(1) $< 3,6$ mmol/L	117	45,3%	
	(2) $\geq 4,5$ mmol/L	42	42,9%	
Calcium fys	(0) $\geq 1,4$ en $< 1,7$ mmol/L	132	37,9%	0.330
	(1) $< 1,4$ mmol/L	109	46,8%	
	(2) $\geq 1,7$ mmol/L	16	31,3%	
Chloor fys	(0) ≥ 90 en < 124 mmol/L	218	39,9%	0.823
	(1) < 90 mmol/L	30	46,7%	
	(2) ≥ 124 mmol/L	2	50,0%	
Lactaat bin	(0) < 4 mmol/L	154	13,6%	< 0.001
	(1) ≥ 4 mmol/L	77	93,5%	
Ureum cat	(1) < 4 mmol/L	70	38,6%	< 0.001
	(2) ≥ 4 en $< 5,7$ mmol/L	65	18,5%	
	(3) $\geq 5,7$ en $< 8,8$ mmol/L	63	55,6%	
	(4) $\geq 8,8$ mmol/L	67	61,2%	
Creatinine bin	(0) < 129 $\mu\text{mol/L}$	155	33,5%	< 0.001

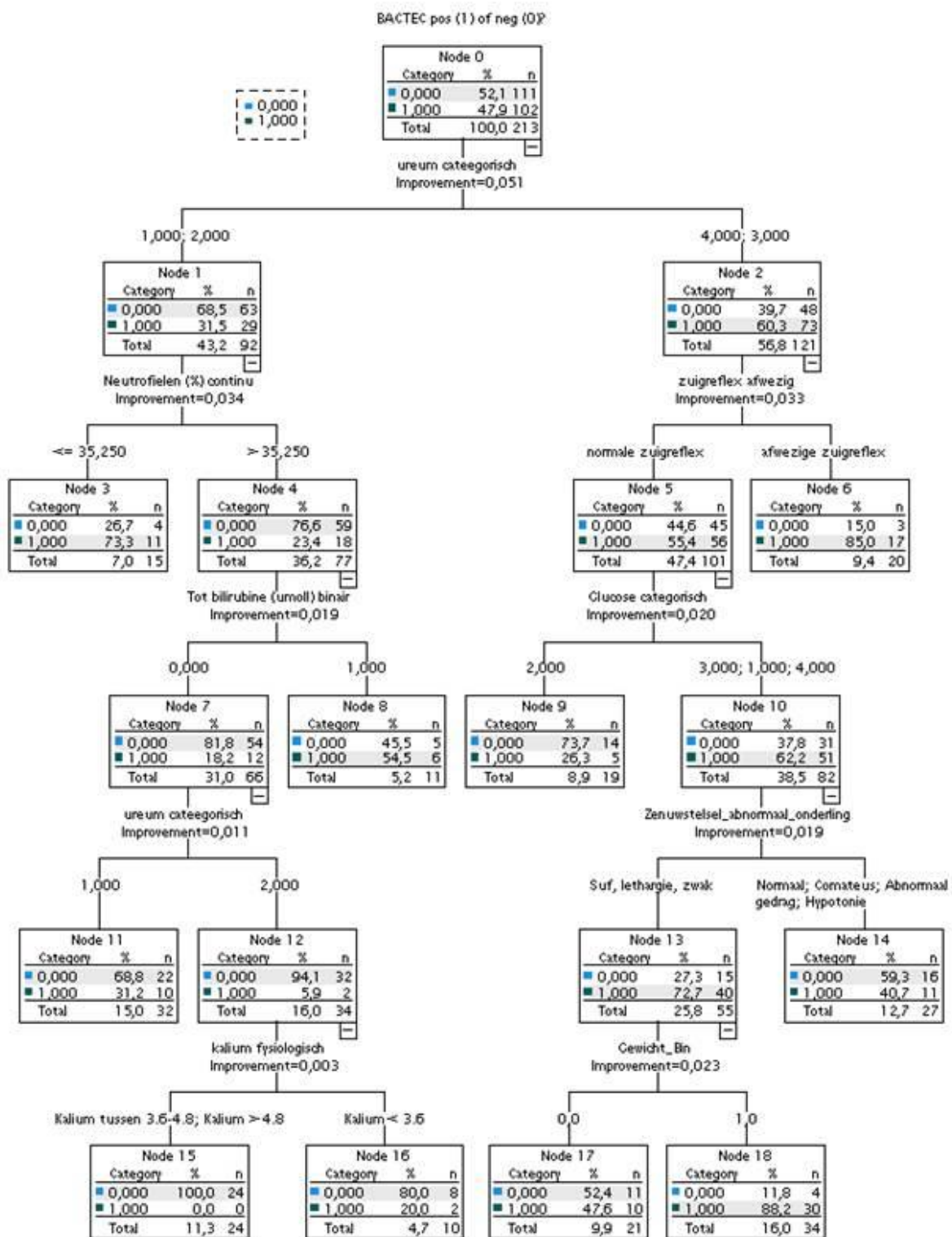
	(1) $\geq 129 \mu\text{mol/L}$	104	57,7%	
Leukocyten cat	(1) $< 3,59 \times 10^9/\text{L}$	73	57,5%	0.012
	(2) $\geq 3,59$ en $< 6,92 \times 10^9/\text{L}$	70	42,9%	
	(3) $\geq 6,92$ en $< 12,02 \times 10^9/\text{L}$	72	37,5%	
	(4) $\geq 12,02 \times 10^9/\text{L}$	72	31,9%	
Neutrofielen fys	(0) $\geq 2,5$ en $< 6,8 \times 10^9/\text{L}$	41	36,6%	0.445
	(1) $< 2,5 \times 10^9/\text{L}$	39	48,7%	
	(2) $\geq 6,8 \times 10^9/\text{L}$	49	34,7%	
Neutrofielen(%) cont		248	43,5%	<0.001
Lymfocyten fys	(0) $\geq 1,5$ en $< 5,1 \times 10^9/\text{L}$	72	37,5%	0.621
	(1) $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$	52	42,3%	
	(2) $\geq 5,1 \times 10^9/\text{L}$	7	28,6%	
Lymfocyten(%) bin	(0) $< 21\%$	94	41,5%	<0.001
	(1) $\geq 21\%$	150	46,0%	
Thrombocyten fys	(0) ≥ 100 en $< 250 \times 10^3/\mu\text{l}$	165	44,8%	0.447
	(1) $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$	29	51,2%	
	(2) $\geq 250 \times 10^3/\mu\text{l}$	73	37,0%	
SAA bin	(0) $< 50 \mu\text{g/ml}$	41	22,0%	0.165
	(1) $\geq 50 \mu\text{g/ml}$	155	35,5%	
SNAP Foal fys	(0) $\geq 8 \text{ g/L}$	121	37,2%	<0.001
	(1) $< 8 \text{ g/L}$	75	60,0%	
Totaal eiwit bin	(0) $< 35 \text{ g/L}$	14	42,9%	<0.001
	(1) $\geq 35 \text{ g/L}$	232	42,7%	
Albumine fys	(0) $< 25 \text{ g/L}$	140	40,0%	0.162
	(1) $\geq 25 \text{ g/L}$	54	29,6%	
GGT bin	(0) $< 27 \text{ IU/L}$	27	29,6%	0.206
	(1) $\geq 27 \text{ IU/L}$	16	37,5%	
AST/GOT bin	(0) $< 400 \text{ IU/L}$	24	25,0%	0.999
	(1) $\geq 400 \text{ IU/L}$	6	16,7%	
Tbil bin	(0) $< 85 \mu\text{mol/L}$	81	34,6%	0.002
	(1) $\geq 85 \mu\text{mol/L}$	49	65,3%	

4.2.4 Predictiemodellen

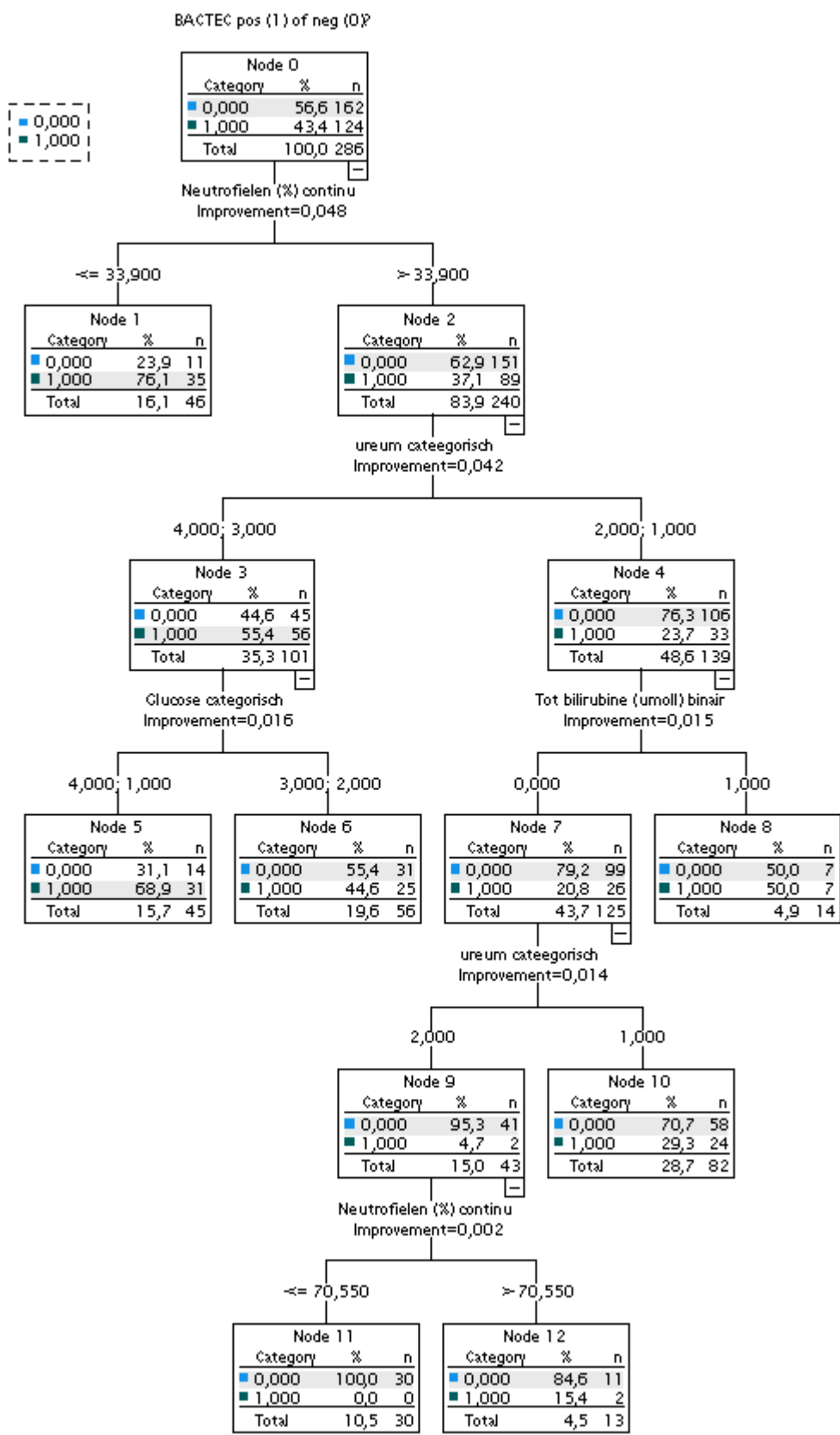
Aan de hand van de bovenstaande klinische, hematogene en biochemische parameters werd er met het programma SPSS (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) een beslissingsboom opgesteld voor zowel de veulens tot en met zeven dagen oud en voor de veulens tot en met zestig dagen leeftijd.

De beslissingsboom voor veulens tot en met zeven dagen oud bevatte negen nodes en gebruikte de parameters ureum, neutrofielen%, totaal bilirubine, kalium, afwezige zuigreflex, glucose, suf/zwak/lethargie en gewicht om een predictiemodel voor sepsis te maken. Daarbij was de sensitiviteit 62,7%, de specificiteit 85,6% en de uiteindelijke accuraatheid is 74,6%. Er werd gewerkt met een *Classification and Regression Tree* (CRT), wat inhoudt dat er zowel categorische parameters (aanwezig/niet-aanwezig) als continue parameters (waarden boven of onder een grenswaarde) aanwezig zijn. In deze beslissingsboom was enkel de parameter zuigreflex een categorische parameter (figuur 5).

Ook voor de veulens tot en met zestig dagen oud was er gewerkt met een CRT, waarbij er zes nodes zijn en opvallend genoeg enkel bloedparameters gebruikt werden. Deze zijn neutrofielen%, ureum, glucose en totaal bilirubine. De sensitiviteit bedraagt 53,2%, de specificiteit 84,6% en de accuraatheid 71,0% (figuur 6).



Figuur 5: Beslissingsboom (CRT-methode) voor veulens t.e.m. 7 dagen oud. De specificiteit bedraagt 85,6%, de sensitiviteit 62,7% en de accuraatheid 74,6%.



Figuur 6: Beslissingsboom (CRT-methode) voor veulens t.e.m. 60 dagen oud. De specificiteit bedraagt 84,6%, de sensitiviteit 53,2% en de accuraatheid 71,0%.

5 Discussie

Van de 299 veulens die zijn opgenomen in deze studie hebben 124 veulens een positieve bloedcultuur (41,5%), 166 een negatieve (55,6%) en 9 een ongekend resultaat (3,0%). Van de positieven werden er bij 91 een bacterie geïsoleerd en een antibiogram is opgesteld. Deze 41,5% komt overeen met de voorspelde prevalentie die in de literatuur varieert tussen 8 en 45% (Brewer en Koterba, 1988; Gayle et al., 1998). Hierdoor kan deze populatie beschouwd worden als een representatief beeld voor een algemene populatie septische veulens. Het grootste nadeel aan een retrospectieve cohortstudie is dan men moet vertrouwen op de notities uit het verleden. Deze zijn niet altijd volledig, leesbaar of betrouwbaar. Ook gaan er soms aantekeningen verloren, waardoor men bepaalde (cruciale) gegevens mist en zo een vertekend beeld kan krijgen van de patiëntenpopulatie. Sinds de komst van een digitale database is dit echter vergemakkelijkt aangezien men dan een meer gestandaardiseerde invulling van gegevens heeft, maar opnieuw kan het hierbij zijn dat er foutieve informatie wordt verzameld of bepaalde delen missen.

In deze studie is men ervan uitgegaan dat veulens als septisch kunnen worden beschouwd indien de bloedcultuur positief blijkt te zijn en het veulen klinische tekenen vertoont. Deze diagnostische techniek, die beschouwd wordt als de gouden standaard, is echter niet waterdicht. De lange resultaatijd buiten beschouwing genomen, kan het resultaat van een Bactec vals negatief zijn door meerdere redenen (Taylor, 2015; Wong et al., 2018). Zo kan een te laag aantal bacteriën, bijvoorbeeld door een zeer vroege staalname, een vertekend beeld geven. Zoals eerder al aangehaald is het daarom aan te raden om meerdere keren bloed te collecteren en te cultiveren om zo de kansen op een correct resultaat te vergroten (Hytychová en Bezděková, 2015). Daarnaast wordt er soms te weinig staal in een bloedcultuurfles gedaan, aangezien men te weinig bloed kon collecteren van het veulen. Normaal is er voor de standaard gebruikte Bactec-flessen 5 ml en 10 ml aseptisch gecollecteerd bloed nodig. Ook moet men in het achterhoofd houden dat het hier gaat om pediatrie bloedcultuurflessen, die zijn ontworpen voor humane geneeskunde. De effectiviteit om veterinaire pathogenen op te kweken in deze cultuurflessen is nog niet aangetoond en kan dus ook een mogelijke reden zijn dat er een onderschatting is van het aantal positieve veulens. Aangezien de staalnames voor de bloedcultuur op een steriele wijze worden verkregen, wordt de kans op vals positieve resultaten geminimaliseerd, maar men kan hiervoor nooit een nulgarantie geven. De verkeerde techniek voor staalname, het aanprikken van een lokale infectie of contaminatie van het staal zijn de meest voorkomende technieken om een vals positief resultaat te verkrijgen (Bohlin et al., 2019; del Prete et al., 2021; Furr en McKenzie, 2020a; Russell et al., 2008; Wilson en Madigan, 1989).

Uit dit onderzoek komt voort dat de beste voorspellers voor sepsis volgende factoren zijn, gerangschikt van meest naar minder significant ($P < 0,005$):

- SNAP foal < 8 g/L
- Lactaat ≥ 4 mmol/L
- Ureum categorie 3 of 4 ($\geq 5,7$ mmol/L)
- Neutrofielen% continu
- Lymfocyten% $\geq 21\%$
- Totaal eiwit ≥ 35 g/L
- Creatinine ≥ 129 $\mu\text{mol/L}$
- Polsfrequentie > 90 bpm
- Zuigreflex afwezig
- Totaal bilirubine ≥ 85 $\mu\text{mol/L}$
- Kalium $< 3,6$ mmol/L of $\geq 4,5$ mmol/L

- Leeftijd ≥ 2 dagen oud
- Glucose categorie 1 of 4 (<88 of ≥ 152 mmol/L)
- Gewicht >50 kg
- Hematocriet $\geq 49\%$
- Natrium ≥ 131 mmol/L
- Gestuwde mucosae
- Leukocyten categorie 1 of 2 ($<6,92 \times 10^9/L$)
- Entropion bilateraal
- Zenuwstelsel abnormaal
- Alertheid suf, zwak, lethargisch

De meeste factoren, zoals SNAP foal, polsfrequentie en de hematologische en biochemische parameters zijn gemakkelijk te verklaren als predictiefactor en te linken met sepsis. Het is echter opvallend dat entropion ook in deze lijst is opgenomen. Aangezien er slechts 8 veulens bilateraal entropion hebben in deze populatie, is deze parameter echter weinig betrouwbaar. Het feit dat deze veulens dan significant meer kans hebben op sepsis zal te verklaren zijn door andere factoren. Entropion zal dus waarschijnlijk niet echt een voorspellende waarde hebben voor sepsis, maar mogelijks eerder een gevolg van andere symptomen zoals dehydratie, prematuriteit/dysmaturiteit... Wat ook opvallend is, is dat een afwijkende lichaamstemperatuur hier geen significante factor is, alhoewel dit in de literatuur vaak wordt beschreven als een van de belangrijkste parameters die kunnen helpen bij het maken van de diagnose sepsis (Furr, 2003; Sobiraj et al., 2001).

Uit de lijst met predictiefactoren blijkt ook dat het belang van een uitgebreid bloedonderzoek niet te onderschatten is. Veel hematologische en biochemische parameters zijn significant voor sepsis. Het is daarom een aanrader om veulens met een vermoeden van sepsis te onderwerpen aan een grondig onderzoek. Deze testen zijn sneller en goedkoper dan het nemen van een bloedcultuur en kunnen helpen bij het maken van de beslissing om zo snel mogelijk een intensieve behandeling op te starten, in afwachting van het resultaat van de bloedcultuur.

Daarnaast blijkt ook dat klinische symptomen een goed beeld kunnen schetsen van een mogelijke septische patiënt. Het is dus als dierenarts even belangrijk om eerst een uitgebreid klinisch onderzoek te doen van een ziek veulen, aangezien de parameters ook al veel kunnen zeggen. Wanneer men een suf, zwak veulen met weinig tot geen zuigreflex tegenkomt dat een verhoogde polsfrequentie heeft, en volgens de literatuur ook een afwijkende lichaamstemperatuur, moet men al in de richting van sepsis denken en meteen een uitgebreid bloedonderzoek voorstellen (Bucca et al., 2011; Corley en Furr, 2003; Furr, 2003; Furr en McKenzie, 2020a; Magdesian, 2017; Sobiraj et al., 2001; Taylor, 2015). Dit wil echter niet zeggen dat veulens die heel energiek zijn en nog een zuigreflex hebben uit de gevarezone zijn.

Het klinische beeld kan, na het oplopen van een besmetting, snel veranderen. Op enkele uren tijd van een klinisch gezond veulen erge symptomen gaan vertonen. Dit is waarschijnlijk zowel van deze studie als van het score sepsis systeem de grootste valkuil. Aangezien het bepalen van klinische parameters een statisch gegeven is, kan dit een vertekend beeld geven over de toestand van het veulen. Zowel dit predictiemodel als het score sepsis systeem geven enkel de huidige toestand weer, maar dit kan in enkele uren tot dagen enorm verschillen. Daarom is het belangrijk om de klinische toestand van het veulen nauwlettend op te volgen (Dunkel en Corley, 2015; Roy, 2004; Sobiraj et al., 2001; Wong et al., 2018).

Het verschil tussen deze beslissingsbomen en het score sepsis systeem ligt hem in het feit dat deze eerste de kans weergeeft op sepsis. Per significante parameter is er een percentage die

de kans op sepsis bepaalt terwijl het score sepsis systeem punten geeft per parameter en deze optelt (Brewer en Koterba, 1988; Corley en Furr, 2003; Weber et al., 2015; Wong et al., 2018). De parameters worden steeds apart beschouwd en gegradeerd, terwijl men bij de bomen een globaal beeld probeert te beschouwen en steeds in een vaste volgorde aanhoudt van het controleren van de waarden. In deze studie is het ook de bedoeling om de kans op sepsis te linken aan de noodzaak om breed spectrum en eventueel kritische antibiotica toe te dienen.

Qua antibiotica wordt er in de literatuur als eerste keuze een combinatietherapie van amikacine en ampicilline aangeraden (Floyd et al., 2021; Furr, 2003; Magdesian, 2017; Theelen et al., 2019, 2014). Wanneer men naar de antibiogrammen van deze studie kijkt (tabel 5), blijkt er echter redelijk wat resistentie te zijn tegen voornamelijk ampicilline en ook amikacine. Tegen amikacine is 22,8% van de geïsoleerde bacteriën resistent, voor ampicilline bedraagt dit 29,3%. Wel is opvallend dat er weinig bacteriën (3,3%) tegen beide resistent zijn, wat de hoge effectiviteit van een combinatietherapie kan verklaren. Het grote nadeel hier is dat er geen gegevens zijn over de effectiviteit van de combinatie amikacine-ampicilline, aangezien deze een synergistisch effect hebben (Floyd et al., 2021; Furr, 2003; Magdesian, 2017; Theelen et al., 2019, 2014). Zo blijkt uit tabel 2 dat in de studie van 63,4% van de geïsoleerde bacteriën gevoelig zijn voor amikacine, maar bij de combinatie van amikacine-ampicilline is dit 91,5% (Theelen et al., 2019). Wanneer men naar de individuele antibiotica kijkt in de antibiogrammen van deze studie blijkt dat in het algemeen ceftiofur-cefquinome de meest doeltreffende keuze lijkt, aangezien de meeste geïsoleerde bacteriën hier nog gevoelig aan zijn. Echter zijn er ook enkele bacteriën van nature uit of verworven resistent, waaronder *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* en *Stafylococcus spp.* (tabel 5). Het blijkt echter wel zo te zijn dat ceftiofur-cefquinome niet altijd de beste keuze is als antimicrobieel middel, aangezien er vaak andere antibiotica zijn die percentueel gezien meer voorkomen in de lijst van gevoeligheid. Daarnaast worden deze kritische antibiotica ook niet graag geadviseerd binnen de diergeneeskunde. Dit bewijst nogmaals het belang van het bepalen van een antibiogram om zo de meest effectieve behandeling in te kunnen stellen.

Om de tijd te overbruggen tussen de staalname en het resultaat, kan men in afwachting een breed spectrum antibioticum geven, maar enkel indien er ook effectief goede indicaties zijn dat het veulen septisch zou zijn of nood heeft aan een vroege opstart van antibiotica. Momenteel kiezen veel dierenartsen ervoor om 3^e generatie cefalosporines te geven omdat de toedieningsweg gemakkelijk is (intramusculair, twee keer per dag). Volgens de gegevens uit tabel 2 lijkt de effectiviteit echter hoger te zijn bij de combinatie van amikacine-ampicilline (91,5% ten opzichte van 86,3% van ceftiofur) (Theelen et al., 2019). Het grootste nadeel van deze behandeling is echter dat dit intraveneus tot wel vier keer per dag moet worden gegeven, iets wat in de eerstelijnspraktijk moeilijker is om te realiseren. Aangezien een veulen met sepsis het beste in een goed uitgeruste kliniek wordt behandeld, is het daarom bij het minste vermoeden van sepsis aan te raden om het veulen door te verwijzen naar een tweede- of derdelijnskliniek. Daar kan de opvolging veel nauwkeuriger gebeuren en is het makkelijker om intraveneuze medicatie toe te dienen op de nodige tijdstippen, wat de overlevingskansen van het veulen aanzienlijk verhoogt.

De predictiemodellen die in dit onderzoek zijn gemaakt, zijn gebaseerd op de genoteerde parameters van zieke veulens tussen 2013 en 2021. Door het tijdsspan van acht jaar en de relatief grote populatie (299) mag deze groep representatief beschouwd worden. Echter is er al eerder in de literatuur vermeld dat er ook een geografische component is (Brewer en Koterba, 1988; Gayle et al., 1998). Daarom is het veilig om ervan uit te gaan dat dit representatief is voor België en eventueel ook voor de buurlanden, maar deze studie is niet toepasbaar op sepsis wereldwijd. Ook moet er een duidelijk onderscheid gemaakt worden

tussen veulens tot en met zeven dagen oud en tot en met 60 oud. Niet alleen worden er andere parameters gebruikt in de predictiemodellen, ook verschillen de specificiteit, sensitiviteit en accuraatheid heel erg onderling. De beslissingsboom van de veulens tot en met zeven dagen oud bevat een specificiteit van 85,6%, een sensitiviteit van 62,7% en een totale accuraatheid van 74,6%. Dit is zeker niet slecht, alhoewel de sensitiviteit niet zo hoog is. Dit wil zeggen dat er nog ongeveer 37% vals negatieve resultaten worden voorspeld aan de hand van deze beslissingsboom, of iets meer dan 1 op 3 veulens wordt foutief aanzien als niet-septisch en kan misschien te laat een gepaste behandeling krijgen. Ook zal ongeveer 1 op 6 veulens foutief aangeduid worden als septisch en onnodig breedspectrum antibiotica krijgen. Aangezien de sensitiviteit van een bloedcultuur, die de gouden standaard is, tussen de 68 en 88% ligt, is die van het predictiemodel voor veulens jonger dan acht dagen een minder goede manier om het resultaat van de Bactec af te wachten en al een voorspelling te maken van de diagnose, maar het kan wel helpen bij de beslissing om al dan niet meteen antibiotica toe te dienen indien er twijfel is (Furr, 2003).

De beslissingsboom voor veulens jonger dan 60 dagen is qua sensitiviteit nog minder betrouwbaar. Met een specificiteit van 84,6%, een sensitiviteit van 53,2% en een accuraatheid van 71,0% kunnen we ook hier een goede uitspraak doen over de negatieve dieren. Dit is vergelijkbaar met de boom van de veulens tot en met zeven dagen oud, met slechts 15% vals positieve veulens en dus een goede voorspellende waarde. Ondanks de goede accuraatheid is deze boom niet bepaald geschikt om te gebruiken in de diagnose voor sepsis omdat de kans dat een septisch veulen correct wordt aangeduid als septisch slechts 50% bedraagt. Hierdoor wordt de helft van de zieke veulens die breedspectrum antibiotica en intensieve zorgen moeten krijgen gemist, wat voor een fatale afloop kan zorgen.

Alhoewel de significante parameters hetzelfde zijn bij beide predictiemodellen, speelt de leeftijd een groot verschil voor de bruikbaarheid van de predictiemodellen. Afhankelijk van waarvoor de beslissingsbomen gebruikt moeten worden, zijn ze wel of niet inzetbaar in de praktijk. Gezien de hoge specificiteit kunnen de beide predictiemodellen ingezet worden om sepsis aan te tonen, maar de lagere sensitiviteit resulteert erin dat men hiermee sepsis niet goed kan uitsluiten. Met andere woorden, indien een veulen volgens het predictiemodel als septisch wordt aangeduid, is de kans groot dat deze effectief septisch is, maar een negatief resultaat wil niet zeggen dat het veulen effectief niet-septisch is.

6 Conclusie

Ondanks de komst van nieuwe diagnostische technieken, de evolutie van de wetenschap en de verhoogde waakzaamheid rond zorg en hygiëne van veulens, blijft sepsis bij neonatale veulens een grote uitdaging voor de dierenarts. Aangezien de gouden standaard van de diagnostiek, de bloedcultuur, een relatief lage sensitiviteit heeft en pas resultaat geeft na 48 – 72 uur, kan het gebruik van de predictiemodellen een goed hulpmiddel zijn om te bepalen of men vroegtijdig een intensieve behandeling kan opstarten bij veulens jonger dan acht dagen oud. Hiervoor wordt aangeraden om een intraveneuze therapie van amikacine-ampicilline te geven in combinatie met een symptomatische behandeling. Om septische veulens de grootste overlevingskans te geven, moet men zo snel mogelijk een gepaste behandeling opstarten. Het is daarom belangrijk om altijd een antibiogram op te stellen en indien nodig de antibioticabehandeling hierop aan te passen.

REFERENTIELIJST

- Barr, B., Nieman, N.M., 2021. Serum amyloid A as an aid in diagnosing sepsis in equine neonates. *Equine Vet J*. <https://doi.org/10.1111/evj.13540>
- Barton, M.H., Hart, K.A., 2020. Clinical Pathology in the Foal. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.11.003>
- Bedenice, D., Avila, B., Paradis, M.R., 2021. Comparative evaluation of clinical findings and prognostic outcome parameters in hospitalized, critically ill neonatal foals and crias. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 31, 619–628. <https://doi.org/10.1111/vec.13093>
- Belgrave, R.L., Dickey, M.M., Arheart, K.L., Cray, C., 2013. Assessment of serum amyloid A testing of horses and its clinical application in a specialized equine practice. *J Am Vet Med Assoc* 243, 113–119. <https://doi.org/10.2460/javma.243.1.113>
- Bohlin, A., Saegerman, C., Hoeberg, E., Sånge, A., Nostell, K., Durie, I., Husted, L., Öhman, A., van Galen, G., 2019. Evaluation of the foal survival score in a Danish-Swedish population of neonatal foals upon hospital admission. *J Vet Intern Med* 33, 1507–1513. <https://doi.org/10.1111/jvim.15487>
- Bonelli, F., Meucci, V., Divers, T., Radcliffe, R., Jose-Cunilleras, E., Corazza, M., Guidi, G., Tognetti, R., Castagnetti, C., Intorre, L., Sgorbini, M., 2015. Evaluation of Plasma Procalcitonin Concentrations in Healthy Foals and Foals Affected by Septic Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J Equine Vet Sci* 35, 645–649.
- Borba, L. de A., Nogueira, C.E.W., Bruhn, F.R.P., Silva, G.C., Feijó, L.S., Canisso, I.F., Curcio, B. da R., 2020. Peripheral blood markers of sepsis in foals born from mares with experimentally induced ascending placentitis. *Veterinary Record* 187, 29–29. <https://doi.org/10.1136/vr.104710>
- BREWER, B.D., KOTERBA, A.M., 1988. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *Equine Vet J* 20, 18–22. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1988.tb01445.x>
- Bucca, S., Postinger, G., Carli, A., Barbacini, S., 2011. The metaphylactic use of cefquinome in the prevention of neonatal sepsis in foals. *Ippologia* 22, 3–17.
- Burton, A.B., Wagner, B., Erb, H.N., Ainsworth, D.M., 2009. Serum interleukin-6 (IL-6) and IL-10 concentrations in normal and septic neonatal foals. *Vet Immunol Immunopathol* 132, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.05.006>
- Comyn, I., 2016. Fluid therapy in foals. *Livestock* 21, 124–132. <https://doi.org/10.12968/live.2016.21.2.124>
- Corley, K.T.T., Furr, M.O., 2003. Evaluation of a score designed to predict sepsis in foals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 13, 149–155. <https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2003.00098.x>
- Corley, K.T.T., Hollis, A.R., 2009. Antimicrobial therapy in neonatal foals. *Equine Vet Educ* 21, 436–448. <https://doi.org/10.2746/095777309X445352>
- CORLEY, K.T.T., PEARCE, G., MAGDESIAN, K.G., WILSON, W.D., 2007. Bacteraemia in neonatal foals: clinicopathological differences between Gram-positive and Gram-negative infections, and single organism and mixed infections. *Equine Vet J* 39, 84–89. <https://doi.org/10.2746/042516407X157585>
- Cotovio, M., Monreal, L., Armengou, L., Prada, J., Almeida, J.M., Segura, D., 2008. Fibrin Deposits and Organ Failure in Newborn Foals with Severe Septicemia. *J Vet Intern Med* 22, 1403–1410. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0178.x>
- del Prete, C., Lanci, A., Cocchia, N., Freccero, F., di Maio, C., Castagnetti, C., Mariella, J., Micieli, F., 2021. Venous blood gas parameters, electrolytes, glucose and lactate concentration in sick neonatal foals: Direct venipuncture versus push-pull technique. *Equine Vet J* 53, 488–494. <https://doi.org/10.1111/evj.13332>

- Duncan, D.J., Hopkins, P.M., Harrison, S.M., 2007. Negative inotropic effects of tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β are ameliorated by alfentanil in rat ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 150, 720–726. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707147>
- Dunkel, B., Corley, K.T.T., 2015. Pathophysiology, diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *Equine Vet Educ* 27, 92–98. <https://doi.org/10.1111/eve.12234>
- Elsohaby, I., Riley, C.B., McClure, J.T., 2019. Usefulness of digital and optical refractometers for the diagnosis of failure of transfer of passive immunity in neonatal foals. *Equine Vet J* 51, 451–457. <https://doi.org/10.1111/evj.13040>
- Floyd, E.F., Easton-Jones, C.A., Theelen, M.J.P., 2021. Systemic antimicrobial therapy in foals. *Equine Vet Educ* 34, 49–56.
- Furr, M., 2003. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and antimicrobial therapy. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2, 3–8. [https://doi.org/10.1016/S1534-7516\(03\)00026X](https://doi.org/10.1016/S1534-7516(03)00026X)
- Furr, M., McKenzie, H., 2020a. Factors associated with the risk of positive blood culture in neonatal foals presented to a referral center (2000-2014). *J Vet Intern Med* 34, 2738–2750. <https://doi.org/10.1111/jvim.15923>
- Furr, M., McKenzie, H., 2020b. Factors associated with the risk of positive blood culture in neonatal foals presented to a referral center (2000-2014). *J Vet Intern Med* 34, 2738–2750. <https://doi.org/10.1111/jvim.15923>
- Gayle, J.M., Cohen, N.D., Chaffin, M.K., 1998. Factors Associated with Survival in Septicemic Foals: 65 Cases (1988-1995). *J Vet Intern Med* 12, 140–146. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02109.x>
- Giguère, S., Weber, E.J., Sanchez, L.C., 2017. Factors associated with outcome and gradual improvement in survival over time in 1065 equine neonates admitted to an intensive care unit. *Equine Vet J* 49, 45–50. <https://doi.org/10.1111/evj.12536>
- Giordano, A., Castagnetti, C., Panzani, S., Paltrinieri, S., Freccero, F., Veronesi, M.C., 2015. Endothelin 1 in healthy foals and in foals affected by neonatal diseases. *Theriogenology* 84, 667–673.
- Gold, J.R., Cohen, N.D., Welsh, T.H., 2012. Association of Adrenocorticotrophin and Cortisol Concentrations with Peripheral Blood Leukocyte Cytokine Gene Expression in Septic and Nonseptic Neonatal Foals. *J Vet Intern Med* 26, 654–661. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00910.x>
- Hart, K.A., Barton, M.H., Ferguson, D.C., Berghaus, R., Slovis, N.M., Heusner, G.L., Hurley, D.J., 2011. Serum Free Cortisol Fraction in Healthy and Septic Neonatal Foals. *J Vet Intern Med* 25, 345–355. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0667.x>
- Hepworth-Warren, K.L., Wong, D.M., Fulkerson, C. v., Wang, C., Sun, Y., 2015. Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility patterns, and factors associated with infection and outcome in foals with septic arthritis: 83 cases (1998–2013). *J Am Vet Med Assoc* 246, 785–793. <https://doi.org/10.2460/javma.246.7.785>
- Hytychová, T., Bezděková, B., 2015. Retrospective evaluation of blood culture isolates and sepsis survival rate in foals in the Czech Republic: 50 cases (2011-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25, 660–666. <https://doi.org/10.1111/vec.12348>
- Janz, D.R., Bastarache, J.A., Sills, G., Wickersham, N., May, A.K., Bernard, G.R., Ware, L.B., 2013. Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis. *Crit Care* 17, R272. <https://doi.org/10.1186/cc13108>
- JOSE-CUNILLERAS, E., CORRADINI, J.V.I., ARMENGOU, L., CESARINI, C., MONREAL, L., 2012. Energy expenditure of critically ill neonatal foals. *Equine Vet J* 44, 48–51. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00500.x>

- Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H., Eto, T., 1993. Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192, 553–560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>
- KOTERBA, A.M., BREWER, B.D., TARPLEE, F.A., 1984. Clinical and clinicopathological characteristics of the septicemic neonatal foal: Review of 38 cases. *Equine Vet J* 16, 376–382. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1984.tb01950.x>
- Magdesian, K.G., 2017. Antimicrobial Pharmacology for the Neonatal Foal. *VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA-EQUINE PRACTICE* 33, 47.
- Marsh, P.S., Palmer, J.E., 2001. Bacterial isolates from blood and their susceptibility patterns in critically ill foals: 543 cases (1991-1998). *J Am Vet Med Assoc* 218, 1608–1610. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1608>
- Morris, D., Moore, J., 1991. Tumor necrosis factor activity in serum from neonatal foals with presumed septicemia. *J Am Vet Med Assoc.* 199, 1584–1589.
- Nagel, C., Aurich, J., Aurich, C., 2018. Salivary cortisol, heart rate and heart rate variability in healthy and diseased neonatal foals. *Pferdeheilkunde Equine Medicine* 34, 27–32. <https://doi.org/10.21836/PEM20180105>
- Palmer, J.E., 2004. Fluid therapy in the neonate: not your mother's fluid space. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 20, 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2003.11.005>
- Panzani, S., Castagnetti, C., Vitiello, T., Pirrone, A., Scarpa, P., Veronesi, M.C., 2015. Antithrombin: Could It be a Diagnostic and Prognostic Marker in Septic Neonatal Foals? *J Equine Vet Sci* 34, 1211–1217.
- Paradis, M., 2001. Caloric needs of the sick foal determined by the use of indirect calorimetry, *Proceedings of the Third Dorothy Havemeyer Foundation Neonatal Septicemia Workshop.* Talliores 13–16.
- Pusterla, N., Berger Pusterla, J., Spier, S.J., Watson, J.L., Puget, B., 2002. Evaluation of the SNAP Foal IgG test for the semiquantitative measurement of immunoglobulin G in foals. *Veterinary Record* 151, 258–260. <https://doi.org/10.1136/vr.151.9.258>
- Pusterla, N., Magdesian, K.G., Mapes, S., Leutenegger, C.M., 2006. Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis. *Am J Vet Res* 67, 1045–1049. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.6.1045>
- Roy, M.-F., 2004. Sepsis in adults and foals. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 20, 41–61. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2003.12.005>
- Russell, C., Axon, J., Blishen, A., Begg, A., 2008. Blood culture isolates and antimicrobial sensitivities from 427 critically ill neonatal foals. *Aust Vet J* 86, 266–271. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2008.00311.x>
- Rütten, S., Schusser, G.F., Abraham, G., Schrödl, W., 2016. Release kinetics of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 receptor antagonist in the equine whole blood. *BMC Vet Res* 12, 117. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0742-4>
- Sanchez, L.C., Giguère, S., Lester, G.D., 2008. Factors associated with survival of neonatal foals with bacteremia and racing performance of surviving Thoroughbreds: 423 cases (1982–2007). *J Am Vet Med Assoc* 233, 1446–1452. <https://doi.org/10.2460/javma.233.9.1446>
- Sanmartí, J., Armengou, L., Viu, J., Alguacil, E., Civit, S., Ríos, J., Jose-Cunilleras, E., 2020. Plasma iron concentrations and systemic inflammatory response syndrome in neonatal foals. *J Vet Intern Med* 34, 1325–1331. <https://doi.org/10.1111/jvim.15770>
- Sheats, M.K., 2019. A comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils. *Front Vet Sci.* <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00069>

- Sievert, M., Schuler, G., Büttner, K., Wehrend, A., 2022. Comparison of Different Methods to Determine the Absorption of Colostral IgG in Newborn Foals. *J Equine Vet Sci* 114, 104008. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104008>
- SMITH, L.J., MARR, C.M., PAYNE, R.J., STONEHAM, S.J., REID, S.W.J., 2010. What is the likelihood that Thoroughbred foals treated for septic arthritis will race? *Equine Vet J* 36, 452–456. <https://doi.org/10.2746/0425164044868396>
- Sobiraj, A., Herfen, K., Bostedt, H., 2001. Clinical symptoms and laboratory data in newborn foals with sepsis – a retrospective analysis. *Pferdeheilkunde Equine Medicine* 17, 673–675. <https://doi.org/10.21836/PEM20010628>
- 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. *J Vet Intern Med* 16, 464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb01266.x>
- Tape, C., Kisilevsky, R., 1990. Apolipoprotein A-I and apolipoprotein SAA half-lives during acute inflammation and amyloidogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* 1043, 295–300. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(90\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0005-2760(90)90030-2)
- Taylor, S., 2015. A review of equine sepsis. *Equine Vet Educ* 27, 99–109.
- Theelen, M.J.P., Wilson, W.D., Byrne, B.A., Edman, J.M., Kass, P.H., Magdesian, K.G., 2019. Initial antimicrobial treatment of foals with sepsis: Do our choices make a difference? *The Veterinary Journal* 243, 74–76. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.11.012>
- Theelen, M.J.P., Wilson, W.D., Byrne, B.A., Edman, J.M., Kass, P.H., Mughini-Gras, L., Magdesian, K.G., 2020. Differences in isolation rate and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from foals with sepsis at admission and after ≥48 hours of hospitalization. *J Vet Intern Med* 34, 955–963. <https://doi.org/10.1111/jvim.15692>
- Theelen, M.J.P., Wilson, W.D., Edman, J.M., Magdesian, K.G., Kass, P.H., 2014. Temporal trends in *in vitro* antimicrobial susceptibility patterns of bacteria isolated from foals with sepsis: 1979-2010. *Equine Vet J* 46, 161–168. <https://doi.org/10.1111/evj.12130>
- Toth, B., Slovis, N.M., Constable, P.D., Taylor, S.D., 2014. Plasma Adrenomedullin Concentrations in Critically Ill Neonatal Foals. *J Vet Intern Med* 28, 1294–1300.
- VIU, J., MONREAL, L., JOSE-CUNILLERAS, E., CESARINI, C., AÑOR, S., ARMENGOU, L., 2012. Clinical findings in 10 foals with bacterial meningoencephalitis. *Equine Vet J* 44, 100–104. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00508.x>
- Vivrette, S.L., Bostian, A., Bermingham, E., Papich, M.G., 2001. Quinolone-Induced Arthropathy in Neonatal Foals. *AAEP Proceedings* 47, 376–377.
- Wagner, B., Ainsworth, D.M., Freer, H., 2013. Analysis of soluble CD14 and its use as a biomarker in neonatal foals with septicemia and horses with recurrent airway obstruction. *Vet Immunol Immunopathol* 155, 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2013.05.018>
- Weber, E.J., Sanchez, L.C., Giguère, S., 2015. Re-evaluation of the sepsis score in equine neonates. *Equine Vet J* 47, 275–278. <https://doi.org/10.1111/evj.12279>
- 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). *J Am Vet Med Assoc* 195, 1759–1763.
- Wong, D.M., Ruby, R.E., Dembek, K.A., Barr, B.S., Reuss, S.M., Magdesian, K.G., Olsen, E., Burns, T., Slovis, N.M., Wilkins, P.A., 2018. Evaluation of updated sepsis scoring systems and systemic inflammatory response syndrome criteria and their association with sepsis in equine neonates. *J Vet Intern Med* 32, 1185–1193. <https://doi.org/10.1111/jvim.15087>

- Yokoyama, T., Vaca, L., Rossen, R.D., Durante, W., Hazarika, P., Mann, D.L., 1993. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *Journal of Clinical Investigation* 92, 2303–2312. <https://doi.org/10.1172/JCI116834>
- Zabrecky, K.A., Slovis, N.M., Constable, P.D., Taylor, S.D., 2015. Plasma C-Reactive Protein and Haptoglobin Concentrations in Critically Ill Neonatal Foals. *J Vet Intern Med* 29, 673–677. <https://doi.org/10.1111/jvim.12568>