

## HERHAALDELIJKE VROEGGEBORTE BIJ EEN TEEF

## VRAAG

*“Een chihuahuateefje van 4 jaar oud geraakt zonder problemen drachtig na dekking maar heeft al voor de derde maal te vroeg gejongd, waardoor de pups telkens zijn gestorven. De pups worden minstens één week te vroeg en haarloos geboren. De dagen voordien zijn er geen symptomen op te merken bij de teef. Wat kan de reden zijn en wat zijn de behandelingsmogelijkheden?”*

## ANTWOORD

Dit lijkt op een geval van herhaaldelijke vroeggeboorte bij een teef die verder gezond is en waar bij de pups geen afwijkingen of infectieuze oorzaken aange troffen worden.

Alhoewel een te laag progesteron gehalte (hypoluteïdisme) vaak genoemd wordt als oorzaak van (herhaaldelijke) abortus bij de teef, is het belangrijk om eerst alle andere mogelijke oorzaken van abortus uit te sluiten.

De corpora lutea zijn tijdens de hele dracht noodzakelijk bij de teef. Om de dracht in stand te houden is slechts een progesteronconcentratie van 1 tot 2 ng/ml vereist. Wanneer bij een aborterende hond lagere waarden gemeten worden, is dit niet verwonderlijk en eerder een gevolg van de abortus dan een oorzaak ervan.

Alleen bij herhaaldelijke late abortus van ogenschijnlijk normale jongen, waarbij een infectieuze oorzaak, zoals *Brucella canis*, herpesvirus, kan uitgesloten worden, kan een onvoldoende werking van de corpora lutea aan de basis liggen. Een drachtige teef wordt verdacht van hypoluteïdisme wanneer de progesteronconcentratie vanaf week 4-5 lager is dan 5 ng/ml en wanneer de teef niet lijdt aan een infectieuze of metabole ziekte (Tibold en Thuróczy, 2009).

Er zijn slechts enkele gevallen in de literatuur beschreven van drachtige teven die aborteerden door hypoluteïdisme (Root-Kustritz 2001; Görlinger et al. 2005; Johnson 2008; Tibold en Thuróczy, 2009). Het is momenteel nog niet volledig duidelijk wat de oorzaak zou kunnen zijn van de lage progesteronconcentraties, alhoewel twee hypothesen geopperd worden.

Bij de eerste hypothese veronderstelt men dat de placentafunctie aan de basis ligt van de lage progesteronsecretie. Relaxine wordt gesecreteerd door de placenta en de concentratie zou gecorreleerd zijn met de placentafunctie. Men vermoedt tevens dat relaxine een factor zou kunnen zijn die de secretie van prolactine ondersteunt. Het is bekend dat tijdens de tweede helft van de dracht bij de teef prolactine luteotroof is en ervoor zorgt dat de progesteronconcentratie voldoende hoog blijft. Als de placenta niet goed functioneert, daalt de relaxineconcentratie, daalt ook de prolactineconcentratie en daalt vervolgens de progesteronconcentratie. Er is reeds aangetoond dat de relaxineconcentratie lager is bij drachtige teven die verdacht worden van hypoluteïdisme (Günzel–Apel et al., 2006).

Deze teven hebben ook meer embryonale resorpties, ondanks progesteronsupplementatie, wat ook op een gebrekkige placentafunctie kan wijzen.

Een tweede hypothese wijt de lage progesteronconcentraties aan een subacute endometritis, waarbij door de ontstekingsreactie in het endometrium prostaglandine F2alpha wordt vrijgezet, met luteolyse als gevolg.

Rassen die gepredisponeerd zijn voor luteale insufficiëntie zijn Duitse herders en rottweilers, die vaak een kortere cyclus doormaken en dus ook een kortere metoestrus/luteale fase hebben (Günzel–Apel et al., 2006). Ook wanneer de oestrus van de teef geïnduceerd wordt met desloreline, zijn progesteronconcentraties lager dan normaal in de tweede helft van de dracht en treedt er vaak abortus op (Johnson 2008).

Wanneer een teef verdacht wordt van hypoluteïdisme, dient het progesteron gehalte vanaf de dekking nauwgezet opgevolgd te worden, met een wekelijkse bloedname tijdens de dracht. Ook moet echografisch gecontroleerd worden of de foetussen nog in leven zijn. Als de foetussen leven en de progesteronwaarde daalt onder 10 ng/ml, dan moet men elke twee à vier dagen de progesteronwaarden controleren. Als het progesteron gehalte daalt tot minder dan 5 ng/ml vóór dag 58-60 na ovulatie, dient men progesteronsupplementatie op te starten. De behandeling wordt meestal gedaan met kortwerkende orale progestagenen die twee tot drie dagen vóór de uitgerekende partusdatum gegeven dienen te worden. Er dient opgemerkt te worden dat progesteronsupplementatie tijdens de eerste helft van de dracht niet wenselijk is, omdat dit aanleiding kan geven tot masculinisatie van de vrouwelijke foetussen en tot hypospadie bij de mannelijke foetussen. In de tweede helft van de dracht is het relatief veilig, op voorwaarde dat de foetussen niet geïnfecteerd en/of afgestorven zijn, want dan zorgt progesteron ervoor dat de infectie onderhouden en de cervix gesloten blijft.

Enkele protocollen die met goed gevolg gebruikt kunnen worden bij teefjes met hypoluteïdisme:

Altrenogest (Regumate®): 0,088 mg/kg per os éénmaal per dag (Root-Kustritz, 2001)

Medroxyprogesteronacetaat (Perlutex®): 0,1mg/kg per os, éénmaal per dag (Görlinger et al., 2005)

De progesteronsupplementatie moet in ieder geval twee tot drie dagen vóór de verwachte partusdatum gestopt worden. Dit houdt in dat de dekdatum bekend moet zijn of dat men via vaginale cytologie (partus 57 dagen na cytologische metoestrus) of het ovulatiestip de partusdatum (partus 63 dagen na ovulatie – progesteron 4-10 ng/ml) dient te voorspellen. Indien de dekdatum niet bekend is, kan als alternatief een röntgenopname van de drachtige teef gemaakt worden. Zodra de tanden van de foetussen zichtbaar zijn, moet de progesteronsupplementatie gestopt worden (Root-Kustritz 2001). Als progesteron langer gegeven wordt,

wordt de dracht verlengd, waardoor de foetussen kunnen afsterven en de partus niet op gang komt. Bovendien kan de teef problemen hebben met de lactatie. Toch kan het ook bij het tijdig stopzetten van de supplementatie nodig zijn om een keizersnede uit te voeren, zoals beschreven in de casereport van Görlinger (2006).

## REFERENTIES

- Görlinger S., Galac S., Kooistra H.S., Okkens A.C. (2005). Hypoluteoidism in a bitch. *Theriogenology* 64(1), 213-219.
- Günzel-Apel A.R., S. Zabel, C.F. Bunck, S.J. Dieleman, A. Einspanier, H.O. Hoppen (2006). Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short-cycling German Shepherd dogs. *Theriogenology* 66, pp. 1431-1435

- Johnson C.A. (2008). High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch. *Theriogenology* 70(9), 1424-1430.
- Root-Kustritz (2001). Use of supplemental progesterone in management of canine pregnancy. In: Concannon P.W., England G., Verstegen III J. and Linde-Forsberg C. (Eds.). *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2001, A1220.0401
- Tibold A, Thuróczy J. (2009). Progesterone, oestradiol, FSH and LH concentrations in serum of progesterone-treated pregnant bitches with suspected luteal insufficiency. *Reproduction in Domestic Animals* 44 Suppl 2, 129-132.

Prof. dr. A. Van Soom  
Vakgroep voortplanting, Verloskunde en  
Bedrijfsdiergeneeskunde,  
Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke  
UGent

## GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN BIJ EZELS

### VRAAG

***“Ik heb enkele eigenaars van ezels in mijn klantenbestand. Ik weet dat voor bepaalde behandelingen (bijvoorbeeld voor bepaalde NSAID's) ezels frequenter of met een hogere dosis moeten behandeld worden dan paarden om dezelfde klinische resultaten te bekomen. Maar hoe zit dat voor antibiotica? Kunnen wij dezelfde behandelingsschema's gebruiken als bij paarden of zijn die ook afwijkend? “***

### ANTWOORD

Er bestaan inderdaad farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) verschillen tussen ezels en paarden voor verschillende geneesmiddelen, zoals NSAIDs, antibiotica, antiparasitaire middelen en sedativa. Ezels zouden een sneller metabolisme voor deze farmaca hebben dan paarden, als gevolg van verschillen in de P450-iso-enzymen. Dit resulteert in een verminderde farmacologische werking, een beperkt klinisch resultaat of een toxisch effect. Om dit tegen te gaan zijn een aangepast doseringsschema, vaak hogere dosissen en/of kortere dosisintervallen, noodzakelijk. Hoewel paarden vaak gevoeliger zijn voor toxische dosissen dan ezels moet men bij deze laatste ook oppletten voor toxiciteit.

Er zijn opmerkelijke verschillen in de metabolisering van geneesmiddelen tussen *equidae*, paarden en ezels, paarden en muilezels en paarden en pony's, en wellicht ook tussen ezels, muilezels/-dieren en pony's gezien de hoge genetische variatie in P450 genen. Dit benadrukt het gevaar voor het extrapoleren van dose-

ringsschema's. Helaas zijn er nog niet veel PK/PD-studies uitgevoerd bij ezels en is voorzichtigheid geboden.

In de tabel worden enkele geneesmiddelen opgesomd met bijhorende dosissen voor paard en ezel.

### REFERENTIES

- Lizarraga I., Sumano H., Brumbaugh G.W. (2004). Pharmacological and pharmacokinetic differences between donkeys and horses. *Equine Veterinary Education* 16 (2), 102-112.
- Cheng Z., McKellar Q.A. Nolan A., Lees P. (1996). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenylbutazone and oxyphenbutazone in the donkey. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 19, 149-151.

Dierenarts A. Watteyn,  
Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie,  
Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke,  
UGent

Geneesmiddel	Dosis paard	Dosis ezel	Opmerkingen
<b>Antibiotica</b>			
Amikacine	6 mg/kg/ 12 u of 8 u	6 mg/kg/ 6 u	Snelle klaring van amikacine bij ezels
Amoxicilline	10 mg/kg IM	“10 mg/kg IM, frequenter”	Ezel: 0,4 µg/mL serum resterend na 12 u, paard: 0,5 µg/mL na 24 u
Ampicilline	10 mg/kg IV	“10 mg/kg IV, frequenter”	
Gentamycine	2,2 mg/kg IV/ 8 u	2,2 mg/kg/ 8 u	Geen verschillen waargenomen
Norfloxacin	10 mg/kg IV	“10 mg/kg IM/ 12 u 20 mg/kg IM/ 24 u”	Na IM is er een lage biologische beschikbaarheid
Oxytetracycline	10 mg/kg IV/ 48 u	10 mg/kg IV/ 24 u	
Penicilline G	20000 iu/kg IV/ 6-8 u	20000 iu/kg IV/ 4 u	
<b>Antiparasitaire GM</b>			
Imidocarb	4 mg/kg IM/ 72 u	LETAAL	Letaal voor ezels voor dosis van 2-4 mg/kg, 1-4 dosissen, 24-168 u
Lasolacid	letaal vanaf 15 mg/kg	letaal vanaf 57,5 mg/kg	Lasolacid wordt eerder onbedoeld in voeder gevonden
Monensin	letaal vanaf 2 mg/kg	letaal vanaf 10 mg/kg	
Griseofulvine	4 mg/kg PO/ 24 h	10 mg/kg PO/24h	Ringwormen
Ivermectine	200 µg/kg PO	200 µg/kg PO	Rondwormen
Mebendazole	8,8 mg/kg	“5-10 mg/kg PO 15-20 mg/kg PO/ 24 u (5d)”	Rondwormen
Permethrine		0,1 ml/kg pour-on	Culicoides, luizen
Triclabendazole	12 mg/kg PO	12 mg/kg PO	Fascioliasis
<b>Anesthetica</b>			
Guaiifenesin	60-100 mg/kg	35-60 mg/kg	Ezels reageren sneller op de verdoving maar het product wordt ook sneller geklaard!
Ketamine	100 mg/50 kg IV	110 mg/50 kg IV	Na 5 minuten
Acepromazine		2,5 mg/50 kg IV	Gevolgd door 25-50 mg PO/12u, bij laminitis
Acepromazine (als premedicatie)	0,5-2,5 mg/50 kg IV, IM, SC	1,5 mg/50 kg IV	Veldanesthesie
Detomidine (als premedicatie)	0,5-1,5 mg/50 kg	1,5 mg/50 kg	Na 30 minuten
Combinaties	muitlezel/ kleine ezel: paard/grote ezel:	Xylazine (1,1 mg/kg IV) + butorfanol (0,044 mg/kg IV) + ketamine (2,2 mg/kg IV) Xylazine (1,1 mg/kg IV) + butorfanol (0,044 mg/kg IV) + tiletamine (0,5 mg/kg IV) + zolazepam (0,5 mg/kg IV)	
<b>NSAID</b>			
Flunixin meglumine	1,1 mg/kg/ 24 u	“1,1 mg/kg, frequenter”	“Exacte dosis moet blijken uit tolerantiestudies;
Fenylbutazone	4,4 mg/kg/ 24 u	“Hogere en frequentere dosering”	verschillen tussen de soorten ezels (bij miniatuurezels is er een snellere eliminatie dan bij standaardezels)”
Ketoprofen	2,2 mg/kg/ 24 u	2,2 mg/kg/ 24 u	Lagere plasma-eiwitbinding bij de ezel, klinische effecten kunnen wel verschillen

## PRAKTISCHE BENADERING VAN SALMONELLOSE OP EEN RUNDVEEBEDRIJF

### VRAAG

**Op een bedrijf met vijftig melkkoeien zijn er sinds een tweetal weken problemen met koorts, abortus en diarree. Er zijn al drie melkkoeien gestorven. Gisteren werd *Salmonella* geïsoleerd uit de mest van vier koeien met diarree. De kalveren zijn voorlopig nog niet ziek.**

**Wat is de beste aanpak voor dit bedrijf? Hoe kan ik dat bedrijf opnieuw vrij krijgen? Kan er een probleem zijn met de melkwaliteit (volksgezondheid)?**

### ANTWOORD

De meest voorkomende *Salmonella enterica* serovars bij runderen in onze streken zijn *Salmonella* Dublin en *Salmonella* Typhimurium (Pasmans et al., 2000). Een steekproef in het kader van Veepeiler (2008) vond een antistofprevalentie op Vlaamse melkveebedrijven van 3,3%. Infectie met *S. typhimurium* veroorzaakt voornamelijk gastro-enteritis met het bekende beeld van diarree en koorts tot gevolg (Costa et al., 2012; Pasmans et al., 2000).

De verspreiding vanuit het gastro-intestinaal stelsel met ademhalingsstoornissen en andere orgaanlocalisaties (nieren, gewrichten, ...) komt vaker voor bij *S. dublin*. Abortus, soms zonder algemene ziektesymptomen bij het moederdier, is vrij typisch voor deze serovar.

Verdere typering van de geïsoleerde kiem is noodzakelijk aangezien het onderscheid tussen de verschillende serovars niet louter op basis van het klinisch beeld kan gemaakt worden. Een belangrijk gegeven voor de bestrijding is dat dieren na infectie subklinische dragers kunnen worden en op die manier andere dieren kunnen blijven besmetten (Nielsen, et al., 2004; Cummings, Warnick et al. 2009). *Salmonella* Dublin komt vaker voor bij het rund als gastheer, met als gevolg dat er meer en langduriger dragers zijn dan het geval is met *S. Typhimurium* (Kirchner et al., 2012). Het is steeds raadzaam een antibiogram van de aanwezige stam aan te leggen aangezien resistentie veelvuldig voorkomt (Alexander et al., 2009).

De aanpak dient in eerste instantie gericht te zijn op het vermijden van insleep of het nagaan van de insleeproute op een bedrijf. Aankoop, contact met vogelmest (weidebemesting) en ongedierte zijn de voornaamste risicofactoren (Vaessen et al., 1998).

Op aangetaste bedrijven dient men verspreiding tussen de verschillende leeftijdsgroepen tegen te gaan. Een kritisch punt in het management van *Salmonella*-infecties is het controleren van de verspreiding naar en onder kalveren omdat deze groep uitermate gevoelig is en er makkelijk dragers gevormd worden (Nielsen et al., 2004). Een mogelijk aandachtspunt is het werken met verschillende units binnen het bedrijf die van elkaar gescheiden zijn door strikte hygiënemaatregelen, bijvoorbeeld een ontsmettingsbak en aparte laarzen

aan de ingang van de kalverstal, het gebruik van melkpoeder in plaats van koemelk voor kalveropfok, kalvergroepen niet mengen maar het all-in all-outprincipe toepassen (Lanzas et al., 2008). Reinigen en desinfectie tussen de verschillende groepen zijn noodzakelijk gezien de lange overleving van *Salmonella* in de omgeving (Kirchner et al., 2012; Toth et al., 2011). Afkalven gebeurt het beste in een daartoe bestemde en makkelijk te reinigen ruimte, aangezien de uitscheiding van de kiem door dragers op een dergelijk stressmoment sterk stijgt. De verspreiding van *Salmonella* door wilde vogels en ongedierte is een bekend probleem. Een goede ongediertebestrijding en een goed huisvestingsmanagement zijn dus eveneens belangrijk (Coulson et al., 1983; Refsum et al., 2002).

Vaccins zijn beschikbaar in het buitenland en vinden hun toepassing in het onderdrukken van de circulatie en uitscheiding bij de volwassen dieren, maar ook in de passieve bescherming van kalveren door colostrale immuniteit (Jones et al., 1988; Staak en Luge, 1995). Andere invloeden op immuniteit mogen echter niet uit het oog verloren worden. Infectieziekten, als boviene virale diarree (BVD) (Penny et al., 1996) en metabole problemen (Morisse and Cotte, 1994), beïnvloeden de immuniteit en dus de vatbaarheid voor allerlei aandoeningen waaronder salmonellose.

De behandeling met antibiotica is enkel aan te raden bij dieren met symptomen van septikemie en gebeurt op probleembedrijven het beste op basis van een antibiogram. Het preventief gebruik van antibiotica is zinloos en werkt resistentie in de hand.

Samenvattend kan men stellen dat het vrij maken van positieve bedrijven een zeer moeilijk en langdurig proces met vele facetten is. Meestal wordt er gewerkt naar een endemische situatie waarbij de dieren immuniteit opbouwen en dragers langzaam uit het bedrijf verwijderd worden. Antistoffentiters kunnen daarbij helpen als extra beslissingscriterium in het opruimbeleid alsook om dieren met hoge titers bijvoorbeeld te laten afkalven in een aparte afkalfbox of beter te isoleren (Vaessen et al., 1998).

Zowel *Salmonella* Dublin als *Salmonella* Typhimurium zijn van zoönotisch belang (Bemis et al., 2007; Davis et al., 2007; Mateus et al., 2008). Het belang van *Salmonella* in zuivelproducten is echter beperkt tot het gebruik van rauwe melk en is dus vooral van toepassing op hoefwinkels en op de veehouder zelf. Op positieve bedrijven moet men de zelf verwerkte melk pasteuriseren. Verscherpte hygiënische maatregelen tijdens het melkproces zijn nodig, niet enkel om contaminatie van de melk te voorkomen maar ook om de veehouder te beschermen tegen infectie.

### REFERENTIES

Alexander, K. A. et al. (2009). Fecal shedding of, antimicrobial resistance in, and serologic response to salmonella typhimurium in dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235, 739-748.

- Bemis, D. A., Craig L. E., Dunn J. R. (2007). Salmonella transmission through splash exposure during a bovine necropsy. *Foodborne Pathogens and Disease* 4, 387-390.
- Costa, L. F., Paixao T. A., Tsohis R. M., Baumler A. J., Santos R. L. (2012). Salmonellosis in cattle: Advantages of being an experimental model. *Research in Veterinary Science* 93, 1-6
- Coulson, J. C., Butterfield J., Thomas C. (1983). The herring gull *Larus argentatus* as a likely transmitting agent of salmonella montevideo to sheep and cattle. *The Journal of Hygiene* 91, 437-443.
- Davis, M. A. et al. (2007). Multidrug-resistant salmonella typhimurium, pacific northwest, united states. *Emerging Infectious Diseases* 13, 1583-1586.
- Jones, P. W., Collins P., Aitken M. M. (1988). Passive protection of calves against experimental infection with salmonella typhimurium. *The Veterinary Record* 123, 536-541.
- Kirchner, M. J. et al. (2012). Comparison of the environmental survival characteristics of salmonella dublin and salmonella typhimurium. *Veterinary Microbiology*, epub ahead of print.
- Lanzas, C. et al. (2008). The risk and control of salmonella outbreaks in calf-raising operations: A mathematical modeling approach. *Veterinary Research* 39, 61.
- Mateus, A. et al. (2008). Looking for the unusual suspects: A salmonella dublin outbreak investigation. *Public Health* 122, 1321-1323.
- Morisse, J. P., Cotte J. P. (1994). Evaluation of some risks factors in bovine salmonellosis. *Veterinary Research* 25, 185-191.
- Nielsen, L. R., Schukken Y. H., Grohn Y. T., Ersboll A. K.. (2004). Salmonella dublin infection in dairy cattle: Risk factors for becoming a carrier. *Preventive Veterinary Medicine* 65, 47-62.
- Pasmans, F. et al. (2000). Salmonellosis in adult cattle in belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 69, 268-270.
- Penny, C. D. et al. (1996). Concurrent bovine viral diarrhoea virus and salmonella typhimurium dt104 infection in a group of pregnant dairy heifers. *The Veterinary Record* 138, 485-489.
- Refsum, T., Heir E., Kapperud G., Vardund T., Holstad G. (2002). Molecular epidemiology of salmonella enterica serovar typhimurium isolates determined by pulsed-field gel electrophoresis: Comparison of isolates from avian wildlife, domestic animals, and the environment in norway. *Applied and Environmental Microbiology* 68, 5600-5606.
- Staaq, C., Luge E. (1995). Copro-antibody in calves from dams vaccinated against salmonella typhimurium. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B. Journal of Veterinary Medicine. Series B* 42, 493-502.
- Toth, J. D., Aceto H. W., Rankin S. C., Dou Z. (2011). Survival characteristics of salmonella enterica serovar newport in the dairy farm environment. *Journal of Dairy Science* 94, 5238-5246.
- Vaessen, M. A., Veling J., Frankena K., Graat E. A. M., Klunder T. (1998). Risk factors for salmonella dublin infection on dairy farms. *Veterinary Quarterly* 20, 97-99.

Dierenarts P. De Schutter,  
 Vakgroep Interne Geneeskunde en  
 Klinische Biologie van de Grote Huisdieren,  
 Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke  
 UGent

## Persbericht

### PUREVAX® Rabies

Merial lanceert PUREVAX Rabies, het eerste ongeadjuveerde rabiësvaccin speciaal voor katten. Katten zijn populaire huisdieren en gaan de laatste jaren steeds vaker mee op reis met de eigenaar. Hierdoor neemt de noodzaak om katten te vaccineren tegen rabiës toe. Merial introduceert PUREVAX Rabies, het eerste ongeadjuveerde rabiësvaccin voor katten.

PUREVAX Rabies is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van katten van 12 weken en ouder ter voorkoming van sterfte door een rabiës-infectie.

PUREVAX Rabies is gebaseerd op de succesvolle vectortechnologie van Merial en induceert zowel humorale als T-cel gebonden immuniteit. Aanvang van immuniteit reeds 4 weken na basisvaccinatie en bescherming van 3 jaar na eerste herhalingsvaccinatie.

PUREVAX Rabies kan afzonderlijk of als oplosvloeistof gebruikt worden van PUREVAX RC, PUREVAX RCP en PUREVAX RCPCh. PUREVAX Rabies is verpakt per twee doseringen en is verkrijgbaar bij uw groothandel of direct bij Merial.