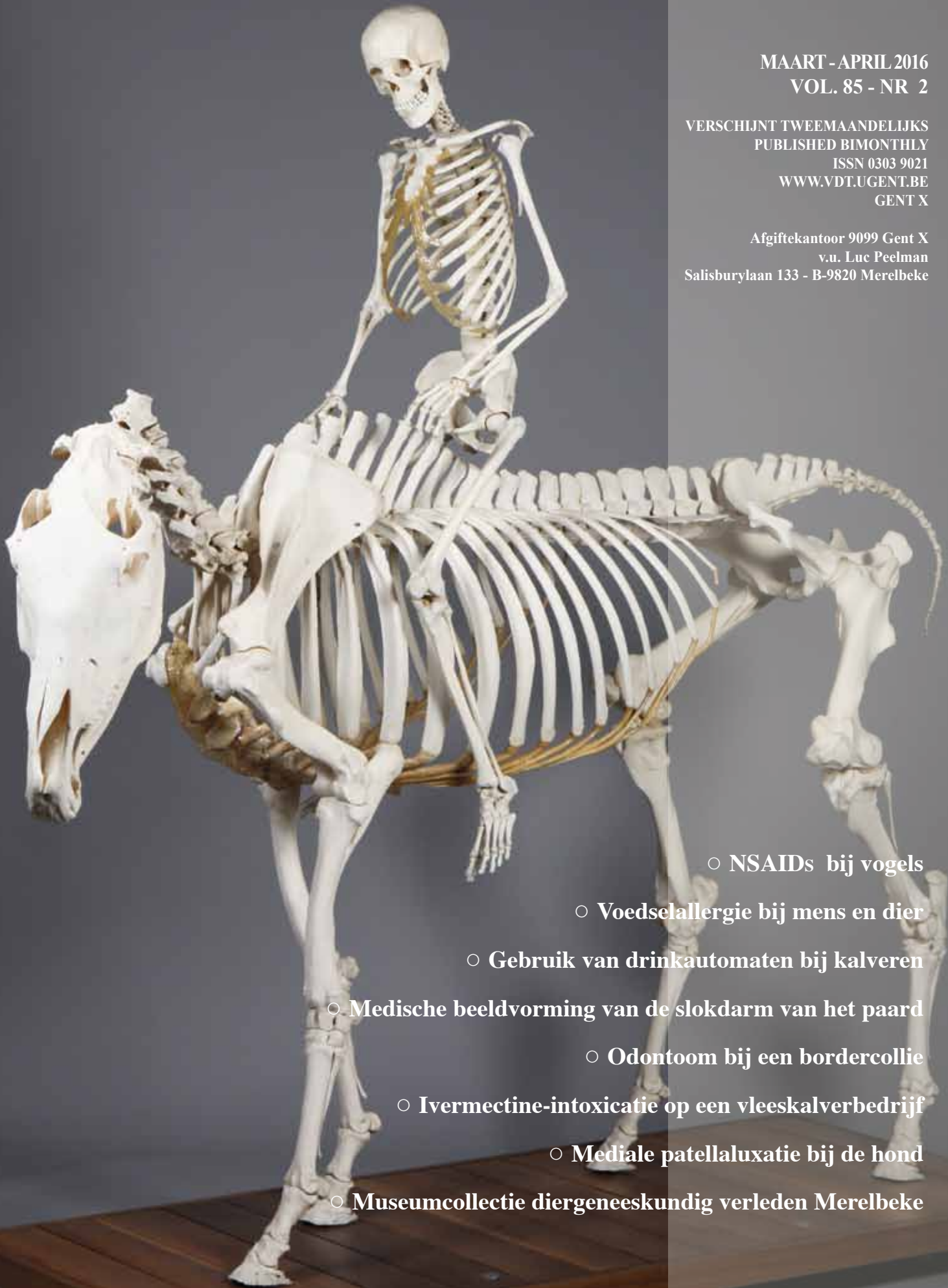


Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift

MAART - APRIL 2016
VOL. 85 - NR 2

VERSCHIJNT TWEEMAANDELIJKS
PUBLISHED BIMONTHLY
ISSN 0303 9021
WWW.VDT.UGENT.BE
GENT X

Afgiftekantoor 9099 Gent X
v.u. Luc Peelman
Salisburylaan 133 - B-9820 Merelbeke



- NSAIDs bij vogels
- Voedselallergie bij mens en dier
- Gebruik van drinkautomaten bij kalveren
- Medische beeldvorming van de slokdarm van het paard
- Odontoom bij een bordercollie
- Ivermectine-intoxicatie op een vleeskalverbedrijf
- Mediale patellaluxatie bij de hond
- Museumcollectie diergeneeskundig verleden Merelbeke

WIJ GAAN NAAR BUITEN!

Eprinex[®]

(eprinomectine)

Pour-On voor de bestrijding van maagdarmwormen, longwormen en uitwendige parasieten



Foto: Boerenbond

UITWEIDEN: DENK AAN HET TIJDIG ONTWORMEN VAN UW JONGVEE!

EPRINEX[®] Pour-On (eprinomectine 5 mg/ml). **Doeldiersoort:** vlees- en melkvee, inclusief deze in lactatie. **Indicaties:** behandeling en bestrijding van maagdarmwormen (volwassen en L4-larven), longwormen (volwassen en L4), runderhorzellarven (parasitaire stadia), zuigende luizen, bijtende luizen, *Chorioptes*- en *Sarcoptes*-schurftmijten en hoornvliegen (lees de bijsluiter vóór gebruik voor de volledige informatie). Om optimale resultaten te verkrijgen zou EPRINEX Pour-On moeten toegepast worden in een structureel bestrijdingsprogramma van zowel inwendige als uitwendige parasieten, gebaseerd op de epidemiologie van deze parasieten. **Contra-indicaties:** uitsluitend bestemd voor toepassing op de huid van vlees- en melkvee, inclusief deze in lactatie. Niet gebruiken bij andere diersoorten. Niet oraal of parenteraal toedienen. **Bijwerkingen:** geen waargenomen wanneer het product wordt gebruikt aan de aanbevolen dosering. **Dosering:** 0,5 mg eprinomectine per kg lichaamsgewicht, zijnde 1 ml EPRINEX Pour-On per 10 kg lichaamsgewicht, uitwendig en in één toediening. Het product dient over het midden van de rug te worden toegediend in een dunne streep van de schoft tot de staart. Regen vóór of na de behandeling heeft geen invloed op de werkzaamheid van het product. Dien het product niet toe op huid met aangekoekte modder of mest. **Wachtijd:** (orgaan)Vlees: 15 dagen; Melk: 0 uur. **Wijze van aflevering:** Op diergeneeskundig voorschrift. Verdere informatie zie verpakking of beschikbaar bij Merial Belgium NV, Leonardo Da Vinciiaan 19, 1831 Diegem. BE-V210962. hr190215. © geregistreerd handelsmerk van Merial. © 2015 Merial. Alle rechten voorbehouden. MattArt 17512_2VL/03/2015.

MERIAL
A SANOFI COMPANY

VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

2016, vol. 85, nr. 2

INHOUD

Overzichtsartikels

Reviews

55 T. GOESSENS, G. ANTONISSEN, S. CROUBELS, P. DE BACKER, M. DEVREESE
Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen bij vogels: farmacokinetiek, farmacodynamiek en toxiciteit

T. GOESSENS, G. ANTONISSEN, S. CROUBELS, P. DE BACKER, M. DEVREESE
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in birds: pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity

63 S. JANSSENS, S. DUPONT, M. HESTA
Voedselallergie: een kwelling voor mens en dier

S. JANSSENS, S. DUPONT, M. HESTA
Food allergy: a torment for humans and animals

71 K. JANSSENS, P. DEPREZ, B. VALGAEREN, L. VAN DRIESSCHE, L. GILLE, F. BOYEN, B. PARDON
Gezondheidsrisico's geassocieerd met het gebruik van een drinkautomaat bij kalveren

K. JANSSENS, P. DEPREZ, B. VALGAEREN, L. VAN DRIESSCHE, L. GILLE, F. BOYEN, B. PARDON
Health risks associated with the use of automatic milk feeders in calves

Origineel artikel

Original article

78 K. PALMERS, E. VAN DER VEKENS, E. PAULUSSEN, M.T. PICAVET, B. PARDON, G. VAN LOON
Radiografisch en echografisch onderzoek van de slokdarm bij het paard

K. PALMERS, E. VAN DER VEKENS, E. PAULUSSEN, M.T. PICAVET, B. PARDON, G. VAN LOON
Radiographic and ultrasonographic evaluation of the esophagus in the horse

Casuïstieken

Case reports

87 F. BOERJAN, L. VERHAERT, H. DE COCK, H. DE ROOSTER
Mandibulair samengesteld odontoom bij een jonge bordercollie

F. BOERJAN, L. VERHAERT, H. DE COCK, H. DE ROOSTER
Mandibular compound odontoma in a young Border collie

94 H. VERMEULEN, B. PARDON, S. CROUBELS, J. VERCRUYSSSE, P. DEPREZ
Orale ivermectine-intoxicatie op een vleeskalverbedrijf

H. VERMEULEN, B. PARDON, S. CROUBELS, J. VERCRUYSSSE, P. DEPREZ
Oral ivermectin intoxication on a veal farm

Permanente vorming

100 G. VERHOEVEN, M. DALLAGO
Mediale patellaluxatie bij de hond

Uit het verleden

106 L. DEVRIESE
Museumcollectie diergeneeskundig verleden Merelbeke: een overzicht 1994 - 2014

Vraag en antwoord

110 Diagnose en behandeling van ketose

Mededeling

86, 109 **Uit het verleden**

Foto cover: Bart De Pauw (Faculteit Diergeneeskunde, UGent, Merelbeke)

De opstelling '**Paard met ruiter**' is niet enkel het pronkstuk van het MuMo (Museum Morfologie, Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke), de afbeelding ervan was ook de 'eye catcher' van de tentoonstelling in de Gentse universiteits aula in 2012 ter herdenking van 250 jaar universitair diergeneeskundig onderwijs. In dit nummer is een artikel opgenomen over de **Museumcollectie Diergeneeskundig Verleden Merelbeke**. Hoe dit initiatief vorm kreeg en evolueerde en hoe het poogt het publiek te bereiken (cf. pg. 106).

Tekst: Luc Devriese

VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

ISSN 0303-9021

<http://vdt.UGent.be>

Hoofdredacteur en verantwoordelijke uitgever: Luc Peelman
Coördinator en eindredacteur: Nadia Eeckhout
Redacteur rubriek "Uit het verleden": Luc Devriese

Redactiecomité:

P. Bols, C. Burvenich, E. Cox, S. Daminet, P. De Backer, P. De-prez, L. Devriese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M. Hesta, K. Houf, J. Laureyns, I. Polis, J. Saunders, P. Simoens, L. Van Ham, F. Van Immerseel, A. Van Soom, A. Van Zeveren

Druk:

Geers Offset NV
Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

Publiciteit:

Boerenbond – Media-Service, Diestsevest 40, B-3000 Leuven
Tel. 016 28 63 33

Inlichtingen (voor auteurs) en Abonnementen:

Nadia Eeckhout
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Tel. 09 264 75 13
nadia.eeckhout@UGent.be

Het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift verschijnt 6 maal per jaar en wordt uitgegeven door de Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.

Voor intekening dient U contact op te nemen met het secretariaat van het tijdschrift: nadia.eeckhout@UGent.be; tel. 09 264 75 13; fax 09 264 77 99. Er zal u een factuur toegestuurd worden van 60 euro (+6% BTW) (abonnees in België) of 80 euro (+6% BTW) (abonnees in het buitenland). Studenten en faculteitspersoneel kunnen genieten van een gunsttarief.

De verantwoordelijkheid voor alle gepubliceerde methoden, materialen en aanbevelingen berust bij de auteurs van de betreffende bijdragen. De redactie en uitgever zijn niet verantwoordelijk voor eventuele letsels of schade als gevolg van toepassingen die daaruit voortvloeien.

Beknorte richtlijnen voor auteurs

Ieder manuscript zal qua inhoud en vorm beoordeeld worden door 2 onafhankelijke personen.

De samenvatting mag niet langer zijn dan 5% van het artikel met een max. van 150 woorden.

De literatuuaraangave **in de tekst** dient als volgt te gebeuren: de naam van de auteur(s) en het jaar van publicatie (Voorbeeld: "... werd vroeger aangetoond (Brown, 1975; Brown en Ellis, 1975; Brown *et al.*, 1975)" ofwel "Brown (1975) toonde vroeger aan dan ...". Er is dus geen cijferaanuiding in de tekst.

In de **literatuurlijst** dienen achtereenvolgens vermeld: namen van auteur(s), initialen van voornamen, jaartal, titel van artikel, naam van tijdschrift, volume, paginering. Voorbeeld: Allan W.R., Rowson L.B., (1973). Control of the mare's oestrus cycle by prostaglandins. *Journal of Reproduction and Fertility* 33, 539-543.

De referenties zijn alfabetisch gerangschikt. Artikels van dezelfde auteur(s) dienen per jaartal gerangschikt en in de tekst aangeduid te worden als: (1975a, 1975b)... Bij boeken dienen plaats en naam van uitgever vermeld te worden.

Editor-in-chief and publisher: Luc Peelman
Editorial office: Nadia Eeckhout
Editor "History": Luc Devriese

Editorial board:

P. Bols, C. Burvenich, E. Cox, S. Daminet, P. De Backer, P. De-prez, L. Devriese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M. Hesta, K. Houf, J. Laureyns, I. Polis, J. Saunders, P. Simoens, L. Van Ham, F. Van Immerseel, A. Van Soom, A. Van Zeveren

Printed by:

Geers Offset NV
Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

Advertisements:

Boerenbond – Media-Service, Diestsevest 40, B-3000 Leuven
Tel. 016 28 63 33

Information (for authors) and Subscriptions:

Nadia Eeckhout
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Tel. 09 264 75 13
nadia.eeckhout@UGent.be

The 'Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift' is published six times per year by the Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. For subscriptions, please contact the administrative offices of the journal: nadia.eeckhout@UGent.be; tel. 0032 9 264 75 13; fax 0032 9 264 77 99. An invoice of 80 euros (+6% VAT) will be sent.

The responsibility for all methods, materials and recommendations published herein rests solely with the authors of the various contributions. No responsibility is assumed by the editorial staff or publisher for any resulting injury or damage.

More detailed information is available on
www.vdt.ugent.be

Figuren en tabellen dienen contrastrijk te zijn en op afzonderlijke bijlagen te worden ingediend. De figuren moeten een grootte hebben van minstens 200 kb.

Het aantal tabellen en figuren wordt tot een noodzakelijk minimum beperkt.

Voor de figuren dienen titels en teksten gezamenlijk op een apart blad aangebracht te worden.

Overzichtsartikelen mogen niet te uitgebreid zijn (norm: max. 20 getypte bladzijden) en het aantal referenties wordt beperkt gehouden.

De auteurs gaan ermee akkoord dat hun gepubliceerd artikel hergebruikt kan worden, mits vermelding van de bron.

Verdere details kunnen verkregen worden op de redactie of op www.vdt.ugent.be

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen bij vogels: farmacokinetiek, farmacodynamiek en toxiciteit

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in birds: pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity

¹T. Goessens, ^{1,2}G. Antonissen, ¹S. Croubels, ¹P. De Backer, ¹M. Devreese

¹ Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

² Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

Gunther.Antonissen@UGent.be

SAMENVATTING

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) verhinderen de omzetting van arachidonzuur naar prostanoiden door inhibitie van cyclo-oxygenase iso-enzymen. Bij mens en dier worden NSAID's voornamelijk gebruikt als pijnstillend en ontstekingsremmend geneesmiddel bij aandoeningen van de gewrichten, het skelet en de spieren, bij abdominale pijn en in mindere mate bij postoperatieve pijn. De farmacokinetiek, farmacodynamiek en toxiciteit van NSAID's zijn sterk verschillend per geneesmiddel, per diersoort en per vogelsoort, bijvoorbeeld zangvogels, papegaaien, roofvogels, watervogels, hoendervogels en duiven. Speciespecifieke verschillen in de farmacokinetische processen (absorptie, distributie, biotransformatie en excretie) bemoeilijken de extrapolatie van gegevens tussen de verschillende vogelsoorten. Uit farmacodynamische studies blijken effectieve doseringen bij de behandeling van onder meer artritis eveneens speciesafhankelijk te zijn, wat opnieuw het belang weergeeft van farmacodynamische studies van de doeldiersoort. De meeste neveneffecten van NSAID's bij vogels zijn geassocieerd met nefrotoxiciteit, spier necrose en gastro-intestinale toxiciteit. Het is dan ook belangrijk om met deze farmacologische en toxicologische eigenschappen rekening te houden bij het gebruik van NSAID's bij vogels.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prevent conversion of arachidonic acid into prostanoïds by inhibiting the cyclo-oxygenase isoenzymes. In humans and animals, NSAIDs are primarily used as an analgesic and anti-inflammatory agent in diseases of the joints, skeleton and muscles, for treatment of abdominal pain and, to a lesser extent, for post-operative pain. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of NSAIDs strongly vary between types of NSAIDs, animal species and even within bird species (passerines, psittacines, raptors, waterfowl, galliformes and pigeons). Species-specific differences in pharmacokinetic processes (absorption, distribution, metabolization and excretion) make it difficult to extrapolate results among the different bird species. Pharmacodynamic studies demonstrate that effective doses are also species dependent, which in turn illustrates the importance to perform pharmacodynamic studies in the animal of interest. Most side effects of NSAIDs in birds are associated with nephrotoxicity, muscle necrosis and gastro-intestinal toxicity. It is important to take these pharmacological and toxicological characteristics into account when using NSAIDs in birds.

INLEIDING

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) verhinderen door inhibitie van de cyclo-oxygenase iso-enzymen de omzetting van ara-

chidonzuur naar prostanoiden (thromboxanen, prostacyclinen en prostaglandinen) (Papich, 2000). Door hun pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende activiteit zijn NSAID's thans een van de meest gebruikte analgetische geneesmiddelen, geschikt voor

heel wat indicaties zowel bij mensen, zoogdieren als vogels. Bij vogels worden NSAID's voornamelijk gebruikt als pijnstillend en ontstekingsremmend middel bij aandoeningen van de gewrichten, het skelet, de spieren, bij abdominale pijn en in mindere mate ook bij postoperatieve pijn. De zeven NSAID's die het meest gebruikt worden bij deze diersoort zijn meloxicam, piroxicam, carprofen, ketoprofen, flunixin, natriumsalicylaat en celecoxib, waarvan meloxicam veruit de belangrijkste is (Hawkins en Paul-Murphy, 2011).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van het gebruik van NSAID's bij vogels, aan de hand van de

bekende farmacologische eigenschappen met betrekking tot hun farmacokinetiek, farmacodynamiek en mogelijke toxiciteit.

FARMACOKINETIEK

De meeste NSAID's zijn zwakke zuren die zowel oraal als parenteraal toegediend kunnen worden en na orale en parenterale toediening een hoge biologische beschikbaarheid (F) vertonen. F is de fractie van de toegediende dosis geneesmiddel die onveranderd de systemische circulatie bereikt (Van Ree en Breimer,

Tabel 1. Farmacokinetische parameters van meloxicam bij diverse vogelsoorten. Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van meloxicam opgesomd, dit samen met de toedieningswijze, de dosis en de referenties.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	Vd (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl (l/u/kg)	Referentie
Hispaniola-amazones	PO	-	49-75	-	-	-	Molter et al., 2013
Halsbandparkiet	IV en PO	0,5	100	-	4 en 16	-	Wilson et al., 2005 Molter et al., 2013
Amerikaanse oehoe	PO	0,5	-	138	0,78	-	Lacasse et al., 2013
Roodstaart-buizerd	PO	0,5	-	832	0,49	-	Lacasse et al., 2013
Kaapse gier	IV of PO	2	-	-	<0,45	-	Naidoo et al., 2008
Duif	PO	0,5	-	140	2,4	0,039	Baert en De Backer, 2003
Kip	PO	0,5	-	58	3,2	0,013	Baert en De Backer, 2003
Kalkoen	IV	0,5	-	79	0,99	0,055	Baert en De Backer, 2003
Eend	IV	0,5	-	65	0,72	0,061	Baert en De Backer, 2003
Struisvogel	IV	0,5	-	580	0,5	0,72	Baert en De Backer, 2003

Cl: klaring, Vd: distributievolumen, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid PO: per os, IV: intraveneus

Tabel 2. Farmacokinetische parameters van ketoprofen bij diverse vogelsoorten (Neirinckx et al., 2011). Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van ketoprofen opgesomd, dit samen met de toedieningswijze en de dosis.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	Vd (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl Cl
Japanse kwartel	PO	2	54	-	0,27	-
	IM	2	24	-	0,06	-
Kip	PO	3	31,5 (R)	0,2 (R)	0,72	-
			52,6 (S)	0,58 (S)		
Kalkoen	PO	3	42,6 (R)	0,27 (R)	0,99	-
			32,5 (S)	0,52 (S)		

Cl: klaring, Vd: distributievolumen, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid PO: per os, IM: intramusculair

Tabel 3. Farmacokinetische parameters van flunixin meglumine bij diverse vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003). Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van flunixin-meglumine opgesomd, dit samen met de toedieningswijze en de dosis.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	VD (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl (l/u/kg)
Eend	IV	1,1	-	88	0,43	0,140
Duif	IV	1,1	-	58	0,62	0,064
Kip	IV	1,1	-	43	5,52	0,009
Kalkoen	IV	1,1	-	100	0,54	0,181
Struisvogel	IV	1,1	-	130	0,17	0,500

Cl: klaring, Vd: distributievolume, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid IV: intraveneus

Tabel 4. Farmacokinetische parameters van natriumsalicylaat bij diverse vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003). Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van natriumsalicylaat opgesomd, dit samen met de toedieningswijze en de dosis.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	VD (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl (l/u/kg)
Eend	IV	25	-	1,58	5,41	0,16
Duif	IV	25	-	1,48	15,0	0,07
Kip	IV	25	-	0,95	3,13	0,21
Kalkoen	IV	25	-	2,05	2,99	0,46
Struisvogel	IV	25	-	0,36	1,32	0,19

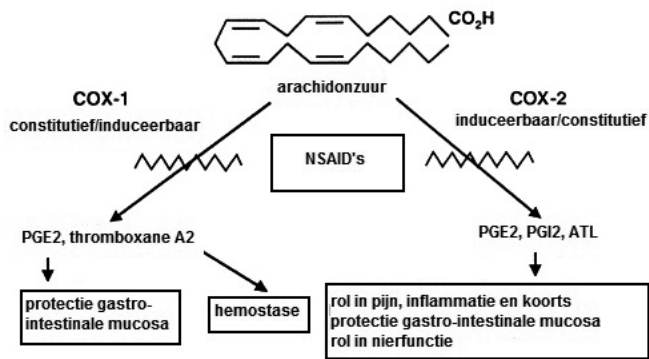
Cl: klaring, Vd: distributievolume, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid IV: intraveneus

2012). Zoals bij zoogdieren (Narjes et al., 1996) heeft meloxicam ook bij papegaaiaachtigen (Psittaciformen) een hoge F-waarde na orale toediening, namelijk 75 tot 100% (Molter et al., 2013; Wilson et al., 2005) (Tabel 1). Daarentegen wordt ketoprofen bij vogels gekarakteriseerd door een matige orale biologische beschikbaarheid, dit in tegenstelling tot bij zoogdieren (Neirinckx et al., 2011) (Tabel 2). Ketoprofen is een chirale molecule met twee enantiomeren, waarbij er een hogere biologische beschikbaarheid is van het actieve S-enantiomeer ten opzichte van het niet-actieve R-enantiomeer bij kippen, honden, katten, geiten, schapen, paarden en apen (Graham et al., 2005). Echter, bij kalkoenen vertoont het R-enantiomeer een hogere biologische beschikbaarheid (Neirinckx et al., 2011) (Tabel 2).

Niet-steroidale, anti-inflammatoire geneesmiddelen vertonen over het algemeen een hoge mate van plasma-eiwitbinding. Deze hoge eiwitbinding geeft aanleiding tot een geringe weefselpenetratie en bijgevolg een laag distributievolume (Vd). Vd is een maat voor de distributie van het geneesmiddel in het lichaam. Plasma-eiwitbinding en Vd zijn echter onderhevig aan belangrijke verschillen bij diverse vogelsoorten. Het Vd van meloxicam is groter bij de struisvogel (*Struthio camelus*) en roodstaartbuizerd (*Buteo jamaicensis*) dan bij de Amerikaanse oehoe (*Bubo virginianus*), duif (*Columba livia*), kip (*Gallus gallus*), kalkoen (*Meleagris gallopavo*) en de eend (*Anas pla-*

tyrhynchos) (Baert en De Backer, 2003; Lacasse et al., 2013; Naidoo et al., 2008) (Tabel 1). Voor flunixin is het Vd groter bij de struisvogel dan bij andere vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 3). Daarentegen is het Vd van natriumsalicylaat bij de struisvogel veel kleiner dan bij de eend, duif, kip en kalkoen (Baert en De Backer, 2003). De hoge eiwitbinding van NSAID's in het bloed zorgt echter wel voor een goede penetratie in weefsels met hoge gehalten aan eiwitrijk ontstekingsexsudaat, zoals de plaats van inflammatie geassocieerd met vasodilatatie. Dit kan leiden tot lokaal hoge concentraties voor langere tijd, waardoor de anti-inflammatoire en analgetische effecten van NSAID's langer kunnen aanhouden dan de eliminatiehalfwaardetijd (T_{1/2el}) doet vermoeden (Papich, 2000; Lees et al., 2004).

De T_{1/2el} is een hybride farmacokinetische parameter en wordt bepaald door distributievolume (Vd) en klaring (Cl). De T_{1/2el} van meloxicam bij struisvogels, eenden, kalkoenen, Kaapse gieren (*Gyps coprotheres*), de roodstaartbuizerd en de Amerikaanse oehoe is kort (Baert en De Backer, 2003; Lacasse et al., 2013; Naidoo et al., 2008) (Tabel 1). Duiven, kippen en halsbandparkieten (*Psittacula krameri*) vertonen daarentegen een opvallend langere T_{1/2el} (Baert en De Backer, 2003; Molter et al., 2013) (Tabel 1). De klaring van meloxicam gebeurt bij struisvogels veel sneller dan bij de kip, eend, kalkoen en duif (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 1). Kippen vertonen een lange



Figuur 1. Schema van het NSAID-werkingsmechanisme (Naar Sinatra, 2002).

Arachidonzuur wordt enerzijds via het cyclo-oxygenase enzym 1 omgezet naar thromboxane A₂ en prostaglandine E₂ en anderzijds via het cyclo-oxygenase enzym 2 naar prostaglandine I₂, “aspirin triggered lipoxin” (ALT) en tevens prostaglandine E₂. Thromboxane A₂ zorgt voornamelijk voor hemostase. PGE₂, PGI₂ en ATL spelen een rol bij pijn, inflammatie, koorts, ze zorgen voor gastro-intestinale protectie en spelen een rol in de nierfunctie. NSAID's oefenen hun functie uit door zowel het COX-1 (vooral constitutief maar ook induceerbaar) als het COX-2 enzym (vooral induceerbaar maar ook constitutief) te inhiberen.

T_{1/2el} voor flunixin in tegenstelling tot duiven, eenden, kalkoenen en struisvogels (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 3). De T_{1/2el} van natriumsalicylaat is dan weer veel langer bij de duif dan bij de andere vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 4).

De farmacokinetische processen van NSAID's bij vogels, namelijk absorptie, distributie, metabolisatie en excretie (ADME), verlopen anders bij de verschillende vogelsoorten. Deze verschillen tussen vogels en zoogdieren, en tussen vogelsoorten onderling, beïnvloeden de farmacologische en toxische werking van deze geneesmiddelen. Dosisselectie van een bepaald NSAID voor een vogel dient bijgevolg bij voorkeur te gebeuren op basis van de farmacokinetische gegevens van de betreffende vogelsoort. Voor sommige geneesmiddelen is allometrische schaling wel een bruikbaar alternatief indien er geen farmacokinetische gegevens in de doeldiersoort voorhanden zijn. Bij allometrische schaling wordt een farmacokinetische parameter, bijvoorbeeld Cl of T_{1/2el}, berekend aan de hand van de waarde van deze parameter bij andere vogelsoorten en gecorreleerd met het lichaamsgewicht (Antonissen et al., 2015; Houben et al., 2015).

WERKINGSMECHANISMEN EN FARMACODYNAMIEK

NSAID's inhiberen via het cyclo-oxygenase (COX) enzym de omzetting van arachidonzuur naar prostanoiden ter hoogte van het endoplasmatisch reticulum. Twee belangrijke isovormen van dit enzym worden onderscheiden, namelijk cyclo-oxygenase 1 (COX-1)

en cyclo-oxygenase 2 (COX-2). Initieel werd COX-1 gezien als een constitutieve isovorm die continu tot expressie wordt gebracht en COX-2 als een induceerbare vorm die bij homeostase niet tot expressie wordt gebracht, maar wel geïnduceerd en gesynthetiseerd wordt door macrofagen en andere inflammatoire cellen wanneer deze gestimuleerd worden door cytokines en andere inflammatoire mediators (Papich, 2000). In recente studies werd echter aangetoond dat bij ratten, honden en apen beide isovormen zowel constitutief als induceerbaar kunnen zijn (Wooten et al., 2009; Kargman et al., 1996). COX-1 speelt een belangrijke rol in de productie van verschillende eicosanoiden, zoals prostaglandine E₂ (PGE₂) en thromboxane A₂. COX-2 beïnvloedt ook de productie van verschillende eicosanoiden, zoals PGE₂, prostaglandine D₂ (PGD₂), prostacycline of prostaglandine I₂ (PGI₂) en 15-epilipoxine A₄ (“aspirin-triggered lipoxin” of ATL).

PGE₂ stimuleert vasodilatatie, sensibilisatie van perifere en centrale gevoelsreceptoren en verschillende gastro-intestinale functies, zoals remming van zoutzuursecretie en stimulatie van slijmsecretie in de maag, bicarbonaatsecretie in het duodenum en turnover van mucosacellen in de dunne darm. In een studie van De Boever et al. (2010) resulteerde de orale toediening van ketoprofen (3 mg/kg LG) of natriumsalicylaat (50 mg/kg LG) aan vleeskippen, gevolgd door een experimentele blootstelling aan *Escherichia coli*-lipopolysaccharide (LPS) endotoxine op het tijdstip van de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van het NSAID (0,36 uur en 12 uur, respectievelijk) in een verlaging van de plasma PGE₂-concentratie en in een verminderde intracellulaire expressie van het IL-1β in de heterofielen. Kippen die blootgesteld werden aan LPS zonder voorafgaandelijke toediening van ketoprofen of natriumsalicylaat vertoonden een verhoogde lichaamstemperatuur, een gestegen plasma PGE₂- en interleukine-6 (IL-6)-concentratie en een verhoogde intracellulaire expressie van IL-1β en IL-6 in de heterofielen (De Boever et al., 2010).

Thromboxane (TX) A₂ induceert vasoconstrictie en bloedplaatjesaggregatie. Dit verklaart het antistollingseffect van specifieke COX-1 inhibitoren door afremming van de TXA₂-productie (Kukanich et al., 2012). Intramusculaire toediening van ketoprofen (5 mg/kg LG) of flunixin (5 mg/kg LG) aan gezonde wilde eenden verminderde de plasmaconcentratie van TXB₂, een inactieve metaboliet van TXA₂, gedurende 12 uur (Machin et al., 2000).

Prostacycline (PGI₂) zorgt voor vasodilatatie en verhindert de bloedplaatjesaggregatie, waardoor het een antagonistisch effect heeft op TXA₂. PGE₂ en PGI₂ beïnvloeden ook de nierfunctie door hun vasodilaterende eigenschappen, waardoor ze bij vrijstelling de renale bloedtoevoer kunnen verhogen. De prostaglandinen die onder invloed van COX-1 en COX-2 geproduceerd worden, kunnen ook een rol spelen in het antitumorale effect van sommige NSAID's door de angiogenese in een tumor en de proliferatie van tumorcellen te beïnvloeden. Zo veroorzaakt een orale

toediening van piroxicam (0,3 mg/kg LG) apoptosis en partiële remissie van blaastumoren bij de hond (Mohammed, 2002). Bij vogels werd het antitumorale effect van piroxicam nog niet bestudeerd. Het werkingsmechanisme van NSAID's wordt schematisch weergegeven in Figuur 1.

Een positief effect van het gebruik van NSAID's werd bij vogels aangetoond in verschillende experimenteel geïnduceerde gevallen van artritis. Intramusculaire toediening van flunixin (3 mg/kg LG), carprofen (30 mg/kg LG) of natriumsalicylaat (200 mg/kg LG) gaf aanleiding tot een verbeterde steunname gedurende één uur bij kippen met experimenteel geïnduceerde artritis aan de linkertarsus (Hocking et al., 2005). In een studie met duiven volstond een dosis van 2 mg natriumsalicylaat/kg LG om hetzelfde effect te bekomen (Brune et al., 1974). Bij Hispaniola amazones (*Amazona ventralis*) kon een injectie (IM) van carprofen aan een dosis van 3 mg/kg LG pijnlijke gedragingen, geassocieerd met experimenteel geïnduceerde artritis aan één van beide tibiotarsale of tarso-metatarsale gewrichten, reduceren gedurende 12 uur (Paul-Murphy et al., 2009). Bij per orale toediening van carprofen aan een dosis van 3,4, 34 en 340 mg/kg LG werd een dosisafhankelijke verbetering van het stapvermogen en de stapnelheid van manke vleeskippen geobserveerd (Danbury et al., 1997).

In een studie bij vleeskippen resulteerde het gebruik van piroxicam (0,30 tot 0,40 mg/kg LG in het drinkwater) in een verlaging van thiobarbituurzuur-reactieve stoffen (TBARS). Deze stoffen worden gevormd door anti-inflammatoire cellen bij oxidatieve stress, zoals in perioden van ischemie, en worden onder andere geassocieerd met het ontstaan van "broiler ascites" (Valle et al., 2001). Broiler ascites is een ziektesyndroom bij vleeskippen dat wordt gekenmerkt door een vergroot rechteratrium en opstapeling van vrij vocht in de buikholte. Het wordt veroorzaakt door relatieve hypoxie ten gevolge van te snelle groei, hoge voederopname en lage omgevingstemperaturen. Het relatief zuurstoftekort zorgt voor een verhoogde bloeddruk en hematocriet, wat leidt tot rechterhart-hypertrofie en pulmonaire hypertensie met bovenvermelde symptomen tot gevolg (Baghbanzadeh en Decuyper, 2008). Zowel het gebruik van piroxicam als van natriumsalicylaat verlaagt het risico op het ontstaan van broiler ascites (Proudfoot en Hullan, 1983; Valle et al., 2001).

Celecoxib is een selectieve COX-2 inhibitor met toepassingen in de humane geneeskunde (Noble et al., 2000), die bij vogels en in het bijzonder bij Psittaciformes frequent gebruikt wordt bij de symptomatische behandeling van het "proventricular dilatation syndrome" of kliermaagdilatatiesyndroom (KDS). KDS is een ziekte die gekenmerkt wordt door een infiltratie van ontstekingscellen in het centrale en perifere zenuwweefsel, veroorzaakt door het aviaire bornavirus. Het zenuwweefsel van het maagdarmkanaal wordt vaak aangetast, wat resulteert in gladde spieratrofie van krop, kliermaag, spiermaag en dunne dar-

men, met motiliteitsstoornissen en orgaandilataties tot gevolg (Dahlhausen et al., 2002). Farmacokinetische parameters van celecoxib bij vogels ontbreken echter (Hawkins, 2006). Het gebruik van celecoxib werd geëvalueerd bij papegaaiachtigen bij klinische gevallen van KDS. Om de ontsteking in het zenuwweefsel te remmen werd gebruik gemaakt van celecoxib per oraal, aan een dagelijkse dosis van 10 mg per kg LG. Verbetering werd vastgesteld binnen de 7 tot 14 dagen en verdere behandeling leidde tot herstel binnen de 6-24 weken (Dahlhausen et al., 2002).

TOXICITEIT

De neveneffecten geassocieerd met het gebruik van NSAID's zijn ook bij vogels voornamelijk gerelateerd aan hun nefrotoxiciteit en toxiciteit ter hoogte van het gastro-intestinale stelsel. In een studie waarbij grasparkieten (*Melopsittacus undulatus*) gedurende 3 tot 7 dagen behandeld werden met 0,1 mg meloxicam, 2,5 mg ketoprofen of 5,5 mg flunixin per kg LG, werden glomerulaire degeneratie en dilatatie van de renale tubuli vastgesteld zonder bijhorende stijging van de hoeveelheid urinezuur in het bloed (Pereira en Werther, 2007). Ook bij de Japanse kwartel (*Coturnix japonica*) werden gelijkaardige veranderingen vastgesteld bij de toediening van meloxicam aan een dosis van 2 mg/kg LG (Sinclair et al., 2012). Bij Siberische kraanvogels (*Grus leucogeranus*) resulteerde de toediening (IM) van flunixin aan een dosis van 5 mg per kg LG, tweemaal per dag gedurende 8 dagen, in renale ischemie en necrose (Carpenter, 2013). Naast nefrotoxiciteit kan het gebruik van flunixin ook gastro-intestinale problemen veroorzaken bij vogels. Regurgitatie en tenesmus werden vastgesteld bij grasparkieten na éénmalige IM-toediening van 10 mg per kg LG (Machin, 2005). Orale toediening van celecoxib (3,5 mg/kg LG éénmaal per dag gedurende 5 dagen) gaf aanleiding tot diarree en sufheid bij vleeskippen (Mohan, 2013). De orale toediening van acetylsalicylzuur aan een dosis van 10 mg/kg LG veroorzaakte ook bij vleeskippen tijdelijke sufheid en slechte bevedering. Tevens werd gastro-intestinale toxiciteit geobserveerd. Bij autopsie werden erosies ter hoogte van de kliermaag en darm en een vergrote lever vastgesteld (Mohan, 2013).

Bij wilde eenden werd ook spier necrose beschreven na IM-toediening van flunixin (5mg/kg LG) (Machin et al., 2000). In een studie met vleeskippen, waarbij piroxicam gedurende 4 dagen IM (2 mg/kg LG) werd geïnjecteerd, vertoonden 3 van de 25 dieren spier necrose ter hoogte van de injectieplaats en een licht gestegen serumconcentratie van alkalische fosfatase (Awan et al., 2012). IM-toediening van carprofen aan duiven, aan een dosis van 2, 5 of 10 mg per kg LG éénmaal per dag gedurende 7 dagen, was geassocieerd met een verhoogd gehalte aan aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT) in het bloed, bleke zones met histologisch

spierregeneratie ter hoogte van de injectieplaats in de pectoraalspier en een bleke lever met histologisch lymfatische necrose en leververvetting (Zollinger et al., 2011).

Het gebruik van NSAID's kan echter soms ook een verhoogde mortaliteit veroorzaken. In een studie waarbij meer dan 700 vogels van 60 verschillende species werden behandeld met meloxicam gedurende perioden variërend van 1 tot 120 dagen werden geen sterftegevallen beschreven (Cuthbert et al., 2007). Sterfte werd echter wel waargenomen bij Kaapse gieren en witruggieren (*Gyps africanus*) bij orale dosering van 1,5 tot 5 mg ketoprofen per kg LG (Naidoo et al., 2010). Een enquête in verschillende dierenparken uitgevoerd, toonde ook een verhoogde mortaliteit aan na het gebruik van carprofen en flunixin bij roofvogels, zoals gieren, buizerds, uilen en seriema's. Na een éénmalige dosis van 1 tot 5 mg carprofen per kg LG stierven 5 van de 40 behandelde dieren, waaronder de vale gier (*Gyps fulvus*), de woestijnbuiser (*Parabuteo unicinctus*) en de zaaguil (*Aegolius acadicus*). Na een eenmalige toediening van 1 tot 4,5 mg flunixin per kg LG stierven 7 van de 23 behandelde dieren, waaronder de rüppellsgier (*Gyps rueppellii*), de monniksgier (*Aegyptius monachus*) en de kuifseriema (*Cariama cristata*). Tenslotte werd ook een verhoogde mortaliteit vastgesteld na het gebruik van diclofenac bij gieren, waaronder de vale gier, de witruggier en Bengaalse gier (*Gyps bengalensis*). Zestien van de 28 behandelde dieren stierven na een eenmalige toediening van 0,1 tot 2,5 mg diclofenac per kg LG (Cuthbert et al., 2007).

BESPREKING

De werking, het gebruik, de kinetiek en dynamiek van NSAID's bij vogels werd onderzocht bij onder andere duiven, kippen, eenden, struisvogels, kalkoenen, roofvogels en enkele papegaaiaachtigen (Baert en De Backer, 2003; Dahlhausen et al., 2002; Machin en Livingston, 2002; Hocking et al., 2005; Wilson et al., 2005; Pereira en Werther, 2007; Naidoo et al., 2008; Awan et al., 2012). Voor vele andere vogelsoorten die vaak als huisdier worden gehouden, zoals kanaries, werden de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen nog niet bestudeerd. Species specifieke verschillen in absorptie, distributie, metabolisatie en excretie laten bovendien slechts beperkte extrapolatie van gegevens toe tussen de verschillende vogelsoorten (Hawkins en Paul-Murphy, 2011). Om een correcte dosis te hanteren bij elke vogelsoort zullen dus in de toekomst verdere species specifieke studies nodig zijn.

Uit de uiteenlopende resultaten van de farmacokinetische studies over meloxicam, flunixin meglumine en natriumsalicylaat bij verschillende vogelsoorten blijkt duidelijk het belang van comparatieve farmacokinetische studies als basis voor een berede-

neerd en veilig gebruik van NSAID's (Baert en De Backer, 2003; Wilson et al., 2005; Naidoo et al., 2008; Lacasse et al., 2013; Molter et al., 2013). De farmacokinetische eigenschappen van carprofen, piroxicam en celecoxib bij vogels werden echter nog niet onderzocht. Ook uit farmacodynamische studies blijken effectieve doseringen in de behandeling van arthritis speciesafhankelijk te zijn (Brune et al., 1974; Danbury et al., 1997; Hocking et al., 2005; Cole et al., 2009; Paul-Murphy et al., 2009). Voor piroxicam en celecoxib werd enkel het effect nagegaan op respectievelijk broiler ascites (Valle et al., 2001) en het proventriculaire dilatatiesyndroom (Dahlhausen et al., 2002).

Uit de literatuur blijkt tenslotte dat de meeste neveneffecten van meloxicam, ketoprofen en flunixin meglumine bij vogels geassocieerd zijn met nefrotoxische gevolgen van deze NSAID's (Mulcahy et al., 2003; Pereira en Werther, 2007; Sinclair et al., 2012), terwijl salicylaten en celecoxib vooral toxiciteit ter hoogte van het gastro-intestinale stelsel veroorzaken (Mohan, 2013). Een belangrijke bevinding hierbij is dat meloxicam en celecoxib bij vogels in tegenstelling tot bij zoogdieren en ondanks hun COX-2 specificiteit toch gepaard gaan met significante neveneffecten. Carprofen wordt beschreven als een relatief veilig NSAID (Lees et al., 2002; Hawkins en Paul-Murphy, 2011). Toch tonen verschillende studies significante neveneffecten aan ter hoogte van de lever en spieren na een IM-toediening van piroxicam en carprofen (Zollinger et al., 2011; Awan et al., 2012). Of deze spier necrose veroorzaakt wordt door de molecule of door de formulatie van het farmacon blijft omstreven. In tegenstelling tot bij zoogdieren veroorzaakt meloxicam meer neveneffecten bij vogels. Piroxicam veroorzaakt minder neveneffecten bij vogels (Pereira en Werther, 2007; Gunew et al., 2008; Knapp et al., 2008; Hawkins en Paul-Murphy, 2011; Awan et al., 2012; Sinclair et al., 2012). Ondanks de ontwikkeling van ontstekingsremmers met een COX-2 specifieke activiteit zijn mogelijke neveneffecten bij vogel species niet altijd uit te sluiten. Door het ontbreken van species specifieke dosissen blijft bij het hanteren van NSAID's voorzichtigheid geboden (Noble et al., 2000). Veilig en beredeneerd gebruik steunt op de juiste indicatie, een zo laag mogelijke dosis, orale toediening en een goede klinische opvolging (Machin, 2000). Met het in acht nemen van deze regels zouden NSAID's bij vogels veilig kunnen gebruikt worden in de diergeneeskundige praktijk.

REFERENTIES

Antonissen G.^a, Devreese M.^a, De Baere S., Hellebuyck T., Van de Maele I., Rouffaer L., Stemkens H.J.J., De Backer P., Martel A.^b, Croubels S.^b (2015). Comparative pharmacokinetics and allometric scaling of carboplatin in different avian species. ^{ab}Contributed equally. *PLoS One*, 10(7), e0134177

- Baert K., De Backer P. (2003). Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 134, 25-33.
- Baghbanzadeh A., Decuyper E. (2008). Ascites syndrome in broilers: physiological and nutritional perspectives. *Avian Pathology* 37, 117-126.
- Brune K., Bucher K., Waltz D. (1974). The avian microcrystal arthritis II. Central versus peripheral effects of sodium salicylate, acetaminophen and colchicines. *Agents and Actions* 4, 24-33.
- Carpenter J.W. (2013). Exotic Animal Formulary. 4th Edition. Elsevier Saunders, Saint-Louis, Missouri, p. 277-281.
- Cole G.A., Paul-Murphy J., Krugner-Higby L., Klauer J.M., Medlin S.E., Keuler N.S., Sladky K.K. (2009). Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American Journal of Veterinary Research* 70, 1471-1476.
- Cuthbert R., Parry-Jones J., Green R.E., Pain D.J. (2007). NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. *Biology Letters* 3, 90-93.
- Dahlhausen B., Aldred S., Colaizzi E. (2002). *Resolution of Clinical Proventricular Dilatation Disease by Cyclooxygenase 2 Inhibition*. 23rd Annual conference, Monterey, 2002. Uitgeverij MSL Book Stacks, Texas, p. 9-12.
- Danbury T.C., Chambers J.P., Weeks C.A., Waterman-Pearson A.E., Kestin S.C. (1997). Self-selection of the analgesic drug carprofen by lame broiler chickens. *Veterinary Record* 146, 307-311.
- De Boever S., Neirinckx E. A., Meyer E., De Baere S., Beyaert R., De Backer P., Croubels S. (2010). Pharmacodynamics of tepoxalin, sodium-salicylate and ketoprofen in an intravenous lipopolysaccharide inflammation model in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33, 564-572.
- Graham J.E., Kollias-Baker C., Craigmill A.L., Thomasy S.M., Tell L.A., (2005). Pharmacokinetics of ketoprofen in Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28, 399-402.
- Gunew M. N., Menrath V.H., Marshall R.D. (2008). Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 235-241.
- Hawkins M.G. (2006). The use of analgesics in birds, reptiles, and small exotic mammals. *Journal of Exotic Pet Medicine* 15, 177-192.
- Hawkins M.G., Paul-Murphy J. (2011). Avian analgesia. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice* 14, 61-80.
- Hocking P.M., Robertson G.W., Gentle M.J. (2005). Effects of non-steroidal anti-inflammatory Drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. *Research in Veterinary Science* 78, 65-79.
- Houben R., Antonissen G., Croubels S., De Backer P., Devreese M. (2015). Farmacokinetiek van geneesmiddelen bij vogels en de toepassingen en beperkingen van dosisextrapolatie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, submitted.
- Kargman S., Charleson S., Cartwright M., Frank J., Riendau E., Mancini J., Evans J., O'neill G. (1996). Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 111, 445-454.
- Knapp D.W., Richardson R.C., Chan T.C.K., Bottoms G.D., Widmer W.K., Denicola D.B., Teclaw R., Bonney P.L., Kuczek T. (2008). Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8, 273-278.
- Kukanich B., Bidgood T., Knesl O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 39, 69-90.
- Lacasse C., Gamble K.C., Boothe D.M. (2013). Pharmacokinetics of a single dose of intravenous and oral meloxicam in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery* 27, 204-210.
- Lees P., Aliabadi F.S., Landoni M.F. (2002). Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 433-448.
- Lees P., Taylor P.M., Landoni F.M., Arif A.K., Waters C. (2003). Ketoprofen in the cat: Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. *The Veterinary Journal* 165, 21-35.
- Lees P., Landoni M.F., Giraudel J., Toutain P.L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 24, 479-490.
- Machin K.L. (2005). Avian analgesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 14, 236-242.
- Machin K.L., Livingston A. (2002). Assessment of the analgesic effects of ketoprofen in ducks anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 63, 821-826.
- Machin K.L., Tellier L.A., Lair S., Livingston A. (2000). Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in mallard ducks. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 32, 222-229.
- Mohammed S.I., Bennett P.F., Craig B.A., Glickman N.W., Mutsaers A.J., Snyder P.W., Widmer W.R., Degortari A.E., Bonney P.L., Knapp D.W. (2002). Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Research* 62, 356-358.
- Mohan K. (2013). Safety Evaluation of Certain NSAIDs in Birds. Doctoraatsthesis. Karnataka Veterinary, Animal and Fisheries Sciences University, Bidar, p. 49-142.
- Molter C.M., Court M.H., Gretchen A.C., Gagnon D.J., Hazarika S., Paul-Murphy R. (2013). Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular and oral administration of a single dose to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *American Journal of Veterinary Research* 74, 375-380.
- Mulcahy D.M., Tuomi P., Larsen R.S. (2003). Differential mortality of male spectacled eiders (*Somateria fischeri*) and kingeiders (*Somateria spectabilis*) subsequent to anesthesia with propofol, bupivacaine, and ketoprofen. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 17, 117-123.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty A.D., Bartels P., Bekker L., McGaw L., Taggart M.A., Cuthbert R., Swan G.E. (2008). The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 134-128.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty D., Diekmann M., Dun-

- can N., Meharg A.A., Taggart M.A., Venter L., Cuthbert R. (2010). Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps vultures: a new threat from ketoprofen. *Biology Letters* 6, 339-341.
- Narjes H., Türck D., Busch U., Heinzel G., Nehmiz G. (1996). Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 41, 135-139.
- Neirinckx E. A., Croubels S., De Boever S., Remon J.P., Bosmans T., Daminet S., De Backer P., Vervaeke C. (2011). Species comparison of enantioselective oral bioavailability and pharmacokinetics of ketoprofen. *Research in Veterinary Science* 91, 415-421.
- Noble S.L., Pharm D., King D.S., Olutade J.I. (2000). Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *American Family Physician* 61, 3669-3676.
- Papich M.G. (2000). Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30, 815-837.
- Paul-Murphy J.R., Sladky K.K., Krugner-Higby L.A., Stading B.R., Klauer J.M., Keuler N.S., Brown C.S., Heath T.D. (2009). Analgesic effects of carprofen and liposome-encapsulated butorphanol tartrate in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American Journal of Veterinary Research* 70, 1201-1210.
- Pereira M.E., Werther K. (2007). Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Veterinary Record* 160, 844-846.
- Proudfoot F.G., Hulan H.W. (1983). Effects of dietary aspirin (acetylsalicylic acid) on the incidence of sudden death syndrome and the general performance of broiler chickens. *Canadian Journal of Animal Science* 63, 469-471.
- Sinatra R. (2002). Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *Journal of Pain and Symptom Management* 24, 18-27.
- Sinclair K.M., Church M.E., Farver T.B., Lowenstine L.J., Owens D.S., Paul-Murphy J. (2012). Effects of meloxicam on hematologic and plasma biochemical analysis variables and results of histologic examination of tissue specimens of Japanese quail (*Coturnix japonica*). *American Journal of Veterinary Research* 73, 1720-1727.
- Valle K., Diaz-Cruz A., Avila E., Guinzberg R., Piña E. (2001). Antioxidant action of piroxicam on liver, heart and lung in broiler chicks. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 24, 291-293.
- Van Ree J.M., Breimer D.D. (2010). *Algemene Farmacologie*. Tweede druk. Elsevier Gezondheidszorg, Amsterdam, Nederland, p. 20-99.
- Wilson G.H., Hernandez-Divers S., Budsberg S.C., Latimer K.S., Grant K., Pethel M. (2005). Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. *Eighth European AAV conference*. Sixth Scientific ECAMS Meeting, Arles, 2005. Uitgeverij AFVAC, Parijs, p. 230.
- Wooten J.G., Blikslager A.T., Marks S.L., Law J.M., Graeber E.C., Lascelles B.D (2009). Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 70, 1243-1249.
- Zollinger T.J., Hoover J.P., Payton M.E., Schiller C.A. (2011). Clinicopathologic, gross necropsy, and histologic findings after intramuscular injection of carprofen in a pigeon (*Columba livia*) model. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 25, 173-184.

Voedselallergie: een kwelling voor mens en dier

Food allergy: a torment for humans and animals

S. Janssens, S. Dupont, M. Hesta

Labo Dierenvoeding, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Heidestraat 19, B-9820 Merelbeke

myriam.hesta@ugent.be

SAMENVATTING

Voedselallergie is een veel voorkomend probleem, zowel bij huisdieren als bij de mens. Zo wordt in de diergeneeskunde vaak voedselallergie vastgesteld bij de hond. Verschillende allergenen, zoals vlees, eieren en melk, worden aangeduid als boosdoener bij de hond en soms wordt er kruisreactiviteit gezien tussen verschillende allergenen. Bij de mens zijn vooral pinda's, noten en koemelk bekend als veelvoorkomende antigenen. De symptomen variëren zowel bij de hond als bij de mens van huidklachten tot gastro-intestinale symptomen.

De diagnosestelling van voedselallergie bij de hond gebeurt het beste door middel van een testdieet, bestaande uit twee fasen: de eliminatie- en provocatiefase. Andere testen, zoals de intradermale huidtest, serologie, de basofieldegranulatietest en gastroscopische voedselovergevoeligheidstest zijn ook beschikbaar. Echter, deze testen geven vaak weinig betrouwbare resultaten.

De behandeling van voedselallergie berust in de eerste plaats op de eliminatie van het allergeen in de voeding. Dit kan eventueel worden aangevuld met medicatie, zoals corticosteroiden en antihistaminica.

ABSTRACT

Food allergy is a common problem in both pets and humans. In veterinary medicine, food allergy is frequently diagnosed in dogs. Various food components, such as meat, eggs and milk, are described as allergens in dogs, and cross-reactivity is often seen between different allergens. In humans, peanuts, tree nuts and cow's milk are known as most common antigens. Symptoms vary in both dogs and humans from skin problems to gastrointestinal symptoms. The best way to diagnose food allergy in dogs is by means of a test diet, consisting of two phases: elimination and provocation. Other tests, such as the intradermal skin test, serology, the basophil degranulation test and gastroscopic food sensitivity test are also available. However, these tests often give unreliable results. The treatment of food allergy is based on the elimination of the allergen in the diet. This may optionally be supplemented by the administration of drugs, such as corticosteroids and antihistamines.

INLEIDING

Regelmatig worden huisdieren, waaronder honden, aangeboden bij de dierenarts met symptomen die compatibel zijn met voedselallergie. Ook bij de mens worden steeds meer allergieën gezien voor bepaalde voedselcomponenten met soms ernstige symptomen tot gevolg (5% van de volwassenen en 8% van de kinderen) (Gupta et al., 2011; Sicherer en Sampson, 2014). Het mogelijke risico op anafylaxie maakt van deze aandoening een niet te negeren probleem binnen de humane geneeskunde (Sicherer en Sampson, 2014).

De term voedselallergie wordt vaak verward met voedselintolerantie. Bij deze laatste is er een reactie op voedsel zonder immunologische basis, terwijl er bij voedselallergie steeds een immunologische reactie aanwezig is (American Academy of Allergy and Immunology, 1984). In de praktijk is dit onderscheid niet altijd te maken. In dit artikel wordt enkel ingegaan op de waarschijnlijkheidsdiagnose van voedselallergie. Over een definitief onderscheid tussen de diagnose van voedselallergie en die van voedselintolerantie kan niet gesproken worden omdat een immunologische reactie met immunoglobulinen niet via een betrouw-

bare test kan aangetoond worden (Friedeck, 2011; Stiefel en Roberts, 2012).

Door de hoge prevalentie van voedselallergie is een goede diagnose onontbeerlijk. Helaas zijn er naast het uitvoeren van een voedseltest weinig geschikte testen voorhanden (Friedeck, 2011). De voedseltest, die gebaseerd is op eliminatie gevolgd door provocatie, is een goede manier om voedselallergie bij de hond op te sporen, maar ook binnen deze test kan nog heel wat mislopen. Zo kan de hond bijvoorbeeld toch nog allergisch reageren op een eliminatiedieet omwille van additieven of doordat eiwitmoleculen tijdens het fabricageproces veranderd zijn (Hill, 1999; Cave, 2012). Daarnaast moet er ook steeds nagegaan worden of de eigenaar het dieet wel strikt heeft nageleefd (Wills en Harvey, 1994).

PREVALENTIE EN VOORKOMEN

Algemeen wordt aangenomen dat 10% tot 20% van de dermatosen bij de hond te wijten is aan een voedselallergie (Friedeck, 2011). Daarnaast wordt gezien dat 75% van de honden met de dermatologische vorm van voedselallergie nog andere allergieën bezit (Outerbridge, 2012). Prevalentiecijfers zijn bij de hond helaas niet beschikbaar, in tegenstelling tot bij de mens, waar 5% van de volwassenen en 8% van de kinderen voedselallergie vertonen (Gupta et al, 2011; Sicherer en Sampson, 2014).

Over de specifieke leeftijd waarop de allergie optreedt, is er geen eensgezindheid. Er kan wel aangenomen worden dat voedselallergie bij de hond frequent voorkomt onder de leeftijd van één jaar (Harvey, 1993; Rosser, 1993; Denis en Paradis, 1994; Rosser en White, 1998). Zoals reeds eerder vermeld, wordt er ook bij kinderen vaak voedselallergie vastgesteld (Gupta et al., 2011). Bij de hond wordt er geen geslachtsverschil gemeld in de prevalentie van voedselallergie (Chesney, 2002), terwijl dit bij de mens wel het geval is: jongens zouden meer risico lopen op deze aandoening dan meisjes (Liu et al., 2010).

In de humane geneeskunde worden ook bepaalde risicofactoren voor voedselallergie, zoals ongezonde vetten uit de voeding, genetische afwijkingen, obesitas en vitamine D-insufficiëntie, genoteerd (Visness et al., 2009; Sharief, 2011; Sicherer en Sampson, 2014). Deze werden tot nu toe niet beschreven in de diergeneeskunde.

SOORTEN ALLERGENEN

Zowel bij mens als dier kan voedselallergie worden veroorzaakt door tal van voedselcomponenten (Tabel 1).

Allergie kan zowel optreden voor één allergeen als voor meerdere allergenen. Daarenboven is er dikwijls kruisreactiviteit (Tabel 2). Dit betekent dat patiënten die allergisch zijn voor een bepaalde voedselcompo-

Tabel 1. De meest voorkomende allergenen bij de hond en de mens (Jeffers et al., 1996; Sicherer en Sampson, 2014).

Allergenen hond	Allergenen mens
Rund	Pinda's ¹
Kip	Noten ¹
Melk	Koemelk ¹
Eieren	Schaaldieren ²
Soja	Groenten ²
Tarwe	Fruit ²
Mais	

(1) voornamelijk bij kinderen, (2) voornamelijk bij volwassenen

Tabel 2. Kruisreactiviteit bij de hond en de mens (Harvey, 1993; Cahen, 1998; Friedeck, 2011).

Hond	Mens
Rundvlees x koemelk	Verschillende soorten gevogelte
Rundvlees x lamsvlees	Vis x schaaldieren
Zuivel x granen	Koemelk x geitenmelk
Kip x eend x eieren	

nent ook automatisch een allergie vertonen voor een andere component. Voor de hond is dit het geval bij koemelk en rundvlees, daar beide componenten boviene immunoglobulinen bevatten (Martin et al., 2004).

Voedingscomponenten ondergaan verschillende processen tijdens fabricage, zoals verhitting. Dit kan enerzijds antigenen vernietigen, maar kan anderzijds ook de structuur van bepaalde componenten zodanig veranderen dat er nieuwe antigenen gevormd worden waar honden allergisch kunnen op reageren. Daarnaast vindt er bij verhitting ook een maillardreactie plaats, waarbij melanoïdinen gevormd worden, die moeilijker verteerbaar en vaak meer allergeen zijn dan proteïnen die niet verhit werden (Cave, 2012). Deze nieuw gevormde allergenen worden neoallergenen genoemd. In de humane geneeskunde is dit proces gekend bij noten en garnalen (Codina et al., 1998). Bij appels kan het echter ook omgekeerd: bij blootstelling aan een hoge temperatuur en druk kan de allergeniciteit van het antigen gereduceerd worden (Husband et al., 2011).

KLINISCHE SYMPTOMEN

Huidsymptomen

Zowel bij de mens als bij de hond zijn huidletsels frequent aanwezig als presentatie van voedselallergie. Bijna alle honden die lijden aan de dermatologische vorm van voedselallergie, vertonen jeuk die onafhankelijk is van het seizoen (Brown, 1995). Men ziet vaak

erytheem, papels, urticaria en oedeem (White, 1986; Guaguère en Prélud, 1998; Friedeck, 2011). Bij de mens wordt voornamelijk urticaria gezien, maar ook eczeem en angioedeem worden frequent vermeld als mogelijke huidreacties ten gevolge van voedselallergie (Duteau et al., 1996; Zukiewicz-Sobczak et al., 2013).

De jeuk kan gegeneraliseerd zijn, maar soms worden bij de hond ook specifieke lokalisaties opgemerkt met als voornaamste de oren en tenen (Rosser, 1993; Harvey, 1993). Hierbij kunnen zich respectievelijk otitis externa en pododermatitis ontwikkelen (Friedeck, 2011). Ook secundaire letsels, zoals alopecie en korstvorming, worden gemeld (Carlotti et al., 1990).

Gastro-intestinale symptomen

Typische verschijnselen gerelateerd aan het maag-darmstelsel bij de hond zijn braken, diarree, borborrymen en tekenen van colitis, zoals steatoroe, bloedbijmenging in de feces, tenesmus en een verhoogde frequentie van defeceren (Paterson, 1995). Bij de mens zijn deze symptomen gelijkaardig: abdominale pijn, misselijkheid, braken, diarree en koliek worden gemeld (Ebo en Stevens, 2001).

Chronische gastro-intestinale symptomen vallen bij de hond meestal onder de term chronische enteritis of “inflammatory bowel disease” (IBD). Dit zijn aandoeningen die gekenmerkt worden door een ontsteking van de darm en kunnen verschillende oorzaken hebben. Voeding blijkt hierbij belangrijk te zijn (Walker et al., 2013) en voedselovergevoeligheid speelt een aanzienlijke rol in de pathogenese van IBD. Het is ook mogelijk dat, door aantasting van de mucosale barrière bij aandoeningen zoals IBD, er allergenen in contact komen met het immuunsysteem die daar bij een gezond dier niet aan blootgesteld worden. Dit kan een oorzaak zijn van overdiagnostiek van voedselallergie aangezien de kans reëel is dat, indien de mucosale barrière hersteld wordt, bij deze dieren er geen allergische reactie meer optreedt. Verder onderzoek is noodzakelijk om deze veronderstelling te staven. Ook onderdiagnostiek kan voorkomen doordat de dierenarts sommige symptomen, die meestal tamelijk aspecifiek zijn, niet onmiddellijk linkt aan voedselallergie.

Bij de mens worden aandoeningen zoals chronische enteritis of IBD geassocieerd onder de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis (Cerquetella et al., 2010). De definitieve diagnose van IBD kan bevestigd worden indien de patiënt voldoet aan alle voorwaarden: chronische gastro-intestinale klachten (> 3 weken), weinig of geen respons op enkel een dieetverandering, antihelminthische therapie of antibiotica, een goede respons op anti-inflammatoire of immunosuppressieve therapie en histopathologisch bewijs van inflammatie (Washabau et al., 2010). Dieren die aangeboden worden met tekenen van braken of diarree, worden vaak op een (eliminatie)dieet gezet. Indien de symptomen verdwijnen bij deze honden met enkel een dieetaanpassing, dan is de meest waarschijnlijke diagnose voedselovergevoeligheid of voedselintolerantie.

Er wordt hier vaak gesproken over voedselresponsieve diarree. Om een definitieve diagnose te stellen bij honden met gastro-intestinale klachten is het nemen van darmbiopten aangewezen (Cave, 2012).

Andere symptomen

Symptomen gerelateerd aan andere orgaanstelsels, zoals epilepsie, gedragsverandering en astma, worden ook gemeld bij de hond, echter met een veel lagere prevalentie (Walton, 1967; Muller et al., 1989; Rosser, 1993; White, 1998; Friedeck, 2011). Daarentegen worden er bij de mens vaak andere symptomen gezien naast de huid- en gastro-intestinale klachten. Zo worden de ademhalingswegen en het cardiovasculaire systeem weleens aangetast door de allergie. In het ergste geval kan er een anafylactische reactie optreden (Sicherer en Sampson, 2014).

Iets wat specifiek gezien wordt in de humane geneeskunde is het zogenaamde orale allergiesyndroom of pollenvoedselallergie (Turnbull et al., 2015). Dit is een lokale reactie ter hoogte van de lippen, mond en keel en wordt gezien bij een IgE-gemedieerde voedselallergie. Die allergie wordt veroorzaakt door orale opname van voedselcomponenten die kruisreageren met pollen en wordt vaak uitgelokt door allergieën voor groenten en fruit (Perry en Pesek, 2013). Bij de hond is dit niet beschreven.

DIAGNOSE

De diagnosestelling van voedselallergie is niet eenvoudig. Immers, de symptomen lijken sterk op die van andere huid- en gastro-intestinale aandoeningen. Er kunnen secundaire infecties aanwezig zijn en voedselallergie kan gecombineerd voorkomen met andere allergieën. Daarbij komt dat er weinig betrouwbare diagnostische testen beschikbaar zijn bij de hond (Friedeck, 2011). Ook bij de mens treden er problemen op bij de diagnosestelling van voedselallergie. Zo heeft de huidpriktest een lage sensitiviteit en specificiteit (Verstege et al., 2005), en de IgE-metingen kunnen enkel gebruikt worden voor type I-allergieën, waarbij immunoglobulinen E een belangrijke rol spelen (Stiefel en Roberts, 2012).

De beste manier voor diagnosestelling blijkt bij de hond de voedseltest te zijn. Bij de mens is de gouden standaard de dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatietest, waarbij oplossingen worden ingenomen die ofwel een verdacht allergeen ofwel een placebo bevatten (Turnbull et al., 2015). Aan deze laatste test zijn ook enkele nadelen verbonden, zoals het risico op anafylaxie en de daarmee gepaard gaande nood aan medisch personeel en apparatuur tijdens het uitvoeren van de test. Om deze redenen wordt de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest in de praktijk niet vaak uitgevoerd (Ebo en Stevens, 2001).

Aangezien het principe van placebo bij de hond

minder belangrijk is (honden gaan immers een verbetering van hun symptomen niet associëren met het krijgen van een bepaald dieet), wordt het bij deze dieren niet toegepast. De eigenaars van de hond kunnen echter wel deze associatie maken, waardoor onterecht verbetering of achteruitgang van de klinische symptomen vermeld wordt.

Testdieet bij de hond

Eliminatiefase

Het testdieet bij de hond bestaat uit een eliminatie- en provocatiefase (Figuur 1). Er dient absoluut op gelet te worden dat het eliminatiedieet in geen geval een ingrediënt bevat dat in het oorspronkelijke voeder aanwezig was (Vroom, 1994). Bijgevolg is het dieet voor elk dier verschillend (Wills en Harvey, 1994).

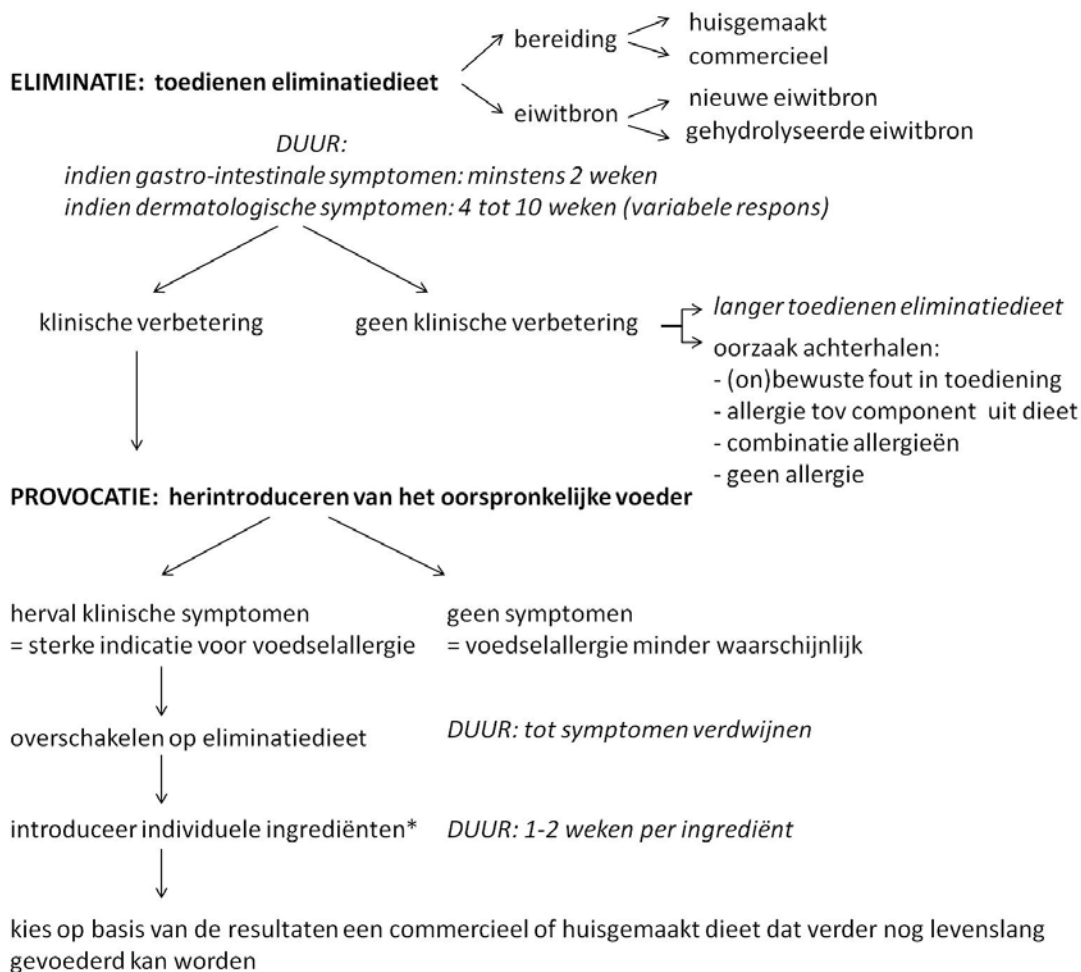
Het eliminatiedieet wordt gedurende een voldoende lange periode toegediend (Gaschen en Merchant, 2011). Sommige bronnen vermelden reeds respons na drie (Harvey, 1993) of vier weken (Paterson, 1995). In andere studies vertoonde het merendeel van de bestudeerde honden pas een reactie na tien weken (Rosser,

1993). Over het algemeen zouden gastro-intestinale symptomen verbeteren binnen twee weken, in tegenstelling tot huidsymptomen, waarbij het tot twaalf weken kan duren vooraleer er respons komt op het nieuwe dieet (Gaschen en Merchant, 2011).

Wanneer het dieet gedurende meer dan zes weken aangehouden wordt, moet er rekening gehouden worden met mogelijke tekorten aan vitamines en mineralen in de voeding. Dat is voornamelijk het geval bij huisgemaakt voeder. Voor groeiende dieren is deze kritieke periode veel korter, afhankelijk van de aanwezige tekorten. Zo veroorzaakt thiaminedeficiëntie reeds na 10-20 dagen anorexie en een slechte groei bij puppies (NRC, 2006).

Gehydrolyseerde eiwitbron

Een recenter type van eliminatiedieet is het gebruik van een gehydrolyseerde eiwitbron in plaats van een volledig nieuwe eiwitbron. Dit dieet kan toegepast worden bij IgE-gemedieerde voedselallergie. Bij het hydrolyseren ontstaan immers kleinere deeltjes en de immunoglobulinen E die zich op de mastcellen bevinden, kunnen op deze sterk verkleinde proteïnen



Figuur 1. De procedure van een testdieet.

* als de hond tijdens het toedienen van een van deze ingrediënten hervalt, dan kan worden gesteld dat hij overgevoelig is voor dit ingrediënt. Het eliminatiedieet moet in dat geval opnieuw toegediend tot de symptomen verdwenen zijn vooraleer verder te gaan met de provocatie van andere ingrediënten (Hill, 1999; Gaschen en Merchant, 2011).

niet binden, waardoor er geen allergische reactie ontstaat (Olivry en Bizikova, 2010). Dit heeft tot gevolg dat ook de klinische symptomen van allergie kunnen worden gereduceerd (Jackson et al., 2003; Ricci et al., 2010).

Wat betreft hydrolysaten moet er een onderscheid gemaakt worden tussen partiële en volledige hydrolysaten. In een studie bij ratten werd gezien dat partiële hydrolysaten met succes orale tolerantie bereikten, wat niet het geval was bij de volledige hydrolysaten (Fritsche et al., 1997).

In de humane geneeskunde wordt er bij koemelkhydrolysaten soms een anafylactische reactie gemeld (Caffarelli et al., 2002). Er werd echter met succes een nieuw type hydrolysaat op basis van weiproteïne gebruikt bij kinderen met een koemelkallergie, waarbij meer dan 90% van de kinderen de hypoallergene formule tolereerde (Giampietro et al., 2001).

Provocatie

Een mogelijke verklaring voor het falen van een eliminatiedieet bij de hond is dat het dier aan meerdere allergieën lijdt. Dit wordt gezien bij 75% van de honden die huidsymptomen vertonen ten gevolge van overgevoeligheid voor voedsel. In dat geval verdwijnen de symptomen tijdens het eliminatiedieet slechts partieel. Daarom is het heel belangrijk om de provocatiefase goed uit te voeren en te oordelen of er achteruitgang van de klinische toestand plaatsvindt of niet (Outerbridge, 2012). Alhoewel de provocatiefase bij de hond een zeer belangrijke stap is tijdens het testdieet, wordt dit in de praktijk vaak niet uitgevoerd.

Andere testen

Voor het diagnosticeren van IgE-gemedieerde allergieën kunnen er verschillende testen worden gebruikt (intradermale huidtest, serologische testen, basofieldegranulatietest, gastroscopische voedselovergevoeligheidstest), maar deze hebben zowel bij de mens als bij de hond een hoge graad van onbetrouwbaarheid en worden daarom zelden gebruikt bij de diagnose van voedselallergie (Jeffers et al., 1991; Ebo en Stevens, 2001).

In de humane geneeskunde blijkt het meten van IgE-concentraties in het bloed nuttig te zijn bij patiënten met voedselallergie, maar dan vooral in de context van opvolging en prognose. Naargelang de daling van de antigeenspecifieke IgE-concentraties, kan er worden ingeschat wanneer de patiënt tolerant geworden is voor het antigeen (Ebo en Stevens, 2001).

BEHANDELING EN MANAGEMENT

Dieet

Voor het management van een hond met voedselallergie kan gekozen worden tussen een huisgemaakt of een commercieel dieet. Meestal wordt gekozen

voor een commercieel voeder maar sommige honden reageren daar minder goed op en ontwikkelen zelfs klinische symptomen van allergie (Fadok, 1994; Hill, 1999). Een mogelijke reden is, zoals eerder vermeld, dat tijdens het productieproces van commerciële diëten hitte wordt gebruikt, waardoor proteïnen van structuur kunnen veranderen. Op die manier kunnen nieuwe antigenen worden gecreëerd of verborgen antigenen tot uiting worden gebracht (Cave, 2012). Bovendien kan het dat de vet- of koolhydratenbron sporen van eiwitten bevat waarop het dier allergisch kan reageren. Een commercieel hypoallergeendieet is doorgaans niet geschikt voor een groeiende hond.

Daarnaast kan er gekozen worden voor een huisgemaakt dieet. Echter, voor een langetermijnbehandeling blijkt dit voeder soms niet te voldoen aan de behoeften van een volwassen hond (Roudebush en Cowell, 1992), tenzij het zorgvuldig wordt samengesteld door een gecertificeerde veterinaire voedingsdeskundige. Hierbij moet opgemerkt worden dat sommige eigenaars het recept niet strikt volgen, waardoor er alsnog tekorten kunnen ontstaan. Tot slot neemt het klaarmaken van een huisgemaakt dieet veel tijd in beslag, waardoor veel eigenaars vaak afhaken (Hill, 1999).

Net als voor de diagnosestelling kan ook voor het management van voedselallergie een dieet worden gegeven gebaseerd op een gehydrolyseerde eiwitbron. In verschillende studies bleek dit effectief te zijn (Marks et al., 2002; Jackson et al., 2003; Loeffler et al., 2006; Puigdemont et al., 2006; Mandigers et al., 2010; Ricci et al., 2010; Cave, 2012). In deze studies kon echter vaak niet achterhaald worden op welk specifiek allergeen de honden allergisch reageerden. Om met stelligheid te kunnen oordelen of het dieet op basis van hydrolysaten al dan niet werkt, moeten de honden vooraf correct geselecteerd worden: honden allergisch voor soja moeten getest worden met sojahydrolysaten en dieren die allergie vertonen voor kip mogen enkel getest worden met kiphydrolysaten. Er zijn slechts weinig studies in de literatuur te vinden waarin met die selectie rekening gehouden wordt (Jackson et al., 2003; Puigdemont et al., 2006; Ricci et al., 2010). Vaker werd het bovenstaande principe niet toegepast (Marks et al., 2002; Loeffler et al., 2006; Mandigers et al., 2010).

Toch blijkt het dieet op basis van hydrolysaten soms te falen (Outerbridge, 2012). Een mogelijke verklaring hiervoor kan zijn dat deze diëten slechts één type gehydrolyseerd eiwit bevatten en dat andere eiwitten in hun complete vorm aanwezig zijn. Een hond die allergisch is voor meerdere eiwitten, zou dan immunologisch gestimuleerd blijven, waardoor de klinische symptomen niet verbeteren. Aangezien er voor de hond geen strenge wetgeving bestaat voor het invoeren van nieuwe voeding, kunnen zich bovenstaande en andere problemen voordoen. Bij de mens daarentegen zijn humane producten sterk onderhevig aan een veiligheidsbeoordeling vooraleer deze op de markt verschijnen. Wat betreft allergeniciteit van

producten is er een extra moeilijkheid. Hoe hypoallergeen het product is, hangt namelijk af van de hoeveelheid allergeen in het voedingsproduct en voornamelijk ook van de individuele reactie van de consument op het voedsel. Hierbij is het van belang om de term 'hypoallergeen voedsel' goed te definiëren. Volgens klinici wordt bijvoorbeeld pas gesproken over hypoallergene kindermelk indien dit getolereerd wordt door minstens 90% van de geteste kinderen met koemelkallergie (Van Putten et al., 2011).

Tenslotte moet als mogelijke oorzaak van het falen van een dieet zeker gedacht worden aan een mogelijk foutieve diagnosestelling of dat het dieet gedurende de behandeling van de voedselallergie niet nauwkeurig werd gevolgd. Het vergt namelijk heel wat inspanning van de eigenaar om een testdieet (inclusief een provocatiefase) op een correcte manier uit te voeren en één kleine vergissing, bijvoorbeeld het eenmalig geven van een tafelrestje, de verkeerde keuze van ingrediënt, kan de volledige procedure tenietdoen. Ook het toedienen van kauwbeentjes of gearomatiseerde medicatie, zoals bepaalde ontwormingstabletten, kan ervoor zorgen dat de therapie faalt. Hierbij is het de taak van de dierenarts om goede richtlijnen te geven en de eigenaar te motiveren om het dieet strikt te volgen.

Medicatie

Corticosteroiden kunnen worden aangewend in de medicamenteuze behandeling van voedselallergie alsook antihistaminica, hoewel hun werkzaamheid tegen voedselallergie sterk betwijfeld wordt (Harvey en Markwell, 2000). Ook kan het nodig zijn om secundaire complicaties van voedselallergie te behandelen of te voorkomen. Dit kan door middel van antimicrobiële therapie of antimycotica (Miller en Scott, 1994).

Recent is er in de Verenigde Staten en verscheidene landen in Europa oclacitinib (Apoquel®, Zoetis Nederland) op de markt dat pruritus aanpakt bij honden met allergische dermatitis en atopie. Het is een janus-kinase-inhibitor die tussenkomt in de signaaltransductie van pro-inflammatoire cytokinen die jeuk veroorzaken. Het product werkt heel specifiek in op de jeuk, waardoor het de corticosteroiden kan vervangen die heel wat zware bijwerkingen met zich meebrengen. Ook oclacitinib heeft enkele nevenwerkingen, zoals braken, diarree, anorexie en lethargie, die echter in 90% van de gevallen spontaan verdwijnen gedurende de verdere therapie (Cosgrove et al., 2013).

Tot slot kan men de hond ook wassen met shampoo en behandelen met lokale producten, bijvoorbeeld pramoxine, die ervoor kunnen zorgen dat de jeuk gedurende korte tijd verlicht wordt (Olivry en Mueller, 2003).

Immunotherapie

Een recente behandelingswijze van voedselallergie in de humane geneeskunde is orale immunotherapie

(OIT) (Nadeau et al., 2012), ook specifieke orale tolerantie-inductie (SOTI) genoemd (Turner en Boyle, 2014). Deze manier van behandelen wordt momenteel reeds succesvol toegepast bij allergieën voor melk en eieren (Alvaro en Muraro, 2015). Hierbij wordt eenmaal per week een bepaalde dosis van het allergeen oraal toegediend en wekelijks wordt de dosis opgedreven (Caminiti et al., 2015). Dit wordt toegepast tot een normale hoeveelheid van het voedsel bereikt wordt. Met deze behandeling wordt een kortetermijndesensitisatie bereikt. In verschillende studies hierover werd een positief effect aangetoond maar er zijn ook enkele nadelen, zoals het veroorzaken van ernstige allergische reacties en het ontbreken van tolerantie op lange termijn (Turner en Boyle, 2014). Bij de hond is orale immunotherapie tot op heden niet bekend als geschikte behandelingswijze. Wel werd er een studie met deze techniek uitgevoerd bij honden met atopische dermatitis. Hierbij werd huisstofmijt via orale weg toegediend. Deze studie resulteerde echter niet in een klinische verbetering van de atopie (Marsella, 2010). Daarentegen is immunotherapie op basis van injecties (artuvetrin®, Artu Biologicals Europe, Nederland) wel bekend in de diergeneeskunde en wordt de behandeling vaak toegepast bij honden met atopische dermatitis (Warren, 2012).

PROGNOSE

Bij de mens wordt een spontaan herstel van voedselallergie gemeld en dit bij enkele specifieke allergenen, zoals melk, eieren, tarwe en soja. Dit staat tegenover voedselallergieën voor noten en schaaldieren die persisterend zouden zijn (Sicherer en Sampson, 2014). Bij de hond werd dit nog niet aangetoond. Daarentegen bestaat bij de hond wel het immunologische venster (periode van zes maanden) waarbinnen de symptomen van voedselallergie recidiveren en weer verdwijnen na het sluiten van dit venster (Rosser en White, 1998).

CONCLUSIE

Op basis van deze literatuurstudie kan besloten worden dat er de laatste jaren veel onderzoek is verricht naar voedselallergie en er efficiënte diëten werden ontwikkeld voor honden die lijden aan deze aandoening. Niettegenstaande ontbreekt nog cruciale informatie, zoals predisponerende factoren en gegevens in verband met erfelijkheid, om de prevalentie van voedselallergie in de toekomst te doen afnemen. Daarnaast is er nood aan betere diagnostische testen die het zowel voor de dierenarts als voor de eigenaar gemakkelijker maken om voedselallergie te diagnosticeren. Meer onderzoek hiernaar is onmisbaar.

REFERENTIES

- Alvaro M., Muraro A. (2015). Oral immunotherapy in food allergy: present and future. *Anales de Pediatría* 82, 213-215.
- Anonymous (1984). American Academy of Allergy and Immunology Committee on Adverse Reactions to Foods. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Adverse reactions to foods. *NIH Public Access Policy*, 84-2442.
- Brown C. M., Armstrong P.J., Globus H. (1995). Nutritional management of food allergy in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 17, 637-658.
- Caffarelli C., Plebani A., Poiesi C., Petroccione T., Spattini A., Cavagni G. (2002). Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 32, 74-79.
- Cahan Y. D., Fritsch R., Wuthrich B. (1998). Food allergy with monovalent sensitivity to poultry meat. *Clinical and Experimental Allergy* 28, 1026-1030.
- Caminiti L., Pajno G., Crisafulli G., Chiera F., Collura M., Panasci G., Ruggeri P., Guglielmo F., Passalacqua G. (2015). Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with postdesensitization follow-up. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 3, 532-539.
- Carlotti D.N., Remy I., Prost C. (1990). Food allergy in dogs and cats: a review and report of 43 cases. *Veterinary Dermatology* 1, 55-62.
- Cave N. (2012). Nutritional management of gastrointestinal diseases. In: Delaney S.J., Fascetti A.J. (editors). *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. First edition, Wiley-Blackwell, Chichester, p.175-219.
- Cerquetella M., Spaterna A., Laus F., Tesei B., Rossi G., Antonelli E., Villanacci V., Bassotti G. (2010). Inflammatory bowel disease in the dog: differences and similarities with humans. *World Journal of Gastroenterology* 16, 1050-1056.
- Chesney C. J. (2002). Food sensitivity in the dog: a quantitative study. *Journal of Small Animal Practice* 43, 203-207.
- Codina R., Oehling A.G., Lockey R.F. (1998). *Neoallergens in heated soybean hull*. *International Archives of Allergy and Immunology* 117, 120-125.
- Cosgrove S.B., Wren J.A., Cleaver D.M., Walsh K.F., Follis S.I., King V.I., Tena J.S., Stegemann M.R. (2013). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 24, 587-597.
- Denis S, Paradis M. (1994). L'allergie alimentaire chez le chien et le chat. Etude rétrospective. *Le Médecin Vétérinaire du Québec* 24, 15-20.
- Duteau G., Rance F., Kanny G. (1996). Cutaneous manifestations of food allergy. Preliminary results of the CICBAA survey (300 cases) with particular reference to atopic dermatitis in paediatrics. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 36, 233-238.
- Ebo D. G., Stevens W. J. (2001). Ige-mediated food allergy - Extensive review of the literature. *Acta Clinica Belgica* 56, 234-247.
- Fadok V. A. (1994). Diagnosing and managing the food-allergic dog. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 16, 1541-1545.
- Friedeck A. (2011). Food allergies. *The New Zealand Veterinary Nurse* 17, 13-18.
- Fritsche R., Pahud J. J., Pecquet S., Pfeifer A. (1997). Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 100, 266-273.
- Gaschen F. P., Merchant S.R. (2011). Adverse food reactions in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* 41, 361-379.
- Giampietro P.G., Kjellman N., Oldeus G., Wouter-Weseling W., Brusinco L. (2001). Hypoallergenicity of an extensively hydrolysed whey formula. *Pediatric Allergy and Immunology* 12, 83-86.
- Guaguère E, Prélaud P. (1998). Les intolérances alimentaires. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 33, 389-407.
- Gupta R. S., Springston E. E., Warriar M., Smith B., Kumar R., Wang X., Holl J., Pongracic J. (2011). The prevalence of childhood food allergy in the united states. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127, 33.
- Harvey R. C., Markwell P. J. (2000). Management of atopy in dogs. *Waltham Focus* 10, 10-15.
- Harvey R. G. (1993). Food allergy and dietary intolerance in dogs - a report of 25 cases. *Journal of Small Animal Practice* 34, 175-179.
- Hill P. (1999). Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats - some practical considerations. *In Practice* 21, 287-294.
- Husband F.A., Aldick T., Van der Plancken I., Grauwet T., Hendrickx M., Skypala I., Mackie A.R. (2011). High-pressure treatment reduces the immunoreactivity of the major allergens in apple and celeriac. *Molecular Nutrition and Food Research* 55, 1087-1095.
- Jackson H. A., Jackson M. W., Coblentz L., Hammerberg B. (2003). Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Veterinary Dermatology* 14, 181-187.
- Jeffers J. G., Meyer E.K., Sosis E.J. (1996). Responses of dogs with food allergies to single ingredient dietary provocation. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 608-611.
- Jeffers J. G., Shanley K.J., Meyer E.K. (1991). Diagnostic testing of dogs for food hypersensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198, 245-250.
- Liu A. H., Jaramillo R., Sicherer S. H., Wood R. A., Bock S. A., Burks A. W., Massing M., Cohn R. D., Zeldin D. C. (2010). National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126, 798-186.
- Loeffler A., Soares-Magalhaes R., Bond R., Lloyd D. H. (2006). A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolysate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs. *Veterinary Dermatology* 17, 273-279.
- Mandigers P. J. J., Biourge V., van den Ingh T. S. G. A. M., Ankringa N., German A. J. (2010). A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1350-1357.

- Marks S.L., Laflamme D.P., McCandlish A.P. (2002). Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein for dogs with inflammatory bowel disease. *Veterinary Therapeutics* 3, 109-118.
- Marsella R. (2010). Tolerability and clinical efficacy of oral immunotherapy with house dust mites in a model of canine atopic dermatitis: a pilot study. *Veterinary Dermatology* 21, 566-571.
- Martin A., Sierra M. P., Gonzalez J. L., Arevalo M.A. (2004). Identification of allergens responsible for canine cutaneous adverse food reactions to lamb, beef and cow's milk. *Veterinary Dermatology* 15, 349-356.
- Miller W. H., Scott D. W. (1994). Medical-management of chronic pruritus. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 16, 449-462.
- Muller G.H., Kirk R.W., Scott D.W. (1989). Food hypersensitivity. *Small Animal Dermatology* 4, 470-474.
- Nadeau K. C., Kohli A., Iyengar S., DeKruyff R. H., Umetsu D. T. (2012). Oral immunotherapy and anti-ige antibody-adjunctive treatment for food allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 32, 111-133.
- National Research Council (NRC) (2006). Nutrient requirements of dogs and cats. National Academies Press, Washington DC.
- Olivry T., Bizikova P. (2010). A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology* 21, 31-40.
- Olivry T., Mueller R.S. (2003). Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 14, 121-146.
- Outerbridge C.A. (2012). Nutritional management of skin diseases. In: Delaney S.J., Fascetti A.J. (editors). *Applied Veterinary Clinical Nutrition*. First edition, Wiley-Blackwell, Chichester, p. 166-174.
- Paterson S. (1995). Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *Journal of Small Animal Practice* 36, 529-534.
- Perry T. T., Pesek R. D. (2013) Clinical manifestations of food allergy. *Pediatric Annals* 42, 96-101.
- Puigdemont A., Brazis P., Serra M., Fondati A. (2006). Immunologic responses against hydrolyzed soy protein in dogs with experimentally induced soy hypersensitivity. *American Journal of Veterinary Research* 67, 484-488.
- Ricci R., Hammerberg B., Paps J., Contiero B., Jackson H. (2010). A comparison of the clinical manifestations of feeding whole and hydrolysed chicken to dogs with hypersensitivity to the native protein. *Veterinary Dermatology* 21, 358-366.
- Rosser, E. J. (1993). Diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203, 259-262.
- Rosser E.J., White S.D.. (1998). Workshop report: Diet and the skin in companion animals. *Advances in Veterinary Dermatology* 3, 401-405.
- Roudebush P., Cowell C.S. (1992). Results of a hypoallergenic diet survey of veterinarians in north america with a nutritional evaluation of homemade diet prescriptions. *Veterinary Dermatology* 3, 23-28.
- Sharief S., Jariwala S., Kumar J., Muntner P., Melamed M. L. (2011). Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127, 1195-1202.
- Sicherer S. H., Sampson H. A. (2014). Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133, 291-307.
- Stiefel G., Roberts G. (2012). How to use serum-specific IgE measurements in diagnosing and monitoring food allergy. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice Edition* 97, 29-33.
- Turnbull J. L., Adams H. N., Gorard D. A. (2015). Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41, 3-25.
- Turner P.J., Boyle R.J. (2014). Food allergy in children: what is new? *Current Opinion In Clinical Nutrition and Metabolic Care* 17, 285-293.
- Van Putten M.C., Kleter, G.A., Gilissen, L.J.W.J., Gremmen, B., Wichers, H.J., Frewer, L.J. (2011). Novel foods and allergy regulations and risk-benefit assessment. *Food control* 22, 143-157.
- Verstege A., Mehl A., Rolinck-Werninghaus C., Staden U., Nocon M., Beyer K., Niggemann B. (2005). The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clinical and Experimental Allergy* 35, 1220-1226.
- Visness C. M., London S. J., Daniels J. L., Kaufman J. S., Yeatts K. B., Siega-Riz A. M., Liu A. H., Calatroni A., Zeldin D. C. (2009). Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, 1163-1169.
- Vroom, M. W. (1994). Food allergy in the dog and the cat. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 119, 599-601.
- Walker D., Knuchel-Takano A., McCutchan A., Chang Y. M., Downes C., Miller S., Stevens K., Verheyen K., Phillips A. D., Miah S., Turmaine M., Hibbert A., Steiner J. M., Suchodolski J. S., Mohan K., Eastwood J., Allenspach K., Smith K., Garden O. A. (2013). A comprehensive pathological survey of duodenal biopsies from dogs with diet-responsive chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 862-874.
- Walton G. S. (1967). Skin responses in dog and cat to ingested allergens - observations on 100 confirmed cases. *Veterinary Record* 81, 709-713.
- Warren S. (2012). The role of allergen-specific immunotherapy in the treatment of canine atopic dermatitis: Part 1. *Companion Animal* 17, 30-35.
- Washabau R.J., Day M.J., Willard M.D., Hall E.J., Jergens A.E., Mansell J., Minami T., Bilzer T.W. (2010). Endoscopic, biopsy and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 10-26.
- White S. D. (1986). Food hypersensitivity in 30 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 188, 695-698.
- White S. D. (1998). Food allergy in dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 20, 261-268.
- Wills J., Harvey R. (1994). Diagnosis and management of food allergy and intolerance in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal* 71, 322-326.
- Zukiewicz-Sobczak W., Wroblewska P., Adamczuk P., Kopczynski P. (2013). Causes, symptoms and prevention of food allergy. *Postępy dermatologii i alergologii* 30, 113-116.

Health risks associated with the use of automatic milk feeders in calves

Gezondheidsrisico's geassocieerd met het gebruik van een drinkautomaat bij kalveren

¹K. Janssens, ¹P. Deprez, ¹B. Valgaeren, ¹L. Van Driessche, ¹L. Gille, ²F. Boyen, ¹B. Pardon

¹Department of Internal Medicine and Clinical Biology of Large Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

²Department of Pathology, Bacteriology and Poultry diseases, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Karlijn.Janssens@UGent.be

ABSTRACT

The objective of the present article was to summarize available evidence of the economic benefits and health risks associated with the use of automatic milk feeders (AMFs) in calves. Although AMFs are increasingly used in cattle production, clear evidence of their economic benefits (increased average daily gain, gradual weaning and reduced labor time) for the typical Belgian farm size and management is not available. Especially in smaller farms, where labor time is not a limiting factor, a careful economic consideration should be made. Regarding the association of AMFs with calf disease, studies have only been performed for bovine respiratory disease and confirmed an increased risk. However, since the use of AMFs is strongly related with several other risk factors (group housing at young age, large groups, age difference in a group, continuous system versus all-in/all-out), it is difficult to unequivocally identify the risk associated with AMFs alone. A group size of less than ten calves on a single drinking point, an all-in/all-out grouping system and a minimum age at introduction to the automat of three weeks are recommended for farms with AMFs. To the authors' knowledge, no scientific evidence supporting the presumed association of diarrhea and tongue ulcers with AMFs is available to date.

SAMENVATTING

Drinkautomaten voor kalveren worden steeds frequenter gebruikt in Vlaanderen, met als hoofddoel arbeidsbesparing. In dit overzichtsartikel wordt een samenvatting gegeven van de huidige kennis omtrent de technische aspecten van de drinkautomaat, de economische voordelen en de gezondheidsrisico's voor kalveren gehuisvest bij deze automaten. Er is geen overtuigend bewijs dat het gebruik van drinkautomaten in kleinere bedrijven economisch rendabel is. Hoewel er weinig wetenschappelijke literatuur beschikbaar is over de gezondheidsrisico's die geassocieerd zijn met drinkautomaten, zijn er duidelijke aanwijzingen dat grote groepen kalveren gehuisvest bij een drinkautomaat een hoger risico op pneumonie ("bovine respiratory disease" (BRD)) hebben. Of de automaat zelf een risicofactor is voor BRD of dat het eerder komt door de blootstelling van de kalveren aan reeds bekende BRD-risicofactoren (i.e. grote groepen, op jonge leeftijd in groep gehuisvest worden, het niet toepassen van het all-in/all-out-systeem, in het geval een drinkautomaatsysteem toegepast wordt), is echter onduidelijk. Naast BRD wordt er in de praktijk melding gemaakt van diarree en tongulcera, maar er is geen bewijs beschikbaar over de link met het gebruik van drinkautomaten. Om problemen op bedrijven met een drinkautomaat te beperken, zijn een groepsgrootte van maximum tien kalveren per drinkstation, het toepassen van een all-in/all-out-systeem per groep en een minimumleeftijd van drie weken alvorens de kalveren bij de automaat te huisvesten de belangrijkste aandachtspunten.

INTRODUCTION

In the last decade, a marked increase in herd size has been seen in different cattle production systems in several European countries (Hemme, 2007; Hemme 2008). A larger herd size increases the farmers' work load and decreases the available time for crucial tasks regarding the farm's productivity, such as heat and disease detection (Washburn et al., 2002). To deal with this issue, farmers increasingly rely on automation. For feeding young calves, automated milk feeders (AMFs) are increasingly being used. AMFs allow calves to drink at their own needs, which is beneficial from a digestive and animal welfare point of view (Day et al., 1987). Because feeding is done automatically, the producers of AMFs claim a marked reduction in labor time for the farmers. However, the use of AMFs on a farm provokes several changes in calf management. For optimal use of the available AMFs, farmers tend to maximize group size and shorten the individual housing period. In recent years, an apparently increased risk for bovine respiratory disease (BRD), diarrhea and tongue ulcers in calves housed on AMFs has been reported in Belgium (Sustronck et al., 2014).

Therefore, the objective of the present paper is to summarize available evidence of the economic benefits and health risks associated with the use of AMFs in calves.

AUTOMATED FEEDING SYSTEMS FOR CALVES

Traditionally, the most common, non-automated feeding systems for calves are either suckling with the dam or bucket feeding. Several forms of automation have found their way to calf feeding systems.

A first method of automation is the use of milk mixers. These devices consist of a recipient with a

mixer and frequently a heater, which allow the farmer to consistently prepare larger quantities of milk replacer and to maintain the desired drinking temperature. These milk mixers are usually mobile, and several models are equipped with programs that record different data. This system allows the farmer to feed larger groups of animals in a shorter time span. In the veal industry, the milk mixer is stationary, and the milk reaches the different pens through a tube system (Pardon et al., 2013). However, this extended system is too expensive to be used on Flemish dairy and beef farms with an average of sixty newborn calves a year (Platteau et al., 2014).

A second form of automation is the provision of stationary drinking systems known as AMFs. In almost all of these drinking systems, both cow's milk and milk powder can be offered. The core of the milk feeder is the same for the different types of AMFs and consists of four parts: a unit where milk is prepared (Figure 1A), one or more drinking points, transponders for calf-recognition (Figure 1C) and a processor, which controls the system settings (Van Gansbeke, 2007). Several drinking points may be connected to a single unit of milk preparation. In systems, in which cooled cow's milk can be delivered, the milk is stored in a reservoir and heated on demand when the calves start to suckle. When milk replacer (MR) is used, it is freshly prepared on demand by mixing milk powder with water. All systems may maintain the desired drinking temperature at the drinking point, but regular punctual checks are required to assure compliance with the pre-sets of the AMF. There are also systems mainly using cow's milk, in which an amount of MR can be mixed according to the programmed feeding scheme. Calves are either allowed to drink ad libitum or follow a restricted feeding scheme. In the second case, calves wear a transponder (Figure 1C), and the milk is provided in small portions at every drinking attempt until the maximum programmed daily amount is consumed.



Figure 1. Automated milk feeder. A. Unit where the milk is prepared. B. Calf drinking from the nipple in a drinking point. C. Calf with transponder for recognition by the automat.



Figure 2. Different types of drinking points. A. Open system with free access and multiple nipples. B. Single drinking point with open access. C. Protected drinking point.

The AMF drinking points are either freely accessible (Figures 2A and 2B) or are protected (Figure 2C). A disadvantage of free access is that dominant animals may expel other animals, thus limiting feed uptake of the latter category. Protected systems consist of gates, which allow the calf to drink undisturbed. A drinking point can either be equipped with a nipple (Figure 1B) or a drinking cup (Van Gansbeke, 2007).

ECONOMIC BENEFITS

Three factors play an important role in the economic results or benefits of the automat. For the farmer, time reduction is often the most important factor. In addition to time benefit, increased average daily weight gain (ADG) and gradual weaning are to be expected. Finally, AMFs lead to improved animal welfare by allowing the calf to follow a more natural drinking scheme.

Automated milk feeders reduce labor time for milk feeding by 50% compared to a conventional system when milk preparation, milk feeding time and time needed for cleaning are taken into account (Van Gansbeke, 2007). Kung et al. (1997) showed that in an individual housing system with buckets, farmers needed 10 min/calf/day for feeding compared with 1 min/calf/day when calves were housed in groups nearby the AMF. In this study, thirty calves were split in two groups of 15 calves to avoid group size having impact. Besides reduced labor, there was also a redistribution of labor time. When working with AMFs, health checks of the calves can be freely planned in the daily working scheme instead of during busy feeding times (Van Gansbeke, 2007). In general, when time is not the limiting factor, investing in an AMF is not economically favorable (Van Gansbeke, 2007). The cost of an AMF can be regained in three years' time on a farm with two hundred cows, with a clearance rate of 35% and a calf mortality of 10% (Kung et al., 1997).

This beneficial effect is mainly based on a reduction in labor time. Economic benefits thus clearly depend on farm size.

AMFs allow calves to consume more milk and make it possible to program the weaning process. In addition, the milk composition is more constant compared to manual preparation, avoiding digestive upsets. Theoretically, these factors could result in an increased ADG of animals fed on an AMF. However, only one peer-reviewed study is available in the literature and no difference in ADG could be demonstrated between group-housed calves fed by AMF and individually housed calves fed by bucket twice daily (Kung et al., 1997). Abrupt weaning of calves leads to a reduced average daily gain (Sweeney et al., 2010). Therefore, gradual weaning over a longer period is indicated. It can be recommended to wean over a period of ten days' time (Sweeney et al., 2010). This gradual weaning improves starter intake, which is crucial. However, it is still important to check the amount of intake before weaning (Sweeney et al., 2010; Eckert et al., 2015). AMFs may offer these detailed and prolonged weaning schemes. Unfortunately, no studies could be found in the literature, in which automated weaning versus traditional weaning schemes are compared.

Finally, animal welfare may contribute to economic benefits. Animal welfare has become increasingly important in the public opinion, and AMFs may contribute to higher welfare levels. AMF systems offer several portions of milk to calves over the day, which matches their natural behavior better than being fed two times a day. Management failures that may easily occur in traditional milk feeding, such as large portions, irregular feeding times, differences in doses and temperature, may be prevented if farmers use AMFs and perform regular checks of the AMFs (Van Gansbeke, 2007). However, beside these positive welfare aspects, there are some negative aspects. In groups of 24 animals, there is more competition between the

calves to access the feeder and they have to wait longer before they can drink than calves, which are housed in groups of 12 animals (Jensen, 2004). In order to limit the waiting time and competition in large groups, it may be helpful to feed the calves larger amounts of milk per access to the feeder (Jensen, 2004).

ASSOCIATION BETWEEN AUTOMATED MILK FEEDERS AND DISEASES

Calf health issues on farms with AMFs have been increasingly reported. Observed diseases are bovine respiratory disease (BRD), diarrhea and tongue ulcers (Hepola, 2003; Sustronck et al., 2014). Below, an overview of the available literature on the relationship between AMFs and these diseases is provided.

Bovine respiratory disease

Bovine respiratory disease is a multifactorial disease with a very important economic impact due to mortality, weight loss, carcass quality loss and increased antimicrobial use (Griffin et al., 2010; Pardon et al., 2013). Bovine respiratory disease is caused by viral and bacterial pathogens and several risk factors are known to mitigate the pathogenesis.

An increased risk of BRD has been evidenced in calves housed in pens with AMFs (Maatje et al., 1993; Lundborg et al., 2005; Svensson and Liberg, 2006). However, to date, the exact mechanism is not clear yet. The risk of BRD increases with increasing herd size (Norström et al., 2000; Gulliksen et al., 2009b), and since AMFs are more frequently applied in large farms than in small farms, the link between AMF and BRD might be biased by herd size. Furthermore, calves, which are fed with AMFs, are frequently housed in larger groups, and increasing group size is a well-known risk factor for BRD (Losinger and Heinrichs, 1996; Svensson et al., 2003; Svensson and Liberg, 2006). Svensson and Liberg (2006) showed that calves on AMFs have a reduced BRD risk when housed in small groups (six to nine calves), compared to large groups (twelve to eighteen calves). They have also reported that calves younger than nine days are 47 % more susceptible to BRD, than calves aged 19 days and more at the time of being fed by AMFs (Svensson and Liberg, 2006). In order to optimally use the AMF, farmers increase the group size per automat, switch from an all-in/all-out grouping system to a continuous system and put the animals at very young age on AMFs. By doing so, the animals are exposed to risk factors for BRD and diarrhea (Gulliksen et al. 2009a, 2009b). The use of a continuous grouping system creates larger age differences and is a known risk factor for BRD (Maddox-Hyttel et al., 2006; Gulliksen et al., 2009b). In contrast, the all-in/all-out grouping system has been shown to reduce the BRD risk (Brscic et al., 2012; Woolums et al., 2013). A recent study on a limited number of farms in Flanders showed that the

number of calves held in a group on a single drinking point varied between fifteen and thirty (Janssens, 2015). None of these farms used a continuous system and the animals were housed in pens with an automat, starting at a mean age of ten days (Janssens, 2015). In that study, age differences between the calves housed on a single drinking point, ranged between 15 and 32 days. Next to exposure to those risk factors, a single drinking nipple for all animals may facilitate pathogen transmission between animals. However, this possible transmission has not been investigated yet. Although several disinfection systems have been applied in practice, to date, no evidence of their efficacy is available yet. In a limited study, differences in the prevalence at nose and lung levels of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis* could not be demonstrated in herds with and without AMFs (Janssens, 2015).

It is clear that further research on the exact risk of the automat itself and the role of the shared drinking nipple in pathogen transmission is urgently required in order to create an optimal situation for the use of AMFs in farms, thus limiting respiratory health issues.

Diarrhea

Diarrhea is a common problem in neonatal calves and often occurs in calves housed in pens with an AMF. The disease is multifactorial and the most common pathogens are bovine rotavirus, bovine coronavirus, enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Cryptosporidium parvum* (Torsein et al., 2011). Several risk factors for neonatal diarrhea have been identified, but up till now, no direct association between housing calves with an AMF and neonatal diarrhea has been reported. However, in management systems, in which AMFs are used, the calves are exposed to risk factors for diarrhea. Herd size (Klein-Jöbstl et al., 2014; Frank and Kaneene, 1993; Gulliksen et al., 2009a), group housing at young age (Barrington et al., 2002; Svensson and Liberg, 2006; Svensson et al., 2006; Gulliksen et al., 2009a) and substantial age differences between calves housed together in one group (Barrington et al., 2002; Svensson et al., 2006) increase the risk of neonatal diarrhea. Diarrhea pathogens are transmitted through the orofecal route, and the drinking point possibly forms a single area of contamination both by the nipple as by the unhygienic conditions, which are created in this frequently used pen area.

On the other hand, AMFs may as well limit the risk of nutritional diarrhea in young calves, since they assure a constant and correct preparation of MR. Moreover, in systems with transponders, excessive milk uptake may be avoided.

Tongue ulcerations

Tongue ulcerations are generally traumatic lesions of variable size induced by the incisors and are usually

situated on the ventral side. These tongue ulcers are commonly associated with *Fusobacterium necrophorum*, which also causes necrotic stomatitis (McIntosh, 1938). In the literature, no studies have been found, in which the prevalence of tongue ulcers in suckler calves, calves with traditional bucket feeding and in calves fed by an AMF are compared. However, in a study by Sustronck et al. (2014), tongue ulcerations have been suggested to occur more frequently in calves fed with AMFs, in Flanders (Sustronck et al. 2014). Possibly, the Belgian blue breed, which is frequently born with macroglossia due to its hypermuscularity, is more prone to develop traumatic ulcerations when drinking from nipples. In the literature, tongue ulcers in calves are underdocumented, and besides age (most frequently between two weeks and three months of age), no risk factors have been identified (Holliman, 2005). McIntosh (1938) showed that pathogens related to tongue ulcers may be indirectly transmitted between animals via materials. It might hence be possible that these pathogens are efficiently transmitted by allowing animals to suckle on the same nipple. Up till now, no studies have provided enough evidence to support an association between the use of AMFs and the development of tongue ulcerations.

CONCLUSIONS

Although AMFs are increasingly used, clear evidence of their economic benefits (increased ADG, better weaning management and reduced labor time) for the typical Belgian farm size and management is not available. Especially in smaller farms, where labor time is not a limiting factor, a careful economic consideration should be made. Taking into account the possible association of AMFs with calf disease, studies have only been performed for BRD and confirmed an increased risk. However, since the use of AMFs in farms is strongly related with several other risk factors, i.e. large groups, all-in/all-out, large age differences within the same group, group housing at young age, it is difficult to clearly identify the risk associated with the AMF alone. A group size of less than ten calves housed in a pen with a single drinking point, an all-in/all-out grouping system and a minimum age at introduction to the automat of three weeks may be recommended. To the authors' knowledge, no scientific evidence supporting the presumed association of diarrhea and tongue ulcers with AMFs is available so far.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are very grateful to Mamilac® for providing technical and practical information about automated milk feeders.

LITERATURE

- Barrington, G.M., Gay, J.M., Evermann, J.F. (2002). Biosecurity for neonatal gastrointestinal diseases. *The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 18, 7-34.
- Brscic, M., Leruste, H., Heutinck, L., Bokkers, E., Wolthuis-Fillerup, M., Stockhofe, N., Gottardo, F., Lensink, B., Cozzi, G., Van Reenen, C. (2012). Prevalence of respiratory disorders in veal calves and potential risk factors. *Journal of Dairy Science* 95, 2753-2764.
- Day, M. L. K., Imakawa, A. C., Clutter, P. L., Wolfe, D. D. Zalesky, M. K. Nielsen, J. E. Kinder (1987). Suckling behavior of calves with dams varying in milk production. *Journal of Animal Science* 65, 1207-1212.
- Dennis, M.J. (1986). The effects of temperature and humidity on some animal diseases – a review. *British Veterinary Journal* 142, 472-485.
- Eckert, E., Brown, H. E., Leslie, K. E., DeVries, T. J., Steele, M. A. (2015). Weaning age affects growth, feed intake, gastrointestinal development, and behavior in Holstein calves fed an elevated plane of nutrition during the preweaning stage. *Journal of Dairy Science* 98, 6315-6326.
- Frank, N., Kaneene, J. (1993). Management risk factors associated with calf diarrhea in michigan dairy herds. *Journal of Dairy Science* 76 (5), 1313-1323.
- Gulliksen, S.M., Jor, E., Lie, K.I., Hammes, I.S., Loken, T., Akerstedt, J., Osteras, O. (2009a). Enteropathogens and risk factors for diarrhea in Norwegian dairy calves. *Journal of Dairy Science* 92, 5057-5066.
- Gulliksen, S.M., Jor, E., Lie, K.I., Loken, T., Akerstedt, J., Osteras, O. (2009b). Respiratory infections in Norwegian dairy calves. *Journal of Dairy Science* 92, 5139-5146.
- Gulliksen, S.M., Lie, K.I., Løken, T., Østerås, O. (2009c). Calf mortality in Norwegian dairy herds. *Journal of Dairy Science* 92 (6), 2782-2795.
- Griffin, D., Chengappa, M., Kuszak, J., McVey, S. (2010). Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 26, 381-394.
- Hemme, T. (2007). *IFCN Dairy Report 2007*. International farm comparison network. IFCN Dairy Research Center, Kiel, Germany.
- Hemme, T. (2008). *IFCN Dairy Report 2008*. International farm comparison network. IFCN Dairy Research Center, Kiel, Germany.
- Hepola, H. (2003). Milk feeding systems for dairy calves in groups: effects on feed intake, growth and health. *Applied Animal Behaviour Science* 80, 233-243.
- Holliman, A. (2005). Differential diagnosis of diseases causing oral lesions in cattle. *In Practice* 27, 2-13.
- Janssens, K. (2015). *Gezondheidsrisico's bij Kalveren aan een Drinkautomaat: Voorkomen van Pasteurellaceae en Mycoplasmata*. Master thesis, Ghent University.
- Jensen, M. (2004). Computer-controlled milk feeding of dairy calves: The effects of number of calves per feeder and number of milk portions on the use of feeder and social behavior. *Journal of Dairy Science* 87 (10), 3428-3438.
- Klein-Jöbstl, D., Iwersen, M., Drillich, M. (2014). Farm characteristics and calf management practices on dairy farms with and without diarrhea: a case-control study to investigate risk factors for calf diarrhea. *Journal of Dairy Science* 97 (8), 5110-5119.

- Kung, K., Demarco, S., Siebenson, L.N., Joyner, E., Haenlein, G.F.W., Morris, R.M. (1997). An evaluation of two management systems for rearing calves fed milk replacer. *Journal of Dairy Science* 80 (10), 2529-2533.
- Lago, A., McGuirk, S.M., Bennett, T.B., Cook, N.B., Nordlund, K.V. (2006). Calf respiratory disease and pen microenvironments in naturally ventilated calf barns in winter. *Journal of Dairy Science* 89, 4014-4025.
- Losinger, W.C., Heinrichs, A.J. (1996). Management variables associated with high mortality rates attributable to respiratory tract problems in female calves prior to weaning. *Journal of American Veterinary Medical Association* 209, 1756-1759.
- Lundborg, G.K., Svensson, C., Oltenacu, P.A. (2005). Herd-level risk factors for infectious diseases in Swedish dairy calves aged 0-90 days. *Preventive Veterinary Medicine* 68 (2-4), 123-143.
- Maatje, K., Verhoeff, J., Kremer, W.D., Cruijsen, A.L., Van den Ingh, T.S. (1993). Automated feeding of milk replacer and health control of group-housed veal calves. *The Veterinary Record* 133, 266-270.
- Maddox-Hyttel, C., Langkjaer, R.B., Enemark, H.L., Vigre, H. (2006). Cryptosporidium and Giardia in different age groups of Danish cattle and pigs – occurrence and management associated risk factors. *Veterinary Parasitology* 141, 48-59.
- Marcé, C., Guatteo, R., Bareille, N., Fourichon, C. (2010). Dairy calf housing systems across Europe and risk for calf infectious diseases. *Animal* 4 (9), 1588-1596.
- McIntosh, R. A. (1938). Necrotic stomatitis of calves. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 2 (6), 175-176.
- Norström, M., Skjerve, E., Jarp, J. (2000). Risk factors for epidemic respiratory disease in Norwegian cattle herds. *Preventive Veterinary Medicine* 44, 87-96.
- Pardon, B., Hostens, M., Duchateau, L., Dewulf, J., De Bleecker, K., Deprez, P. (2013). Impact of respiratory disease, diarrhea, otitis and arthritis on mortality and carcass traits in white veal calves. *BCM Veterinary Research* 9, 79.
- Platteau J., Van Gijseghe D., Van Bogaert T. (2014). Landbouwrapport 2014, Departement Landbouw en Visserij, Brussel.
- Sustronck, B., Hoflack, G., Lebrun, M. (2014). Kalverdrinkautomaten: een oplossing of een probleem? *Dierenartsenwereld* 143, 26-28.
- Svensson, C., Lundborg, K., Emanuelson, U., Olsson, S.-O. (2003). Morbidity in Swedish dairy calves from birth to 90 days of age and individual calf-level risk factors for infectious diseases. *Preventive Veterinary Medicine* 58 (3-4), 179-197.
- Svensson, C., Liberg, P. (2006). The effect of group size on health and growth rate of Swedish dairy calves housed in pens with automatic milk-feeders. *Preventive Veterinary Medicine* 73 (1), 43-53.
- Svensson, C., Hultgren, J., Oltenacu, P.A. (2006). Morbidity in 3-7-month-old dairy calves in south-western Sweden, and risk factors for diarrhoea and respiratory disease. *Preventive Veterinary Medicine* 74 (2-3), 162-179.
- Svensson C., Jensen, M. (2007). Short communication: Identification of diseased calves y use of data from automatic milk feeders. *Journal of Dairy Science* 90 (2), 994-997.
- Sweeney, B.C., Rushen J., Weary, D.M., de Passillé, A.M. (2010). Duration of weaning, starter intake, and weight gain of dairy calves fed large amounts of milk. *Journal of Dairy Science* 93 (1), 148-152.
- Torsein, M., Lindberg, A., Sandgren, C., Waller, K., Törnquist, M., Svensson, C. (2011). Risk factors for calf mortality in large Swedish dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine* 99 (2-4), 136-147.
- Van Gansbeke, S. (2007). Voeding van kalveren: de boerin of de automaat? Vlaamse Overheid, Departement Landbouw en Visserij. Afdeling Duurzame Landbouwwontwikkeling. Digital reference: http://www2.vlaanderen.be/landbouw/downloads/dier/artikels/kalveren_voeding.pdf (accessed on September 17 2014).
- Washburn, S.P., Silvia, W.J., Brown, C.H., McDaniel, B.T., McAllister, A.J. (2001). Trends in reproductive performance in southeastern Holstein and Jersey DHI herds. *Journal of Dairy Science* 85, 244-251.
- Woolums, A.R., Berghaus, R.D., Smith, D.R., White, B.J., Engelken, T.J., Irsik, M.B., Matlick, D.K., Jones, A.L., Ellis, R.W., Smith, I.J., Mason, G.L., Waggoner, E.R. (2013). Producer survey of herd-level risk factors for nursing beef calf respiratory disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 243 (4), 538-547.

aandacht

In de bijna 40 jaar dat Esaote Benelux medische en veterinaire echografie- en MRI-systemen ontwikkelt, is ons één ding duidelijk geworden. Onze klanten blijven vooral terugkomen vanwege het belangrijkste aspect van onze dienstverlening: onze onverdeelde aandacht.

We werken met een toegewijd team van jonge professionals en zeer ervaren applicatiespecialisten die nauw betrokken zijn bij de veterinaire praktijk. Ons gaat het om de inhoud: om uw klinische vragen en bedrijfsvoering. We denken met u mee en komen altijd met een passende oplossing. Vernieuwend. Niet-standaard. Net zoals onze producten.

www.esaote.com

T +32 (0)2 721 44 76 - benelux@esaote.be

esaote
veterinary

Radiographic and ultrasonographic evaluation of the esophagus in the horse

Radiografisch en echografisch onderzoek van de slokdarm bij het paard

¹K. Palmers, ²E. Van der Vekens, ³E. Paulussen, ⁴MT. Picavet,
³B. Pardon, ³G. van Loon

¹Equine Hospital De Morette, Edingsesteenweg 237, B-1730 Asse, Belgium

²Department of Veterinary Medical Imaging and Small Animal Orthopedics, Ghent University, Faculty of Veterinary Medicine, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

³Department of Large Animal Internal Medicine,

Ghent University, Faculty of Veterinary Medicine, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

⁴DBP Veterinary Services, Spelonckvaart 44, B-9180 Moerbeke-Waas, Belgium

katrien.palmers@gmail.com

A BSTRACT

The purpose of this study was to describe the radiographic and ultrasonographic appearance of the esophagus of ten healthy horses. Contrast radiography showed variations in the long-axis shape of the esophagus at the thoracic inlet. Administration of a large volume contrast medium by intubation showed stasis of contrast material for several minutes in two of the ten horses. The wall thickness of the non-distended esophagus on ultrasound was 2.6 ± 0.3 mm with significant differences depending on the location. Distention of the esophagus by intubation or by a bolus of water or concentrate resulted in a decrease in wall thickness and it facilitated measuring with less variation. Stasis at the thoracic inlet was seen in five of the ten horses, when a water bolus was administered. Ultrasonographic evaluation of 100g spontaneously swallowed commercial concentrate was better than fluid (water bolus or 2.5mL/kg contrast medium) administration via intubation to assess esophageal motility at the thoracic inlet. Stasis seen at the thoracic inlet after bolus administration by intubation should not be regarded as an abnormal finding, and swallowing, with the subsequent peristaltic wave, has a positive influence on the bolus passage time.

SAMENVATTING

In deze studie worden de radiografische en echografische bevindingen van de slokdarm bij tien gezonde paarden beschreven. Bij contrastradiografie varieerde de vorm van de slokdarm over de lengte van ter hoogte van de borstingang tussen de paarden. Twee van de tien paarden vertoonden stase van contrast ter hoogte van de borstingang gedurende meerdere minuten na de toediening van een groot volume contrast met een slokdarmsonde. Op echografie was de wanddikte van de niet-uitgezette slokdarm 2.6 ± 0.3 mm met significante verschillen naar gelang de metingsplaats. Het dilateren van de slokdarm met een sonde, een bolus water of krachtvoer, resulteerde in een dunnere wanddikte en vergemakkelijkte de meting met minder variatie. Na het opgieten van een bolus water was er stase te zien ter hoogte van de borstingang bij vijf van de tien paarden. Het echografisch beoordelen van de slokdarmmotiliteit ter hoogte van de borstingang leek het betrouwbaarst door de passage van een krachtvoerbolus te evalueren. Stase ter hoogte van de borstingang veroorzaakt door het opgieten van een bolus vloeistof is niet abnormaal en de peristaltische golf volgend op een slikbeweging heeft een positieve invloed op de transitijd van een bolus.

INTRODUCTION

Esophageal obstruction in horses is generally caused by impaction of food material, due to too rapid ingestion and poor mastication of food material or due to ingestion of inappropriate material such as un-

soaked beet pulp (Hillyer, 1995; Feige et al., 2000). These impactions most commonly occur in the skeletal muscle portion at the postpharyngeal area or at the thoracic inlet (Hillyer, 1995; Jones and Blikslager, 2004). The diagnosis is usually made by the typical clinical signs, such as bilateral alimentary nasal dis-

charge and the presence of an obstruction at nasogastric intubation. The condition can be easily confirmed by endoscopy, which also allows identification of mucosal damage after resolution of the obstruction (Hillyer, 1995; Feige et al., 2000; Jones and Blikslager, 2004).

Rarely, recurrent obstruction occurs due to an underlying pathology, such as esophageal stricture, esophageal diverticulum, mega-esophagus, esophageal perforation/rupture, esophageal compression by an external process, congenital/developmental esophageal abnormalities or esophageal neoplasia (Hillyer, 1995; Broekman et al., 2002; Ploeg et al., 2014; Feige et al., 2000; Jones and Blikslager, 2004).

In those cases, endoscopy and (contrast) radiography should be performed. Only limited information on contrast radiography in normal horses is available (Butler et al., 2000; Greet, 1982; Greet and Whitwell, 1986; King et al., 1990), which can make the interpretation of subtle changes, such as stasis or variation in anatomic conformation, difficult. Ultrasonographic examination allows the visualization of the cervical part of the esophagus. Although basic descriptions of ultrasound examination of the equine esophagus are available, quantitative characterization is lacking (Magri et al., 2014; Reef, 1998). Esophageal motility has been evaluated by means of videofluoroscopy and manometry. However, this usually occurred under experimental conditions to standardize the test (Greet, 1982; Stick et al., 1983; Greet and Whitwell, 1986; Clark et al., 1987) or to evaluate the influence of drugs on esophageal motility (Watson and Sullivan, 1991; Meyer et al., 2000; Wooldridge et al., 2002).

The purpose of this study is to describe the radiographic and ultrasonographic appearance of the normal esophagus with emphasis on the cervical part and the thoracic inlet and to establish an easy-to-perform screening test to evaluate the esophageal motility when videofluoroscopy or manometry are not available.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted involving ten healthy horses without history of esophageal disease. Animals were conveniently selected and were part of the teaching herd of the Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University (mean age 13 years; mean weight 556 kg; six mares and four geldings). All horses were examined endoscopically to exclude visible structural abnormalities of the pharynx, larynx and esophagus. The esophagus was examined by radiography and ultrasonography. All examinations were done with at least three days in between the different examinations to avoid interference of possibly altered esophageal motility due to any of the procedures. The experimental protocol of the present study was approved by the Research Ethics Committee of Ghent University, Belgium (EC 2014/21).

Radiography

All images were acquired using a computed radiography unit (AGFA CR30-Xm and CR12-X, Agfa Healthcare, Belgium). The kVp and mAs ranged from 70 to 120 and 6.4 to 200, respectively, for the various views. The source to image distance was kept constant at 115 cm.

For each horse, four radiographic studies were performed without sedation. All the studies were performed on the same day and in the same chronological order.

Radiographic examination (RX)1 consisted of five native radiographic left-to-right views of the entire esophagus: the cranial cervical esophagus (view 1), the mid cervical esophagus (view 2), the caudal cervical esophagus with the thoracic inlet (centered 5 cm dorsal to the scapulothoracic joint) (view 3), the cranial thoracic esophagus dorsal to the heart (view 4) and the caudodorsal lung field imaging the caudal part of the thoracic esophagus entering the diaphragm (view 5).

Radiographic examination RX2 was performed 5 to 10 seconds after swallowing 50 mL 100% barium suspension (Micropaque suspension® Guerbet, Belgium) administered with a 60mL syringe (Terumo Europe, Leuven, Belgium). Subsequently, the entire esophagus was radiographed from cranial (view 1) towards caudal (view 5), as described in RX1. The disappearance of the contrast medium was verified by radiography before examination RX3 was performed.

In examination RX3, an esophageal tube (16 mm diameter, 120 cm length) was inserted via the right nostril and placed in the cranial esophagus. Subsequently, a bolus of 2.5 mL/kg body weight 30% barium was administered with a stomach pump (Equivet metal stomach pump, Kruuse, Denmark) over 15 seconds. The radiographs were centered at the thoracic inlet (view 3) and the first radiograph was taken during the last 5 seconds of bolus administration and then repeatedly every 1 to 2 minutes until the contrast medium disappeared completely.

Examination RX4 consisted of the same protocol as examination RX3, but this time, radiographs were centered at the caudal thoracic part of the esophagus (view 5).

During each examination, the anatomic position of the esophagus and its long-axis shape were noted and in RX3 and RX4, the time of disappearance of the contrast medium was registered. This was defined in agreement, by two observers as the time between the radiograph during bolus administration and the first radiograph, at which only traces of contrast medium were seen in between the mucosal folds.

Ultrasound

For ultrasonography, the horses were restrained in stocks without sedation. The left jugular groove was clipped, cleaned with soap and alcohol, and water

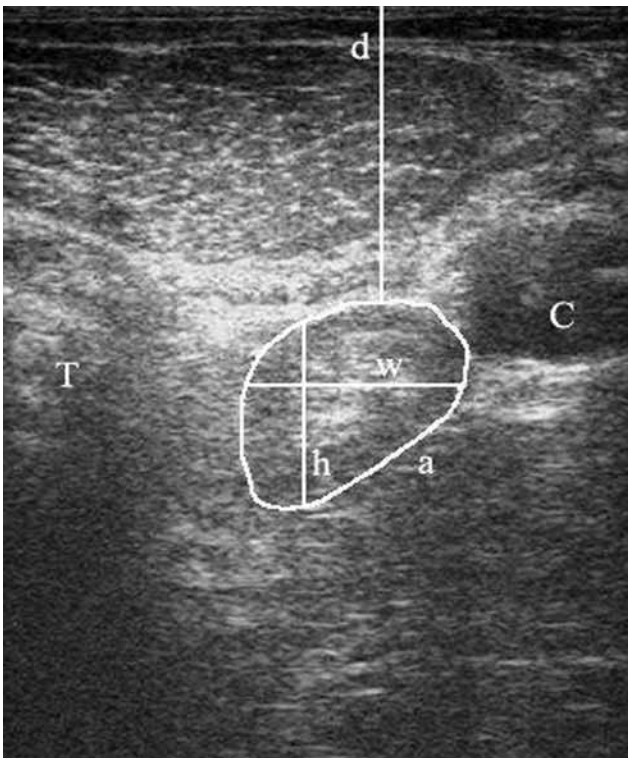


Figure 1. Sonogram of the esophagus from the caudal cervical position, near the thoracic inlet. The esophagus is located ventromedial to the left common carotid artery (C) and dorsal to the trachea (T). The depth from the skin (d), laterolateral width (w), dorsoventral height (h) and surface area (a) are indicated. This sonogram was obtained with a 7.5 MHz linear transducer at displayed depth of 7 cm. The right side of the image is dorsal.

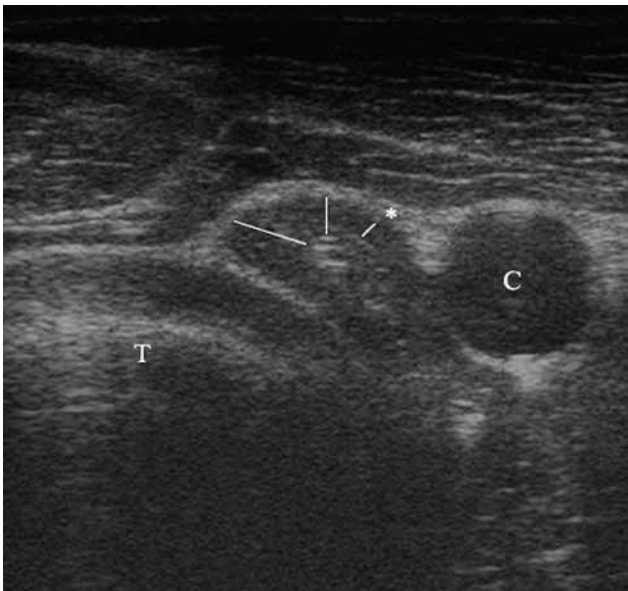


Figure 2. Sonogram of the mid cervical esophagus showing the difference in wall thickness depending on the measurement site. The smallest wall thickness in the near field (*) was always used to assess the esophageal wall. The esophagus is located dorsolateral to the trachea (T) and ventral to the left carotid artery (C). This sonogram was obtained with a 7.5 MHz linear transducer at displayed depth of 7 cm. The right side of the image is dorsal. (C: left common carotid artery; T: trachea).

soluble coupling gel was applied. At three standardized locations, transverse images of the esophagus were made using a 7.5 MHz linear array transducer (MyLab 30 VET gold, Esaote, Italy) located at the jugular groove and perpendicular to the long-axis of the neck. The sonographic appearance of the cervical part of the esophagus and its anatomic relation to the trachea and the left common carotid artery were recorded. The first position was 10 cm caudal to the mandible, the second one was as close as possible to the thoracic inlet and the third position was in the middle of the neck halfway in between the first and second position. A minimum of three ultrasonographic cineloops of 10 seconds were obtained at each site. Images were stored digitally for later analysis (Osirix DICOM Imaging software Pixmeo, Switzerland). Measurements were performed on a still frame.

In every horse, four ultrasonographic examinations were performed in the following order.

Ultrasonographic examination (US)1 consisted of native images on the three standardized locations. Measurements of the esophagus consisted of depth from the skin, surface area, laterolateral width, dorsoventral height and wall thickness (Figure 1). The wall thickness was measured from the start of the muscularis (hypoechoic layer) to the mucosal surface (hyperechoic luminal-mucosal interface). The smallest wall thickness was chosen on the side of the esophagus in the near field of the transducer (Figure 2). Care was taken to avoid measurements of the wall where it was compressed by the common carotid artery.

In examination US2, a stomach tube (Portex 16mm) was placed in the cranial esophagus 10 cm caudal to the mandible. The tube was prefilled with water to avoid passage of air during recording. Thereafter, a 250 mL bolus of water was administered with a funnel, held at a height of 2.3 m to approximate the same gravitational pressure for every bolus. This was repeated five times: three cineloops were recorded at the thoracic inlet and two cineloops were recorded at the mid cervical region. Before a new bolus was administered, it was verified by means of ultrasound that all the water from the previous bolus had disappeared. The duration of the bolus passage was recorded from the moment of opening of the esophagus at the site of recording by the bolus until complete disappearance of all water. The esophageal wall thickness was measured during maximal distention. Attention was paid to swallowing movements to determine any possible influence on the bolus passage time.

Subsequently, in examination US3, the tube was advanced into the stomach. Similarly, the esophageal wall thickness was measured and its anatomic relation to the trachea and the left common carotid artery was recorded at the three standardized locations.

Examination US4 was performed at least 24 hours after examination US3. In this examination, the horses were fed 100g of commercial concentrate food, consisting of a mixture of pelleted grain and corn flakes to evaluate the bolus passage after active swallowing.

For every horse, three cineloops were made at the level of the thoracic inlet and the duration of the bolus passage was recorded from the moment of opening of the esophagus at the site of recording by the bolus until complete disappearance of the bolus. The esophageal wall thickness was measured during maximal distention.

Statistical analyses

The unit of analysis was the single measurement within a horse. All outcome variables were checked for a normal distribution. To determine the effect of location (cranial, middle or caudal) on the depth of the esophagus, diameter (laterolateral and dorsoventral), and the wall thickness with and without stomach tube placement, a linear mixed regression model (maximum likelihood) was built (PROC MIXED). In each model, ‘horse’ was added as a random effect to account for clustering of measurements within a horse. Posthoc pairwise comparisons were performed using Bonferroni corrections. To determine the effect of the tube placement and bolus administration on wall thickness, a linear mixed model with ‘horse’ as a random factor and ‘tube placement’ added as a repeated effect was built (PROC MIXED). The significance was set at $P < 0.05$. All analyses were done in SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Radiography

On the native views of examination RX1, the esophagus was difficult to differentiate from the surrounding tissue.

The administration of 50 mL barium administered with a 60mL syringe (Terumo Europe, Leuven, Belgium) in examination RX2 enabled the visualization of the complete course of the esophagus, accentuating the mucosal lining. In all horses, it was located dorsal to the trachea in the cranial to mid cervical part, ventral to the trachea in the caudal cervical part and again dorsal to the trachea in the cranial part of the thorax (superimposed by the scapula). No accumulation of

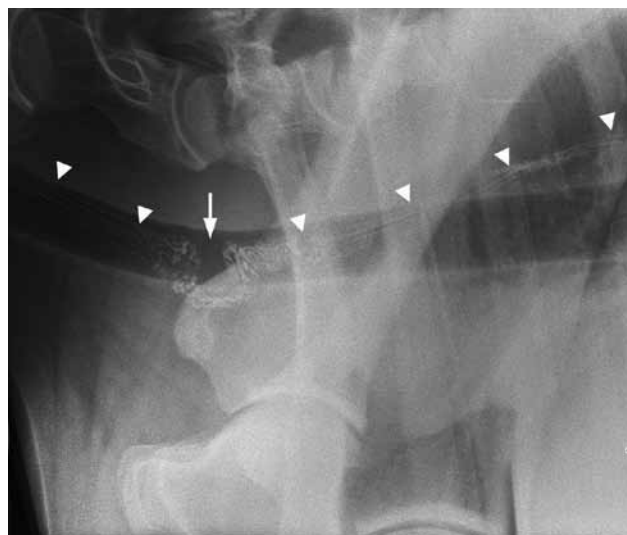


Figure 3. Laterolateral radiograph of the thoracic inlet after administration of 50 mL 100% barium. The mucosal lining is accentuated by barium (arrowheads). In horse 7, the esophagus has a U shaped deviation (arrow).



Figure 4. Laterolateral radiograph of the thoracic inlet during bolus administration of 2.5 mL/kg 30% barium given by intubation. A dorsal filling defect (arrow) was seen in the esophagus (arrowhead) of horse 5.

contrast material was noted on any of the views and the contrast medium remained sufficiently visible to take the five views of the esophagus in 10 minutes. A variation in the long-axis shape of the esophagus

Table 1. Ultrasonographic measurements (mean ± standard deviation) of the cranial, mid and caudal cervical esophagus (examination US 1).

Measurement	Cranial	Mid	Caudal
Depth (cm)	2.37 ± 0.48	2.02 ± 0.34	2.00 ± 0.41
Laterolateral width (cm)	1.70 ± 0.74	1.29 ± 0.26	1.50 ± 0.28
Dorsoventral height (cm)	1.66 ± 0.37	1.62 ± 0.40	1.72 ± 0.37
Surface area (cm ²)	2.32 ± 0.97	1.74 ± 0.54	2.09 ± 0.57
Wall non-distended (cm)	0.28 ± 0.07	0.26 ± 0.07	0.23 ± 0.04
Wall with tube (cm)	0.20 ± 0.07	0.17 ± 0.03	0.14 ± 0.03
Wall water bolus (cm)		0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03
Wall concentrate bolus (cm)			0.14 ± 0.02



Figure 5. Sonogram of the caudal cervical esophagus (arrows). In this horse, the esophagus was located medial to the common carotid artery (C) and dorsal to the trachea (T). This sonogram was obtained with a 7.5 MHz linear transducer at displayed depth of 6 cm. The right side of the image is dorsal. (T: trachea).



Figure 6. Sonogram of the caudal cervical esophagus taken after intubation. In this horse, the esophagus was located dorsal to the common carotid artery (C). Intubation facilitated wall measurement and made it less variable. This sonogram was obtained with a 7.5 MHz linear transducer at displayed depth of 6 cm. The right side of the image is dorsal. (T: trachea).

at the thoracic inlet was seen (Table 2). In the caudal cervical region, immediately cranial to the scapula, the esophagus was U-shaped in five of the horses (horses 1, 2, 4, 5, 7), V-shaped in three of the horses (horses 6, 8, 10) and straight (horizontal) in the two remaining horses (horses 3, 9) (Figure 3).

On the radiographs (view 3) taken during distention with barium in examination RX3, the esophagus straightened out in six horses (horses 1, 3, 4, 6, 7, 9) and showed a small dorsal filling defect in four horses (horses 2, 5, 8, 10) (Figure 4). The mean time to complete contrast passage was 3.8 minutes (range 1-15 minutes) at the thoracic inlet in examination RX3. In eight of ten horses, the contrast medium had disappeared in less than 2.5 minutes. In horse 6 and horse 8, the duration was 15 minutes and 8.5 minutes, respectively (Table 2). In examination RX4, the mean time to complete contrast passage was 1.7 minutes (range 1-6 minutes) at the thoracic part of the esophagus (view 5), and in 9 of 10 horses, the contrast medium had disappeared in less than 2 minutes. In horse 6, there was also stasis of contrast medium seen in the thoracic esophageal part (6 minutes).

None of the horses showed signs of discomfort related to the administration of the contrast medium.

Ultrasound

Anatomic topography

On the native views of examination US1, the esophagus appeared as a hypoechoic polygonal shaped structure with an echogenic center and hypoechoic outer layer. The depth of the esophagus ranged from 1.3 cm to 3.5 cm measured from the skin on the left lateral side of the neck. The cranial part of the esophagus was located significantly deeper (2.37 ± 0.48 cm) than the mid (2.02 ± 0.34 cm) or caudal part (2.00 ± 0.41 cm) ($P < 0.05$) (Table 1).

In all of the horses, the course of the cranial part of the esophagus was similar: just caudal to the mandible, the esophagus was located in the sagittal plane, dorsal to the trachea and medial to the left common carotid artery. More caudally, at the most cranial standardized location, the esophagus was located more lateral towards the left side. In six of the ten horses, the esophagus was located dorsolateral to the trachea and ventromedial to the carotid artery and in four of the ten horses, it was located dorsolateral to the trachea and medial to the carotid artery. In the mid cervical region, the esophagus was located dorsolateral to the trachea and ventral to the left carotid artery in all horses (Figure 2). At the level of the thoracic inlet, the esophagus was positioned dorsolateral to the trachea and ventromedial ($n=3$) (Figure 1), medial (Figure 5) ($n=1$), dorsomedial ($n=4$) or dorsal ($n=2$) to the left common carotid artery.

In some of the horses, the anatomic relation to the left carotid artery changed after intubation (examination US3), whereby it became located medial, dorso-

Table 2. Descriptions of the esophageal shape and measurements of the esophageal motility of the ten horses included in the study.

N°	Breed	Sex	Age	Weigh	Radiography				Ultrasonography		
					Shape		Time contrast disappearance		Duration water bolus		Duration food bolus
					50mL barium	2.5mL/kg barium	Thoracic Inlet (min)	Thorax (min)	Mid-Cervical(s)	Thoracic Inlet (s)	Thoracic Inlet (s)
1	WB	M	14	557	U-shaped	Straight	2	1.5	12	10	1
2	Trot	G	12	555	U-shaped	Indentation	2.5	1	17	85	1.2
3	WB	M	14	545	Straight	Straight	1.3	1	15	11	1.3
4	WB	M	15	660	U-shaped	Straight	2	1	7	56	1.2
5	WB	M	13	525	U-shaped	Indentation	1	1	10	9.5	1
6	Trot	M	13	535	V-shaped	Straight	15	6	20	40	1.2
7	WB	G	13	628	U-shaped	Straight	2	1	8.5	12	5.75
8	WB	M	13	555	V-shaped	Indentation	8.5	1	17.5	67	1
9	Trot	G	7	535	Straight	Straight	1	2	11	10	1
10	WB	G	12	555	V-shaped	Indentation	2.5	1.25	11	31	1.2

WB= Warmblood; Trot: Trotter; M= Mare; G=Gelding

medial or dorsal to the left carotid artery (Figure 6). The same change in location was often briefly seen during a peristaltic wave after a swallowing movement.

Wall thickness

In most of the present cases, only the left lateral esophageal wall could be clearly visualized due to hyperechoic content (air) in the lumen of the esophagus causing acoustic shadowing. On the native images (examination US1), the mean wall thickness was 0.28 ± 0.07 cm, 0.26 ± 0.07 cm, 0.23 ± 0.04 cm at the cranial, mid and caudal cervical location, respectively. The wall thickness decreased gradually from cranial to caudal with a significant difference between the cranial and caudal location ($p < 0.05$).

At maximum distention during water bolus administration (examination US2), the mean wall thickness was 0.20 ± 0.03 cm and 0.20 ± 0.03 cm at the middle and caudal location, respectively. The mean wall thickness measured with the stomach tube in the esophagus (examination US3) was 0.20 ± 0.07 cm, 0.17 ± 0.03 cm and 0.14 ± 0.03 cm at the three standardized locations (Figure 6), respectively, with again a significant difference between the cranial and caudal location ($p < 0.05$). At maximum distention after swallowing a bolus of concentrates (examination US4), the mean wall thickness was 0.14 ± 0.02 cm at the caudal location (Table 1).

The coefficient of variation of measurements was smaller (10%) in the recordings with intubation than in the native recordings (15%), which indicates a better repeatability of the measurements after intubation.

Distention by intubation, water or concentrate bolus passage was a statistically significant factor ($p < 0.05$) affecting esophageal wall thickness. The

wall of the esophagus was thinnest when distended by intubation or a bolus of concentrate. The wall distended by a bolus of water, was less thin than by intubation or concentrate but thinner than the not distended esophagus ($p < 0.05$).

Surface area, laterolateral width and dorsoventral height

The surface area could only be measured on the native views (examination US1), since the stomach tube, water and food bolus caused too much acoustic shadowing to visualize the medial part of the esophagus. Even in examination US1, several attempts were necessary to see the full circumference of the esophagus, and in some cases, a virtual line had to be drawn in the far field to complete the full circumference of the esophagus. The mean surface area was 2.32 ± 0.97 cm², 1.74 ± 0.54 cm² and 2.09 ± 0.57 cm² at the cranial, mid and caudal cervical location, respectively. The laterolateral width was 1.70 ± 0.74 cm, 1.29 ± 0.26 cm and 1.50 ± 0.28 cm and the dorsoventral height 1.66 ± 0.37 cm, 1.62 ± 0.40 cm and 1.72 ± 0.37 cm at the three standardized locations, respectively (Table 1). Cranially, the esophagus appeared more oval-shaped with a laterolateral width significantly larger than at the other positions ($p < 0.05$). The surface of the esophagus was significantly smaller at the mid cervical part than at the cranial and caudal cervical part ($p < 0.05$).

Bolus passage time

In examination US2, the bolus passage time in the mid cervical region was similar in all of the ten horses (mean: 13 ± 4 seconds) and significant stasis of water was never seen (Table 2). At the level of the thoracic

inlet however, there was significant stasis of water in five out of ten horses (horses 2, 4, 6, 8 and 10), causing an increased mean passage time of 28 ± 21 seconds (range 7-122 seconds). In the horses where no stasis was noted, the mean was 11 ± 1 seconds (range 7-14 seconds). In 13 of thirty bolus administrations, water stasis disappeared immediately after a swallowing movement and a subsequent peristaltic wave (Table 2).

In examination US4, the mean bolus passage time was 1.6 ± 1.6 seconds. In all but one horse (horse 7), the bolus passed in less than 1.5 seconds. In this horse (horse 7), stasis was seen at the thoracic inlet. Therefore, more boluses were administered and the horse showed stasis in three of ten swallowed boluses. The stasis disappeared after a second swallowing movement at 15 seconds, 7 seconds and 28 seconds.

DISCUSSION

Contrast radiography has been described as an aid in diagnosing diverticula, strictures, mega-esophagus or motility disorders. In the literature, limited information is available on the normal equine esophagogram and different techniques have been used (Butler et al., 2000; Tillotson et al., 2010; Swain et al., 2004; Prutton et al., 2015; Broekman et al., 2002; Greet, 1982; Greet and Whitwell, 1986).

In the present study, the oral administration of 50 mL barium suspension (examination RX2) allowed visualization of the esophagus over its entire length with accentuation of the mucosal folds. A variation in the long-axis shape (U-shaped, V-shaped or straight) of the esophagus was seen at the thoracic inlet. The present study did not allow assessing if shape variations occurred in the same horse over time.

The usage of bigger volumes of barium (2.5 mL/kg 30% barium) in examination RX3 and examination RX4 allowed full distention of the esophagus when the radiographs were taken during bolus administration, which might be helpful in the diagnosis of mild strictures. The disadvantage of this technique is that two boluses had to be administered to visualize the entire esophagus, which adds up to a large volume of barium administered. None of the horses showed signs of discomfort after examination. A possible alternative would be the use of a small amount of barium and insufflation of air to cause the required distention. Such double contrast esophagogram would also be safer in case of regurgitation and aspiration (Butler et al., 2000).

Greet (1982) described the presence of dorsal filling defects at the level of the thoracic inlet in three horses that showed significant stasis of contrast medium at the thoracic inlet after orally administered barium. In the present study, the same dorsal filling defects were seen at the thoracic inlet in four horses after the administration of 2.5 mL/kg 30% barium

(Figure 4). This is probably a normal finding of a distended esophagus. The indentation is possibly caused by a mucosal fold (Greet, 1982) and it might be related to a change of the esophagus from a ventral direction to a dorsal direction.

The administration of 2.5 mL/kg 30% barium didn't seem to be a trustworthy way to evaluate esophageal motility, since there was stasis and dilation of the esophagus at the thoracic inlet in several of the horses, and the time of contrast medium clearance varied between horses. The mean time of contrast medium disappearance at the level of the thoracic inlet is longer than at the thoracic level. This difference might have been underestimated due to the study design, because the first radiograph after bolus administration was taken after approximately one minute. In eight out of ten horses, the contrast medium had already disappeared completely in the thoracic part when the first radiograph was taken, while at the level of the thoracic inlet, this was only in two out of ten horses. The contrast medium passage time in horse 6 was much longer, both at the thoracic inlet (15 minutes) and at the thoracic part (6 minutes). In some of the horses, additional stasis of contrast medium was seen cranial to the cardiac silhouette, but since the penetration of the radiation at this level was not sufficiently constant on every radiograph, this was not included in the study.

Ultrasonography of the esophagus is an easy-to-perform and non-invasive examination that can be of potential value in esophageal disease. It has been described as an aid in diagnosing esophageal obstructions, esophageal tears, diverticula, esophagitis or an esophageal inclusion cyst (Reef, 1998; Magri et al., 2014; Kruger and Davis, 2013; Prutton et al. 2015; Whelchel et al., 2010; Woodfort et al., 2010). As in human medicine, the oral administration of an ultrasound contrast agent, outlining the esophageal mucosa, could be of additional value to avoid necessitating the radiation of a barium esophagogram (Cui et al., 2015).

The present study confirms that the esophagus is located in the sagittal plane in the cranial part of the neck and that it is located left of the trachea in the middle and caudal thirds of the neck. The location of the esophagus to the right of the trachea, as described in the literature (Magri et al., 2014; Reef, 1998), was not seen in any of the horses.

Reef (1998) described the esophagus as a tubular structure with a 3 to 4 mm thick wall. In the present study, the average wall thickness of the non-distended esophagus was 2.6 ± 0.3 mm, and significant differences were seen depending on the location. A larger population should be evaluated to determine exact reference values. Measurements of the wall of the non-distended esophagus showed the greatest variability, and it was difficult to measure at a consistent location along the esophageal wall (Figure 2). Additionally, the wall thickness of the distended esophagus

was also measured, because it mimics the situation of a distended esophagus in diseased state, such as during an obstruction or with a diverticulum. Distention due to intubation or due to a water or concentrate bolus resulted in a decrease in wall thickness, and it facilitated measuring with less variation.

Judging esophageal motility with a bolus of water administered by intubation did not prove to be a valuable test. Although intubation allowed the administration of a standardized amount, the time of bolus administration differed between horses due to a difference in flow through the esophagus. At the mid cervical level, no stasis was seen, since the bolus seemed to travel down easily by means of gravity. At the thoracic inlet however, there was an important variation in the bolus passage time and it was clear that this passage time was greatly influenced by the occurrence of a swallowing action and subsequent peristaltic wave. These findings could also explain the prolonged presence of barium at the thoracic inlet seen during radiographic examination, when no attention was paid to swallowing movements. Even though a horse doesn't swallow a standardized amount of food, the administration of spontaneously swallowed concentrate seemed to be the most reliable way to assess the motility of the esophagus at the level of the thoracic inlet. The delayed passage of all three boluses (barium, water and contrast) was not consistently found in the same horses, which suggests that motility might be variable within a horse or that the different tests might produce different results. Video fluoroscopy probably remains a superior method to evaluate esophageal motility, since one bolus can be followed over the entire length of the esophagus, also in the thoracic part (Greet, 1982; Greet and Whitwell, 1986). Greet (1982) demonstrated with the use of an image intensifier that a bolus of 60 mL barium suspension should pass to the stomach in four to ten seconds. The disadvantage however is the complexity of the procedure, the availability of the technique and mainly the increased radiation exposure to patient and radiographers.

Limitations of this study include the small number of horses and the lack of fluoroscopic evaluation as a golden standard. In addition, the registration of swallowing movements during radiographic examination could have altered the interpretation of the results.

CONCLUSION

In this study, more insight into the radiographic and ultrasonographic evaluation of the normal esophagus is provided. Stasis seen at the thoracic inlet after bolus administration by intubation should not be regarded as an abnormal finding and swallowing has a large influence on the bolus passage time.

REFERENCES

- Broekman L. E. M., Kuiper D. (2002). Megaesophagus in the horse. A short review of the literature and 18 own cases. *The Veterinary Quarterly* 24(4), 199–202.
- Butler J. A. Oesophagus (2000). Butler J. A., Colles C. M., Dyson S.J., Kold S. E., Poulos P.W. (editors). In: *Clinical Radiology of the Horse*. Second edition, Blackwell Publishing Company, Oxford, p. 531-547.
- Clark E.S., Morris D.D., Whitlock R.H. (1987). Esophageal manometry in horses, cows, and sheep during deglutition. *American Journal of Veterinary Research* 48(4), 547–551.
- Cui X.W., Ignee A., Baum U., Dietrich C. F. (2015). Feasibility and usefulness of using swallow contrast-enhanced ultrasound to diagnose Zenker's diverticulum: preliminary results. *Ultrasound in Medicine & Biology* 41(4), 975–981.
- Feige K., Schwarzwald C., Fürst A., Kaser-Hotz B. (2000). Esophageal obstruction in horses: a retrospective study of 34 cases. *The Canadian Veterinary Journal* 41(3), 207–210.
- Greet T. R. (1982). Observations on the potential role of oesophageal radiography in the horse. *Equine Veterinary Journal* 14(1), 73–79.
- Greet T. R., Whitwell K. E. (1986). Barium swallow as an aid to the diagnosis of grass sickness. *Equine Veterinary Journal* 18(4), 294–297.
- Hillyer M. (1995). Management of oesophageal obstruction ("choke") in horses. *In Practice* 17(10), 450–457.
- Jones S. L., Blikslager A. T. (2004) Esophageal diseases. In: Reed S.M., Baily W. M. and Sellon D. C. (editors). *Equine Internal Medicine*. Second edition, Saunders Missouri, p. 855-863.
- King J. N., Davies J. V., Gerring E. L. (1990). Contrast radiography of the equine oesophagus: effect of spasmolytic agents and passage of a nasogastric tube. *Equine Veterinary Journal* 22(2), 133–135.
- Kruger K., Davis J. L. (2013). Management and complications associated with treatment of cervical oesophageal perforations in horses. *Equine Veterinary Education* 25(5), 247–255.
- Magri M. (2014) Ultrasonography of the Soft Tissue Structures of the Neck. In: Kidd J.A., Lu K.G., Frazer M.L. (editors) *Atlas of Equine Ultrasonography*. John Wiley & Sons. Chichester, p. 466-470.
- Meyer G. A., Rashmir-Raven A., Helms R. J., Brashier M. (2000). The effect of oxytocin on contractility of the equine oesophagus: a potential treatment for oesophageal obstruction. *Equine Veterinary Journal* 32(2), 151–155.
- Ploeg M., Gröne A., Saey V., de Bruijn C.M., Back W., van Weeren P.R., Scheideman W., Picavet T., Ducro B.J., Wijnberg I., Delesalle C. (2014) Esophageal Dysfunction in Friesian Horses: Morphological Features. *Veterinary Pathology* 51(5), 979-985.
- Prutton J. S. W., Marks S. L., Aleman M. (2015). Endoscopic Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in 9 Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29(4), 1105–1111.
- Reef V.B. (1998) Ultrasonographic evaluation of small parts. In Reef V.B.(editor). *Equine Diagnostic Ultrasound*. W.B. Saunders Co., Philadelphia. p. 489-491.

- Stick J.A., Derksen F.J., McNitt D.L., Chou C.C. (1983). Equine esophageal pressure profile. *American Journal of Veterinary Research*, 44(2), 272–275.
- Swain J., McGorum B., Scudamore C., Pirie R. (2004). Persistent oesophageal obstruction (choke) associated with a diverticulum of the terminal oesophagus in a pony. *Equine Veterinary Education* 16(4), 195–198.
- Tillotson K., Traub-Dargatz J. L., Twedt D. (2010). Balloon dilation of an oesophageal stricture in a one-month-old Appaloosa colt. *Equine Veterinary Education* 15(2), 67–71.
- Watson T., Sullivan M. (1991). Effects of detomidine on equine oesophageal function as studied by contrast radiography. *Veterinary Record* 129(4), 67–69.
- Whelchel D., Arnold C., Chaffin K. (2010). Ante mortem diagnosis of necrotising emphysematous oesophagitis and gastritis in a horse. *Equine Veterinary Education* 22(9), 451–455.
- Woodford N. S., Randle T. J. L., McCluskie L. K. (2010). Diagnostic investigation and surgical management of an oesophageal mural inclusion cyst in a pony yearling. *Equine Veterinary Education* 22(4), 165–169.
- Wooldridge A. A., Eades S. C., Hosgood G. L., Moore R. M. (2002). Effects of treatment with oxytocin, xylazine butorphanol, guaifenesin, acepromazine, and detomidine on esophageal manometric pressure in conscious horses. *American Journal of Veterinary Research* 63(12), 1738–1744.

Uit het verleden

DIEREN ALS DRAGERS VAN CULTUUR

De Cleene, M., De Keersmaeker, J.P., *Compendium van Dieren als dragers van Cultuur. Deel 1. Zoogdieren*, pp. 1047, €95; Deel 2. *Vogels*, pp. 816, €85; Deel 3. *Vissen, reptielen, amfibieën, ongewervelden, fabeldieren*, pp. 776, €85. De drie delen samen in cassette: €249. Uitgegeven door Mens & Cultuur, Gent.

Na het *Compendium van rituele planten in Europa* (1337 pagina's) voltooide Marcel De Cleene met coauteur Jean Pierre de Keersmaeker een nog imposanter werk: drie forse boekdelen met een onvoorstelbaar grote hoeveelheid degelijke informatie over het dier in onze cultuur.

Zelfs in tijden van Google en Wikipedia is dit niet te missen voor wie het zich kan permitteren (of laten cadeau doen). De consistente benadering van het onderwerp in zoveel verschillende diersoorten biedt onschatbare voordelen. Wat komt er immers niet allemaal aan bod: cultus, symboliek, volksgeloof, volksgebruiken en volksgeneeskunde, legenden, magie, psychologie, biologische en taalkundige weetjes en niet te vergeten kunst. Dit niet enkel voor wat betreft inheemse dieren, maar ook voor de meest tot de verbeelding sprekende uitheemse dieren, tot en met fabeldieren. Volkskunde toegepast op dieren: voor ons ontlenen de dieren hun waarde immers – anthropocentrisch als we zijn – aan ons eigen persoontje behorend tot een in recordtempo maatschappelijk bijzonder complex geëvolueerde zoogdiersoort *Homo sapiens*.

Voor wie het zich niet kan voorstellen hoe de onderwerpen behandeld en gepresenteerd worden, geven we een willekeurig voorbeeld: eekhoorns. Na een ultrakorte presentatie van de familie met 280 soorten, waarvan 11 in Europa, komt als eerste aan bod de eekhoorn in rituelen, mythologie en devotie bij de Germanen, heel kort bij de Kelten en bij de bewoners van Midden-Amerika en het Verre Oosten. Volgen: de eekhoorn als symbool van zowel deugdzaamheid als zonde (zelfs van de duivel), van gulzigheid, van gierigheid en van goddelijke voorzienigheid; de eekhoorn in de kunst en als embleem, in de magische wereld, in volksgeloof en volksgeneeskunde. Het hoofdstukje sluit af met een eekhoortjesdroom en een weetje over de Noord-Amerikaanse Grijsze Eekhoorn die in Europa de inheemse Rode Eekhoorn verdringt.

Luc Devriese

Mandibulair samengesteld odontoom bij een jonge bordercollie

Mandibular compound odontoma in a young Border collie

¹F. Boerjan, ^{1,2}L. Verhaert, ³H. De Cock, ¹H. de Rooster

¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

²Dier en Tand, Lintsesteenweg 5, B-2570 Duffel

³Veterinary Pathology Services/MedVet, Emiel Vloorstraat 9, B-2020 Antwerpen

boerjan.flore@gmail.com

SAMENVATTING

Een vrouwelijke bordercollie van vier maanden oud werd aangeboden met een harde zwelling ter hoogte van de linkeronderkaaktak. De belangrijkste differentiaaldiagnose voor dit type letsel bij een jonge hond omvat een dentigene cyste, een papillair squameus celcarcinoom of een odontoom. Om tot een diagnose te komen werden intra-orale radiografische opnamen gemaakt en werd er een biopsie genomen. Histopathologisch onderzoek wees uit dat het een samengesteld odontoom ("compound odontoma") betrof en de hond werd hiervoor chirurgisch behandeld. De postoperatieve heling verliep vlot en er werden geen tekenen van recidief waargenomen bij de radiografische controle drie maanden later.

ABSTRACT

A four-month-old, female Border collie was presented with a firm swelling of the left mandibular body. The most important differential diagnosis for this type of lesion in a young dog consists of a dentigerous cyst, a papillary squamous cell carcinoma or an odontoma. Intra-oral radiographs were taken and a biopsy was performed to reach a diagnosis. Histopathologic examination revealed a compound odontoma and the dog was surgically treated. Follow-up showed uneventful healing of the wound and no signs of recurrence were visible on the three-month postoperative radiographs.

INLEIDING

Hoewel odontomen geklasseerd worden onder de noemer odontogene tumoren, kunnen ze niet aanzien worden als echte neoplasieën. Het zijn namelijk hamartomen of tumorachtige letsels, ontstaan uit de abnormale ontwikkeling van een tand en samengesteld uit de verschillende weefsels waaruit een normale tand is opgebouwd, met name dentine, email, cement en tandpulpa of de precursor van de tandpulpa, de dentale papil. Het zijn benigne letsels die niet metastaseren en het vaakst gediagnosticeerd worden bij jonge dieren van 6 tot 18 maanden oud. Ze kunnen voorkomen in associatie met een niet-doorgebroken permanente tand, een dentigene cyste of een normale permanente tand (Walsh et al., 1987; Gardner et al., 1992; Kramer et al., 1992; Poulet et al., 1992; Chamberlain en Lommer, 2012; Bannon, 2013).

Over het algemeen zijn tumoren van odontogene oorsprong zeldzaam bij huisdieren, maar van alle huisdieren werden ze reeds het vaakst beschreven bij de hond (Walsh et al., 1987; Gardner, 1992; Poulet

et al., 1992). Een retrospectieve studie bij honden tot de leeftijd van 12 maanden heeft uitgewezen dat tumoren van de mondholte 10% van alle tumoren bij jonge honden (< 1 jaar) omvatten waarvan de meerderheid (70%) goedaardig bleek te zijn. Tumoren van odontogene oorsprong maakten daarbij 38% uit van alle orale tumoren. De helft daarvan werd geclassificeerd als fibromateuze epulis van het parodontale ligament (of perifeer odontogeen fibroom), gevolgd door niet-gespecificeerde epulis/odontogene tumoren (24%), het acanthomateuze ameloblastoom (14%), het ameloblastoom (7%) en ten slotte het odontoom (5%) (Schmidt et al., 2010). Deze bevindingen komen in grote lijnen overeen met andere prevalentiestudies waaruit blijkt dat het perifere odontogene fibroom en het acanthomateuze ameloblastoom de meest voorkomende odontogene tumoren zijn bij de hond, onafhankelijk van de leeftijd (Verstraete et al., 1992; Boehm et al., 2011; Fiani et al., 2011). Er werden tot nu toe nog geen studies uitgevoerd die een mogelijke rasprevalentie voor odontomen aantonen.

Odontogene tumoren kunnen zich voordoen als

epulis en moeten daarom gedifferentieerd worden van andere epuliden, zoals niet-neoplastische, reactieve letsels en niet-odontogene tumoren. De definitieve diagnose van een dergelijk letsel kan slechts gesteld worden aan de hand van histopathologisch onderzoek (Verhaert, 2010; Chamberlain en Lommer, 2012). In de onderstaande casus worden de verschillende stappen beschreven in de diagnosestelling en de behandeling van een samengesteld odontoom ter hoogte van de onderkaaktak bij een jonge hond.

CASUÏSTIEK

Een vrouwelijke, intacte bordercollie werd op vier maanden leeftijd aangeboden bij de dierenarts met een zwelling ter hoogte van de linkeronderkaak. Het letsel werd door de eigenaar opgemerkt terwijl de pup aan het kauwen was op een beentje. De puppy was speels, at normaal en vertoonde geen tekenen van pijn bij het kauwen. Het gezwel werd op dat moment omschreven als een olijf grote, harde verdikking, uitpuilend naar linguaal en buccaal rond de maaltanden.

In een tweedelijnsdierenartsenpraktijk voor tandheelkunde werd bij inspectie van de mondholte een expansie van het corticale bot van de linkeronderkaak vastgesteld. De zwelling reikte van mesiaal van de derde melkpremolair (p3) tot distaal van de vierde melkpremolair (p4), zowel linguaal als buccaal uitpuilend (Figuur 1). Lokaal, net distaal van p4, leek het bot bij palpatie volledig verdwenen te zijn. De snijtanden waren op dat moment aan het wisselen en p4 was mobiel.

Er werden radiografische opnamen van de onderkaak van de hond gemaakt onder algemene anesthesie. Anesthesie werd bekomen door de hond te premediceren door middel van een intramusculaire injectie met 0,02 mg/kg acepromazine (Placivet®, Kela Laboratoria N.V., Hoogstraten, België) en 0,13 mg/kg methadon (Comfortan®, Eurovet Animal Health B.V., Bladel, Nederland). Daarna volgde een intraveneuze injectie met 0,28 mg/kg diazepam (Valium®, Roche N.V., Brussel, België) en vond inductie van de anesthesie plaats met propofol (Propovet Multidose®, Abbott Laboratories Ltd, Maidenhead, Berkshire, Verenigd Koninkrijk) op effect. De anesthesie werd onderhouden door middel van isofluraan 2% (Iso-Vet®, Piramal Healthcare UK Ltd, Morpeth, Northumberland, Verenigd Koninkrijk).

De radiografieën toonden een cysteus letsel gevuld met licht gemineraliseerde structuren. Er waren geen duidelijke tandachtige structuurtjes of zogenaamde “denticles” herkenbaar. Door de massa werden p3 en p4 naar dorsaal en de ontwikkelende permanente derde en vierde premolaar (P3 en P4) naar ventraal weggedrukt. Het corticale bot was uitgedund maar niet volledig doorbroken (Figuur 2).

Vervolgens werden twee punchbiopten van 5 mm diameter genomen aan de buccale zijde, één centraal



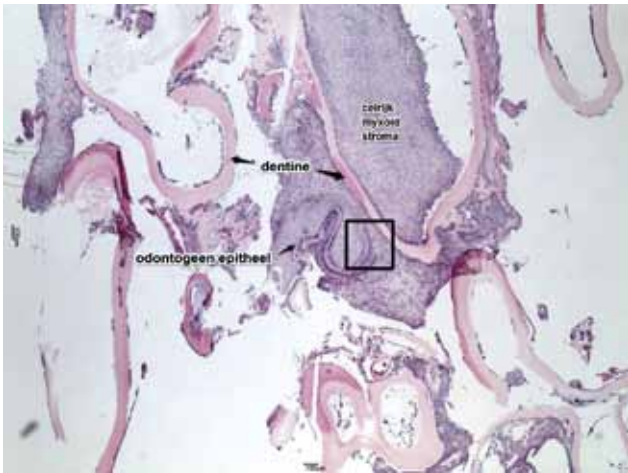
Figuur 1. Zwelling ter hoogte van de linkeronderkaaktak bij een bordercollie van vier maanden oud, die reikt van mesiaal van de derde melkpremolair (p3) tot distaal van de vierde melkpremolair (p4) en zowel naar linguaal als buccaal uitpuilt. P1: permanente eerste premolaar; p2: tweede melkpremolair; de pijlen duiden de contouren van het letsel aan.



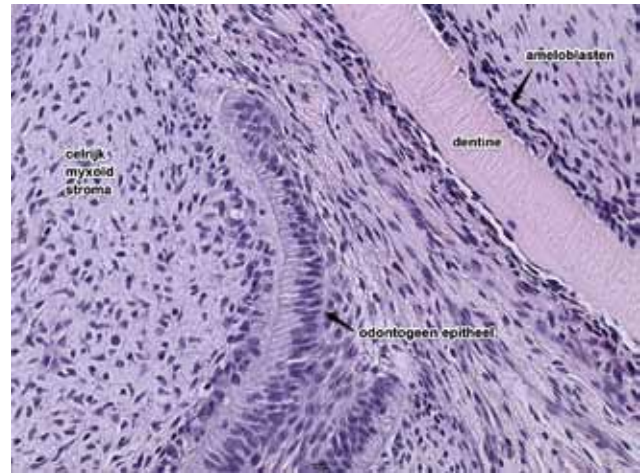
Figuur 2. Intraorale, radiografische opname van de onderkaak aan de hand van de techniek van de bissectrice. De linkerkaaktak bevat een cysteus letsel dat gevuld is met licht gemineraliseerde structuren. De massa drukt de derde (p3) en vierde melkpremolair (p4) naar dorsaal en de derde (P3) en vierde permanente premolaar (P4) naar ventraal.



Figuur 3. Biopt van de massa met “denticles” die zichtbaar zijn als kleine witte puntjes.



Figuur 4. Histologische overzichtopname van het samengestelde odontoom, opgebouwd uit tandachtige structuren. Centraal is een tandpapilachtige structuur waarneembaar. Vierkant: detail Figuur 5. (HE-kleuring).



Figuur 5. Histologische detailopname (cf. Figuur 4) van de tandpapilachtige structuur in de het samengestelde odontoom (HE-kleuring).



Figuur 6. Het uitlepelen van het odontoom met behulp van een periostelevator.



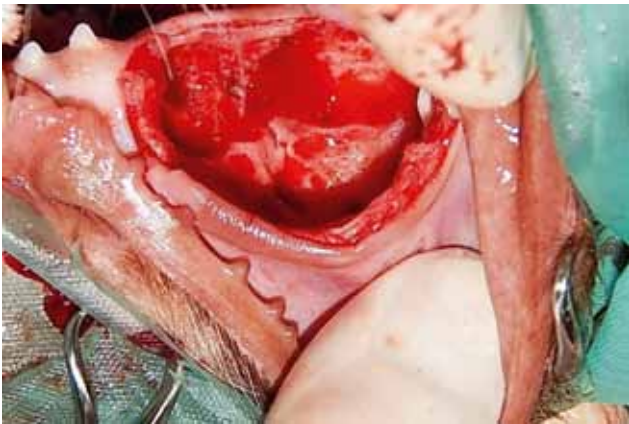
Figuur 7. Uitgelepeld odontoom met "denticles" zichtbaar als kleine witte puntjes.

in het letsel en een tweede ter hoogte van de distale rand. Voorafgaand hieraan werd de hond subcutaan geïnjecteerd met 0,2 mg/kg meloxicam (Loxicom inj®, Norbrook Laboratories Ltd, Newry, Co. Down, Verenigd Koninkrijk). Het ontstane defect in de gingiva werd gehecht met poliglecaprone (Monocryl 5/0®, Johnson&Johnson/Ethicon, Diegem, België). Omdat macroscopisch kleine tandachtige structuurtjes zichtbaar waren in de biopten, rees het vermoeden van een samengesteld odontoom (Figuur 3). Beide weefselfragmenten werden gefixeerd in 10% formaldehyde waarna ze ontkalkt werden in een Sakura TDE™ 30 Decalcifier System (Sarkura, Leiden, Nederland) en daarna routinematig verwerkt tot hematoxyline-eosine (HE) gekleurde coupes.

De weefselfragmentjes hadden een maximale afmeting van 5x5x2 mm. Microscopisch bleek het weefsel te bestaan uit een tumorale massa, opgebouwd uit enerzijds brede banden celrijk myxoid stroma, lijkend op weefsel van de tandpapil, afgelijnd door een band van licht pleomorf kubisch odontogeen epitheel. Aansluitend vond men talrijke onregelmatige tandachtige

structuren bestaande uit dentine afgelijnd door ameloblasten en centraal een gering aantal odontoblasten en mucineus materiaal. De tandachtige structuren waren omgeven door een celrijk stroma met talrijke nestjes van odontogeen epitheel die centraal amorf hyalien materiaal omgaven. Mitosen waren zeldzaam. De conclusie van het histopathologisch onderzoek luidde dat het een massa betrof, bestaande uit primitieve tandstructuren passend bij een samengesteld odontoom (Figuur 4 en 5).

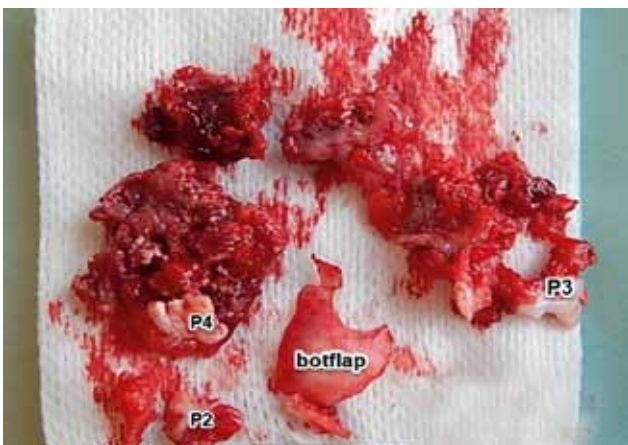
Chirurgische enucleatie van het odontoom werd geadviseerd. Dit vond een week na de biopname plaats. De hond werd onder anesthesie gebracht via hetzelfde protocol als bij het maken van de radiografische opnamen. De hond kreeg ook 0,2 mg/kg meloxicam en 0,1 mg/kg amoxicilline-clavulaanzuur (Synulox RTU®, Zoetis Belgium N.V., Louvain-la-Neuve, België), beide via subcutane injectie toegediend. Preoperatief werd opnieuw een radiografische opname gemaakt waarop een toegenomen mineralisatie gezien werd. Bij het begin van de chirurgie werd eerst een gingivomucoperiostale flapincisie gemaakt



Figuur 8. Linker lateraal aanzicht van het defect dat ontstaan is bij het verwijderen van de massa. De tweede permanente premolaar (P2) is nog aanwezig.



Figuur 9. Eindresultaat na het sluiten van het ontstane defect met afzonderlijke hechtingen poliglecaprone 4/0.



Figuur 10. Overzichtsfoto van de weefsels die verwijderd werden: massa met "denticles" (zichtbaar als witte stipjes), botflap, tweede (p2), derde (p3) en vierde melkpremolair (p4).



Figuur 11. Lateraal aanzicht op linkerkaaktak drie maanden na chirurgie, waarbij een goede wondheling te zien is.

enkele millimeters boven de mucogingivale lijn van distaal van de tweede melkpremolair (p2) tot distaal van de vierde melkpremolair (p4). Vervolgens werd een botvenster gemaakt waarna de gingivale incisie en het botvenster verder verlengd werden naar dorsaal ter hoogte van de melkkiezen. Die laatste werden samen met het omgevende bot verwijderd. Met behulp van een grote periostelevator werd vervolgens het odontoom uitgeleefd, waarbij de tandkiemen van de permanente derde (P3) en vierde (P4) premolaar mee verwijderd werden tot aan de distale rand van het gezwel, net mesiaal van de kroon van de permanente eerste molaar (M1) (Figuur 6 en 7). Daarna werd een intraoperatieve radiografie genomen. Die wees uit dat er nog twee kleine stukjes verdacht weefsel waren achtergebleven, distaal en mesiaal van de oorspronkelijke massa. Deze resten werden vervolgens samen met de permanente tweede premolaar (P2) verwijderd.

Ten slotte werd het defect gespoeld met fysiologische oplossing en werd er submucosaal een steunhechting geplaatst. Het defect werd gesloten met afzonderlijke hechtingen poliglecaprone 4/0 (Figuur 8, 9 en 10).

Postoperatieve analgesie werd verkregen door een intraveneuze injectie van 0,01 mg/kg buprenorfine (Vetergesic Multisodis®, Alstoe Ltd, York, Verenigd Koninkrijk). De nabehandeling bestond uit tweemaal daags 12,5 mg/kg amoxicilline-clavulaanzuur (Clavaseptin 250 mg®, Vétuquinol N.V., Aartselaar, België) en eenmaal daags 0,1 mg/kg meloxicam (Metacam 1 mg kauwtablet®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim/Rhein, Duitsland) gedurende één week, met een dosisinterval van respectievelijk 12 uur en 24 uur. Er werd geadviseerd om bij de eigen dierenarts een controle te laten uitvoeren drie en tien dagen postoperatief. Droogvoer werd afgeraden tot op het moment van de controle bij de diergeneeskundige tweedelijstandartspraktijk, drie weken na de operatie. Ten slotte werden kauwmaterialen en hard speelgoed ten sterkste ontraden tot na de radiografische controle drie maanden later.

Drie weken na chirurgie werd de hond in de tweedelijstandartspraktijk aangeboden voor controle. De hond deed het algemeen goed. Ze was speels en de eigenaar had geen klachten te melden. De wondheling was goed verlopen en de kaaktak was aan het nor-

maliseren. De hond mocht na dat bezoek ook weer droogvoeder eten en rustig spelen.

Een drietal maanden na de operatie volgde een tweede controlebezoek. De wondheling leek perfect verlopen te zijn (Figuur 11). De linguale zijde van de linkeronderkaaktak vertoonde nog slechts een lichte uitbocht naar linguaal. Ook buccaal was het defect nog waarneembaar, maar de eerdere kaakmisvorming was grotendeels geremodelleerd tot een quasi normale vorm en de eerste molaar (M1) was normaal doorgebroken. Algemeen kon gesteld worden dat de hond een perfect normaal schaargebit bezat. Vervolgens werd de hond via hetzelfde protocol als eerder vermeld onder algemene anesthesie gebracht om radiografische controleopnamen te nemen. Deze toonden een goede botheling zonder tekenen van recidief noch cystevorming (Figuur 12). Aangezien het kaakbot zijn normale sterkte had aangenomen, mocht de hond vanaf dan weer met alles spelen. Verdere opvolging werd niet nodig bevonden.

DISCUSSIE

Op basis van klinische en radiografische bevindingen vormen dentigene cysten en andere odontogene tumoren, waaronder het ameloblastoom en complexe odontoom, de belangrijkste differentiaaldiagnosen voor het samengestelde (“compound”) odontoom. Naast een gelijkaardig klinisch voorkomen kunnen odontogene tumoren en cysten ook gelijkenissen vertonen op radiografieën. Differentiatie gebeurt dan door middel van biopsie gevolgd door histopathologie (Papadimitriou et al., 2005; Meyers et al., 2007).

Omdat de meeste eigenaars het gebit van hun huisdier niet goed verzorgen en zelden laten nakijken, worden dieren met orale letsels vaak pas in een laat ziektestadium aangeboden. De dieren worden dan gepresenteerd met (één van) de volgende klachten: halitose, tandmobiliteit, verlies van tanden, bloeden uit de mond, hypersalivatie en neusvloeit bij aantasting van de bovenkaak. Slechts zelden wordt pijn of deformatie waargenomen, maar sommige dieren kunnen moeite hebben met de opname van droogvoer, waardoor ze worden aangeboden met anorexie. Een orale massa kan ook invloed hebben op het gedrag, bijvoorbeeld bij het spelen met een stok of apporteren. Bij het afnemen van de anamnese, moet men naast de klachten vragen naar de duur, de evolutie en eerdere behandelingen. Vervolgens dient een volledig klinisch onderzoek te gebeuren waarbij de regionale lymfeknopen in het licht van mogelijke tumormetastasen niet over het hoofd mogen worden gezien. Asymmetrie van het aangezicht en verhoogde retrobulbaire druk kunnen worden vastgesteld via inspectie en palpatie van het hoofd. De massa beoordeelt men aan de hand van zijn lokalisatie, grootte, consistentie, kleur, ulceratie of necrose, fixatie aan omgevend weefsel, tandverplaatsing, abnormale tandmobiliteit en veranderingen in de botcontouren (Verhaert, 2010; Heinen, 2011; Radlinsky, 2013).

Als op de leeftijd van zes maanden niet alle tanden zijn doorgebroken, is het aangeraden om radiografische opnamen te maken, aangezien een niet doorgebroken tand een indicatie kan zijn voor de aanwezigheid van een cyste of een odontoom. Vooral brachycefale rassen, honden met relatief veel tanden op een te kleine oppervlakte, zouden gepredisponeerd zijn voor het ontwikkelen van cysten. Voor odontomen werd nog geen rasprevalentie vastgesteld (Soukup et al., 2009; Niemiec, 2010; D’Astous, 2011). Medische beeldvorming is essentieel om de contouren van een tumor en zijn invasie in het bot te bepalen. Zowel intraorale als extraorale radiografische opnamen van de schedel kunnen informatief zijn. Computertomografie (CT) is superieur ten opzichte van radiografische beelden voor de detectie van botletsels omwille van het feit dat bot 40% van zijn densiteit dient te verliezen vooraleer dat radiografisch gedetecteerd kan worden, terwijl via CT 10% botverlies al kan opgepikt worden (Costa et al., 2010). Ook voor tumoren van de maxilla, die tot in de neus- en periorbitale holte kunnen reiken, en letsels in de caudale mandibulaire regio, gaat de voorkeur uit naar CT omdat radiografische opnamen in die regio’s teveel onderhevig zijn aan superpositie. Een laatste voordeel van CT is dat ze drie dimensies van het letsel weergeeft. Zowel voor radiografieën als voor CT dient de hond onder algemene anesthesie te worden gebracht (Arzi en Verstraete, 2012; Lommer en Verstraete, 2012). Aan de hand van intraorale radiografische opnamen kunnen klinisch onzichtbare structuren, zoals de tandwortel, beoordeeld worden.



Figuur 12. Intraorale, ventrodorsale, radiografische opname drie maanden postoperatief. Het bot is goed geheeld.

Daarvoor wordt gebruik gemaakt van de parallelle techniek (voor mandibulaire molaren en caudale mandibulaire premolaren) of de techniek van de bissectrice (voor alle andere tanden) (Bannon, 2013).

De bevindingen die via radiografie verkregen worden, zijn meestal niet erg specifiek en voor het stellen van een definitieve diagnose is histopathologisch onderzoek nodig. Het samengestelde odontoom vormt hierop een uitzondering. De tandachtige, radiopake structuurtjes zijn namelijk pathognomonisch voor het letsel (Hale, 2005; Arzi en Verstraete, 2012). Deze “denticles” worden echter niet in alle gevallen waargenomen (Papadimitriou et al., 2005).

De radiografische opnamen van de bordercollie toonden een cysteus letsel dat gevuld was met licht radiopaak materiaal en aanleiding gaf tot expansie en uitdunning van het corticale bot. Op basis daarvan was het nog niet mogelijk om geïnfecteerde cysten en andere tumoren uit te sluiten (Kramer et al., 1992; D’Astous, 2011). Als de leeftijd van de hond in rekening wordt gebracht, lijkt een cyste, odontoom of papillair squameus celcarcinoom (PSCC) het meest waarschijnlijk (Niemić, 2010; Fulton et al., 2014).

Klassiek histopathologisch onderzoek vormt de basis van de diagnostiek van odontogene tumoren. De diagnosestelling bij huisdieren is gebaseerd op het algemeen erkende tumorclassificatiesysteem van de WHO (Boehm et al., 2011), dat volgens Bell en Soukup (2014) evenwel achterhaald is. Vroeger werden odontogene tumoren geïnclassificeerd op basis van de inductieve effecten van het odontogene epitheel op nabijgelegen bindweefsel (Walsh et al., 1987). Het huidige indelingssysteem is gebaseerd op het weefsel van herkomst, namelijk epitheliaal, (ecto-)mesenchymaal of gemengd. Het merendeel van de odontogene tumoren heeft in de loop der jaren ook al meerdere, tot verwarring leidende naamsveranderingen ondergaan. Uit verschillende studies is gebleken dat de classificatie tekortschiet. Er wordt aangestuurd op een nieuw systeem voor de naamgeving en indeling van odontogene tumoren bij huisdieren. Een juiste identificatie is namelijk van belang voor een goede communicatie tussen klinici, pathologen en wetenschappers alsook voor het verschaffen van een correcte prognose en voor het instellen van een geschikte therapie (Verstraete et al., 1992; Svendenius en Warfvinge, 2010; Boehm et al., 2011; Bell en Soukup, 2014).

Voor het nemen van een biopsie moet een hond onder algemene anesthesie gebracht worden. Biopsie gebeurt meestal aan de hand van de gesloten, incisio-nale methode. Punchbiopsie geniet echter de voorkeur omdat deze methode in vergelijking met andere methoden (scalpel, elektrochirurgie, laser) minder artefacten teweegbrengt (Arzi en Verstraete, 2012).

Zodra de diagnose gesteld is, kan een uitspraak gebeuren over de prognose en kan een geschikte therapie ingesteld worden. Bij cysten en goedaardige tumoren volstaan chirurgische excisie en curettage, maar maligne en lokaal invasieve tumoren, zoals het caniene

acanthomateuze ameloblastoom, vereisen een agressievere aanpak, zoals mandibulectomie of maxillectomie (Lommer en Verstraete, 2012; Radlinsky, 2013). Als grote delen bot moeten worden geresecteerd, kan een bottransplant het verlies aan stabiliteit opvangen (Stolze, 2004).

Tot de operatiewonde geheeld is, moet de hond zacht voeder krijgen en moet het kauwen op harde materialen, zoals stokken en speeltjes, vermeden worden. Er wordt geadviseerd om de heling op te volgen op dag drie à vijf, en op twee en vier weken na chirurgie. Na het verwijderen van een tumor zou het dier om de drie tot zes maanden moeten worden onderzocht om mogelijke recidieven te kunnen opmerken (Radlinsky, 2013).

Bijna alle odontogene tumoren kennen een goede prognose bij gezelschapsdieren. Ze blijven gelokaliseerd en metastasen werden nog niet gerapporteerd. Complete chirurgische excisie is meestal curatief. Odontogene cysten kunnen echter, in tegenstelling tot wat hun goedaardig karakter doet vermoeden, een maligne transformatie ondergaan naar squameuze celcarcinomen (Poulet et al., 1992). Complexe en samengestelde odontomen recidiveren zelden op voorwaarde dat ze volledig verwijderd worden. Desalniettemin wordt een follow-up aan de hand van intraorale radiografische opnamen aangeraden (Hale, 2005; Niemić, 2010).

CONCLUSIE

Odontogene tumoren blijken meer voor te komen bij de hond dan bij andere huisdieren. Louter op basis van het klinisch voorkomen van een oraal gezwel, zoals in bovenstaande casus, is het moeilijk om een diagnose te stellen. Uit de literatuur blijkt dat CT een uitstekende hulp vormt bij de diagnosestelling, maar aangezien er niet steeds een CT-toestel voorhanden is in de praktijk, blijft beeldvorming vaak beperkt tot radiografische opnamen. Radiografie kan in het geval van een samengesteld odontoom diagnostische waarde hebben wanneer de typische tandachtige structuurtjes of “denticles” zichtbaar zijn. Deze pathognomonische letsels kunnen echter niet in alle gevallen radiografisch worden waargenomen. Dit alles illustreert het belang van het histopathologisch onderzoek voor het stellen van een definitieve diagnose. Pas wanneer er een definitieve diagnose gesteld is, kan uitspraak gedaan worden over de prognose en kan de correcte therapie worden ingesteld.

DANKWOORD

De auteurs wensen collega Yves Debosschere te bedanken voor het maken en delen van de macroscopische foto's.

REFERENTIES

- Arzi, B., Verstraete, F. J. (2012). Clinical staging and biopsy of maxillofacial tumors. In: F. J. Verstraete, M. J. Lommer (editors). *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and cats*. Eerste editie, Saunders Elsevier. Edingburgh, Verenigd Koninkrijk. pp. 373-380.
- Bannon, K. M. (2013). Clinical canine dental radiography. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 43, 507-532.
- Bell, C. M., Soukup, J. W. (2014). Nomenclature and classification of odontogenic tumors - part ii: clarification of specific nomenclature. *Journal of Veterinary Dentistry* 31(4), 234-243.
- Boehm, B., Breuer, W., Hermanns, W. (2011). Odontogene Tumoren bei Hund und Katze. *Tierärztliche Praxis Kleintiere* 39, 305-312.
- Chamberlain, T. P., Lommer, M. J. (2012). Clinical behaviour of odontogenic tumors. In: F. J. Verstraete, M. J. Lommer (editors). *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*. Eerste editie, Saunders Elsevier. Edingburgh, Verenigd Koninkrijk, pp. 403-410.
- Costa, L. A. V. S., Lopes, B. F., Lanis, A. B., de Oliveira, D. C., Giannotti, J. G., Costa, F.S. (2010). Bone demineralization in the lumbar spine of dogs submitted to prednisone therapy. *Journal. Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33, 583-586.
- D'Astous, J. (2011). An overview of dentigerous cysts in dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal* 52, 905-907.
- Fiani, N., Verstraete, F. J., Kass, P. H., Cox, D. P. (2011). Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995-2005). *Journal of American Veterinary Medical Association* 238(4), 495-500.
- Fulton, A. J., Fiani, N., Verstraete, F. J. (2014). Canine pediatric dentistry. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 44, 303-324.
- Gardner, D. G. (1978). The concept of hamartomas: its relevance to the pathogenesis of odontogenic lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 45, 884-886.
- Gardner, D. G. (1992). An orderly approach to the study of odontogenic tumours in animals. *Journal of Comparative Pathology* 107, 427-438.
- Hale, F. A. (2005). Juvenile veterinary dentistry. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 35, 789-817.
- Heinen, G. A. (2011). *Odontogenic Cysts in Dogs: Results of Surgical Treatment*. Faculty of Veterinary Medicine, Department of Clinical Science of Companion Animals. Utrecht: Utrecht University.
- Kramer, I. R., Pindborg, J. J., Shear, M. (1992). *WHO International Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Odontogenic Tumours*. Tweede editie, Springer-Verlag. Heidelberg.
- Lommer, M. J., Verstraete, F. J. (2012). Principles of oral oncologic surgery. In: F. J. Verstraete, M. J. Lommer (editors). *Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats*, Saunders Elsevier. Edingburgh, Verenigd Koninkrijk, pp. 423-430.
- Meyers, B., Boy, S. C., Steenkamp, G. (2007). Diagnosis and management of odontogenic myxoma in a dog. *Journal of Veterinary Dentistry* 24, 166-171.
- Niemiec, B. A. (2010). Pathology in the pediatric patient. In: B. A. Niemiec (editor). *Color Handbook of Small Animal Dental, Oral and Maxillofacial Disease*. Manson Publishing Limited, London, pp. 89-126.
- Papadimitriou, S., Papazoglou, L. G., Tontis, D., Tziafas, D., Papaionnnon, N., Patsikas, M. N. (2005). Compound maxillary odontoma in a young German shepherd dog. *Journal of Small Animal Practice* 46, 146-150.
- Poulet, F. M., Valentine, B. A., Summers, B. A. (1992). A survey of epithelial odontogenic tumors and cysts in dogs and cats. *Veterinary Pathology* 29, 369-80.
- Radlinsky, M. G. (2013). Chapter 20: Surgery of the digestive system. In: T. W. Fossum (editor). *Small Animal Surgery*. Vierde editie, Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, V.S. pp. 386-583.
- Schmidt, J. M., North, S. M., Freeman, K. P., Ramiro-Ibañez, F. (2010). Canine paediatric oncology: retrospective assessment of 9522 tumours in dogs up to 12 months (1993-2008). *Veterinary and Comparative Oncology* 8, 283-292.
- Soukup, J. W., Lawrence, J. A., Pinkerton, M. E., Schwartz, T. (2009). Computed tomography-assisted management of a mandibular dentigerous cyst in a dog with nasal carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235, 710-714.
- Stolze, M., Zaisser, A., Quandt, A., Kirchhoff, A. (2004). Chirurgische Therapie zusammengesetzter Odontome mit autogenen Knochentransplantaten beim Hund. *Praktischer Tierarzt* 85, 166-173.
- Svendenius, L., Warfvinge, G. (2010). Oral pathology in Swedish dogs: a retrospective study of 280 biopsies. *Journal of Veterinary Dentistry* 27, 91-97.
- Verhaert, L. (2010). Oral proliferative lesions in the dog and cat. *European Journal of Companion Animal Practice* 20, 252-264.
- Verstraete, F. J., Ligthelm, A. J., Weber, A. (1992). The histological nature of epulides in dogs. *Journal of Comparative Pathology* 106, p. 169-182.
- Walsh, K. M., Denholm, L. J., Cooper, B. J. (1987). Epithelial odontogenic tumours in domestic animals. *Journal of Comparative Pathology* 97, 503-521.

Orale ivermectine-intoxicatie op een vleeskalverbedrijf

Oral ivermectin intoxication on a veal farm

¹H. Vermeulen, ¹B. Pardon, ²S. Croubels, ³J. Vercruyse, ¹P. Deprez

¹Vakgroep Interne Geneeskunde en Klinische Biologie van de Grote Huisdieren

²Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie

³Vakgroep Virologie, Parasitologie en Immunologie

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

bart.pardon@ugent.be

SAMENVATTING

In deze casus wordt een vermoedelijk kwaadwillige, orale ivermectine-intoxicatie op een Vlaams vleeskalverbedrijf besproken. Alle 330 kalveren van twee tot vier weken oud werden in de eerste week na aankomst op het bedrijf getroffen. De symptomen waren ernstige depressie, het neerliggen in laterale of sternale positie, tremor en kopschudden. Uiteindelijk stierf 13,6% van de kalveren. De overige dieren herstelden gradueel met ondersteunende orale rehydratatie-therapie over een termijn van vijf tot zeven dagen. In de kunstmelk kon een ivermectinegehalte van 35 mg/kg aangetoond worden. In het serum van drie kalveren werden ivermectinegehalten van 0,75 mg/kg tot 1,1 mg/kg gevonden. De vermoedelijk toegediende dosering was 1,75 mg/kg lichaamsgewicht voor een gemiddeld kalf (40 kg). In deze casus wordt aangetoond dat orale toxiciteitsverschijnselen van ivermectine bij kalveren van twee tot vier weken oud kunnen optreden aan een dosis die 8,75 keer hoger is dan de geregistreerde therapeutische dosis voor subcutane toediening bij rundvee.

ABSTRACT

In this case report, a presumably deliberate oral ivermectin intoxication is described on a veal farm, in the first week after arrival of the calves. All 330 calves, aged between two and four weeks, showed severe depression, sternal to lateral recumbency, tremor and headshaking. Of the calves, 13.6% died. The remaining animals gradually recovered within five to seven days with supportive oral rehydration therapy. The source of intoxication was the milk replacer with an ivermectin concentration of 35 mg/kg. The serum of three affected calves contained ivermectin between 0.75 mg/kg and 1.1 mg/kg. The suspected oral dose of ivermectin was 1.75 mg/kg bodyweight for an average calf (40 kg). This report demonstrates that signs of oral ivermectin intoxication may occur in calves of two to four weeks of age at a dose 8.75 times the registered therapeutic dose for subcutaneous administration in cattle.

INLEIDING

Ivermectine is een semisyntetisch macrocyclisch lacton (ML) dat bestaat uit een mengsel van twee homologen: niet minder dan 80% 22,23-dihydro-avermectine B_{1a} en niet meer dan 20% 22,23-dihydro-avermectine B_{1b} (Lanusse et al., 2009). ML's zijn antiparasitaire geneesmiddelen die veel gebruikt worden in de diergeneeskunde (Gupta, 2007). Ze bestaan al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw en zijn commercieel beschikbaar voor runderen, schapen, geiten, paarden, varkens, honden en katten. Zowel

ectoparasieten als de meeste endoparasieten zijn gevoelig voor deze producten. Enkel cestoden en trematoden zijn van nature resistent (Gupta, 2007).

De werking van ML's berust vooral op de glutamaat-gereguleerde chloridekanalen in het centrale zenuwstelsel van de parasieten (Mealey, 2013). Wanneer ML's aan deze kanalen binden, worden deze niet meer gesloten met een permanente influx van chloride-ionen in de neuronen tot gevolg. De lading van de celmembranen wordt aldus gewijzigd en door deze hyperpolarisatie kan de normale neurotransmissie niet meer doorgaan. Doordat deze glutamaat-gereguleerde chlo-

ridekanalen niet voorkomen in het centrale zenuwstelsel van zoogdieren, hebben ML's een brede therapeutische marge (Kohler, 2001). Bij hoge concentraties hebben ML's echter ook een activiteit op γ -aminoboterzuur (GABA)-afhankelijke chloridekanalen. GABA is de belangrijkste neurotransmitter aanwezig in het centrale zenuwstelsel van zoogdieren. Dit verklaart de toxiciteit van ML's bij zoogdieren bij hogere concentraties.

Bij herkauwers hebben ML's een erg brede veiligheidsmarge. Orale producten hebben een heel lage biologische beschikbaarheid door de aanwezigheid van een voormagencomplex bij deze dieren (Hsu, 2008). Orale intoxicatieverschijnselen zijn daardoor zeldzaam. Onderzoek wijst uit dat symptomen van intoxicatie met ivermectine kunnen worden waargenomen bij herkauwers wanneer vijf tot tien keer de aanbevolen dosis wordt toegediend (Gupta, 2007). De voornaamste symptomen bij ivermectine-intoxicatie zijn lusteloosheid, mydriasis, ataxie, decubitus en coma (Hsu, 2008). Jonge dieren blijken gevoeliger te zijn dan volwassen dieren. Dit werd onder andere reeds aangetoond bij biggen en bij kittens (Sanford et al., 1988; Song, 1991). Rapporteringen van intoxicatie met ML's bij herkauwers zijn zeer schaars (Seaman et al., 1987; Button et al., 1988; Seixas et al., 2006).

In deze casuïstiek wordt een geval van ivermectine-intoxicatie bij witvleeskalveren met neurologische symptomen en massale sterfte beschreven (Figuur 1).

CASUÏSTIEK

Anamnese

Het beschreven geval deed zich voor in mei 2012 op een Kempisch witvleeskalverbedrijf met 330 dieren, zowel met holstein-friesian- als Belgisch witblauwe kalveren. De infrastructuur en het management waren zoals ze gebruikelijk zijn in de Vlaamse vleeskalverhouderij (Pardon et al., 2014). De getroffen dieren waren vier dagen aanwezig op het bedrijf en hadden een leeftijd variërend tussen twee en vier weken. De dieren kregen vanaf hun aankomst oraal colistine (Emdocolin 50%®, Emdoka, België) toegediend aan een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht (LG) verdeeld over twee maaltijden. De veehouder bemerkte bij de avondvoeding op dag vier na aankomst dat de geformuleerde kunstmelk een aparte kruidige geur vertoonde. Uit argwaan nam hij hiervan een monster en plaatste dit in de diepvries. Daarna voederde hij de melk aan de dieren.

De volgende ochtend lag 60 % van de kalveren in laterale decubitus neer en de overige 40% in sternale lichaamspositie. Vrijwel alle kalveren vertoonden erge depressie, tremoren en kopschudden. Enkele kalveren vertoonden hypersalivatie.

Op dag twee na consumptie van de verdachte melk werden twee levende en vier gestorven kalveren aangeboden op de Faculteit Diergeneeskunde, UGent



Figuur 1. Holstein-friesianwitvleeskalf van twee à drie weken oud lijdend aan ivermectine-intoxicatie. Bemerkt de laterale lichaamspositie, depressie en abnormale positie van de kop.

voor onderzoek. Beide levend aangeboden kalveren vertoonden, net zoals de andere kalveren in de cohort, kopschudden, tremoren, laterale decubitus en ernstige depressie (Figuur 1). De pupilreflex was bij beide kalveren positief. Eén kalf vertoonde strabismus. Beide dieren hadden hypothermie (36,6°C en 36,3°C respectievelijk, normaal [38,5-39,5°C]), bradycardie (82 en 56 bpm respectievelijk, normaal [100-140 bpm]), tachypnee (beide 84 ademhalingen per minuut, normaal [30-45 ademhalingen per minuut]) en mucosale congestie. Op auscultatie waren versterkte ademgeluiden te horen, voornamelijk op de craniale longkwabben. De dieren vertoonden een positieve tracheareflex. Echografisch onderzoek bevestigde de aanwezigheid van een pneumonie van de craniale kwabben. De kalveren maakten macroscopisch normale mest. Bloedonderzoek vertoonde een stijging van het lactaat-dehydrogenasegehalte (2615 mU/mL en 3000 mU/mL respectievelijk, normaal [692-1450 mU/mL]). Eén kalf vertoonde een te laag eiwitgehalte (49 g/L, normaal [60-80 g/L]) en een te hoog leukocytengehalte (14,2 x10⁹ cellen/L, normaal [6,0-9,0 x10⁹ cellen/L]). De dieren werden behandeld met warme fysiologische infusievloeistof met 5% glucose en werden onder een infraroodlamp gelegd. De melkgift werd gespreid over vijf voedingen. De kalveren kregen dagelijks vitamine B1 toegediend (dosering 10 mg/kg LG IV). Omwille van de pneumonie werden de kalveren tevens behandeld met florfenicol (Nuflor®, Intervet International, België) en meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim, België). Het ene kalf is gestorven op de derde dag na aankomst op de kliniek, het andere kalf herstelde volledig na een periode van negen dagen.

Lijkschouwing

Bij de vijf autopsies werd telkens catarrale enteritis en catarrale bronchopneumonie vastgesteld. Alle

kalveren waren in meerdere of mindere mate gedehydrateerd en in onvoldoende lichaamsconditie. Uit de pneumonie werd *Mycoplasma bovis* in reïncultuur geïsoleerd. Er konden geen macroscopische of histologische afwijkingen worden vastgesteld die de zenuwsymptomen konden verklaren.

Differentiaaldiagnose

De klinische bevindingen zijn indicatief voor een aandoening ter hoogte van de grote hersenen. Het grootschalige en snelle optreden van de ziekte tekenen is sterk suggestief voor intoxicatie. Tal van intoxicaties kunnen gelijkaardige symptomen veroorzaken. De belangrijkste intoxicaties waarmee rekening werd gehouden, waren intoxicaties met colistine, lood en amitraz. Colistine (Emdocolin 50%®, Emdoka, België) werd standaard in dubbele dosis aan de kalveren gegeven. Loodintoxicatie komt occasioneel voor bij runderen (Vandenbroucke et al., 2010) en amitraz (Tactic®, Intervet International, België) was aanwezig op het bedrijf zelf. Doordat een dubbele dosering van colistine werd toegepast bij deze kalveren werd dit door de bedrijfsdierenarts initieel aanzien als de meest voor de hand liggende diagnose, ook al werden in het verleden hiermee geen problemen ondervonden op het bedrijf. Polymyxinen kennen echter geen orale absorptie (Lanusse et al., 2009). Loodintoxicatie leek weinig waarschijnlijk gezien er geen contact was met een potentiële bron.

Bijkomend toxicologisch onderzoek

Op het melkstaal dat door de veehouder op voorhand werd bemonsterd, werd bijkomend toxicologisch onderzoek uitgevoerd. Specifiek onderzoek naar het acaricide amitraz was negatief. Een brede screening naar pesticiden en herbiciden werd uitgevoerd via chromatografie met massaspectrometrische detectie (Fytolab, Zwijnaarde). Hierbij werd er 0,015 mg/kg tebuconazole aangetroffen in de melk. Tebuconazole is een fungicide behorend tot de triazole klasse. In de literatuur wordt een lage orale toxiciteit beschreven (Lee en Wood, 1987; Gupta et al., 2007). Bij het schaap wordt een LD₅₀-dosering van 625 mg/kg gemeld (Anoniem, 2003). De aangetroffen hoeveelheid tebuconazole was bijgevolg veel te laag om de symptomen te verklaren. Deze eerste brede screening naar herbiciden en pesticiden leverde bijgevolg geen diagnose op.

Ongeveer tien dagen na de eerste analyses meldde de bedrijfsdierenarts dat de kruidige geur van de melk sterk overeenkwam met een commerciële pour-on 0,5% ivermectineformulatie (Noromectin pour-on®, Norbrook Lab, België). Bijgevolg werd een bijkomende analyse van ivermectine aangevraagd en werd een gehalte van 35 mg/kg ivermectine in de melk vastgesteld. In de veronderstelling van een melkverstrekking van twee L per maaltijd per kalf betekent dit een oraal

toegediende dosering van 70 mg ivermectine per kalf. Omgerekend naar een gemiddeld lichaamsgewicht van ongeveer 40 kg betekent dit een toegediende dosering van 1,75 mg/kg LG. Dit is 8,75 maal de aanbevolen dosering voor ivermectine bij subcutane (SC) injectie. Rekening houdende met de gevoeligheid van jonge dieren voor ivermectine-intoxicatie kwam deze diagnose met de aanwezige ziekte tekenen overeen. Vervolgens werden de ivermectinegehalten in drie diepgevroren serumstalen bepaald. Deze stalen werden genomen van drie willekeurig gekozen levende kalveren op dag twee na consumptie van de verdachte melk. Hierbij werden ivermectinegehalten gevonden van 0,75 mg/kg, 1 mg/kg en 1,1 mg/kg. Deze gehalten overstegen de maximale plasmaconcentraties van 35-50 µg/L bij SC therapeutische dosering van 0,2 mg/kg LG (SKP Ivomec1%®, Merial, België).

Hoe de ivermectine precies in de melk terechtgekomen was, is niet volledig duidelijk. Doordat de veehouder op dat moment in onmin leefde met een buurman, was er een sterk vermoeden van moedwillige vergiftiging. Er werd dan ook een gerechtelijk onderzoek opgestart.

Verdere evolutie

Op het einde van de eerste dag na toediening lag 80% van de kalveren in laterale decubitus. Slechts 10% van de dieren was in staat de aangeboden elektrolietenoplossing te drinken. Op dag twee na toediening stierven de eerste zes kalveren. Dezelfde dag kon 50% van de dieren terug rechtstaan en 70% van de dieren kon zelfstandig drinken. Op dag drie waren er reeds 16 gestorven kalveren (4,7%), maar was 15% terug totaal hersteld. Op dag zeven na opname waren er in totaal 45 kalveren gestorven (13,6%) en waren de overige dieren in grote mate hersteld.

DISCUSSIE

ML's hebben een brede therapeutische marge, in het bijzonder bij runderen, paarden en varkens. De aanbevolen dosering bij SC ML-toediening bij runderen is 0,2 mg/kg LG, terwijl de minimaal toxische dosis vijf keer zoveel bedraagt (Gupta, 2007). De klinische symptomen die voorkomen bij een intoxicatie met ML's zijn dezelfde als bij andere geneesmiddelen die hun invloed uitoefenen op de GABA-pathways in het centrale zenuwstelsel. Deze symptomen kunnen bestaan uit ataxie, diverse gradaties van depressie (sopor, stupor en coma), het onvermogen tot rechtstaan, desoriëntatie, mydriasis, blindheid, speekselvloed, tremoren, spasmen, bradypnee, hypothermie, bradycardie, hypoxie en uiteindelijk sterfte (Gupta, 2007; Mealey, 2013). Deze ziekte tekenen kunnen gedurende enkele weken persisteren. De ernst van de symptomen is niet gecorreleerd met de duur van de symptomen (Gupta, 2007).

Jongere dieren zijn gevoeliger voor ML's dan volwassen dieren omdat vooral neonati een verhoogde permeabiliteit van de bloed-hersenenbarrière vertonen. Dit werd reeds aangetoond bij katten en biggen en werd geobserveerd bij veulens (Sanford et al., 1988; Song, 1991). In Australië werden reeds klinische symptomen vastgesteld bij kalveren die in één geval ongeveer 0,3 mg/kg LG abamectine hadden gekregen (Button et al., 1988). Abamectine is het oorspronkelijke product waarop onder andere ivermectine is gebaseerd (Lanusse et al., 2009). De kalveren waren intramusculair behandeld en niet zoals aanbevolen via subcutane weg. In een andere casus werden symptomen waargenomen bij kalveren die 0,6 mg/kg LG SC abamectine hadden gekregen (Button et al., 1988). Dit is drie keer de aanbevolen dosering van 0,2 mg/kg LG. Nochtans is de maximaal toegelaten dosering van ivermectine vóór er klinische symptomen optreden volgens Gupta (2007) vijf keer de aanbevolen dosering, namelijk 1,0 mg/kg LG SC. De farmacokinetiek en de aanbevolen doseringen van abamectine en ivermectine zijn sterk gelijklopend (Lanusse et al., 2009). Fabrikanten raden aan om dieren niet te behandelen vóór ze een leeftijd van 16 weken hebben bereikt (Button et al., 1988).

De absorptie van ivermectine bij monogastrische dieren is sneller na orale dosering dan na subcutane injectie, en de molecule diffundeert vlot in alle weefsels en organen, waarna het vooral in vetweefsel lange tijd aanwezig blijft (Canga et al., 2009). Bij ruminerende dieren zakt de biobeschikbaarheid van een eenmalige orale dosering naar 26% in vergelijking met subcutane toediening (Canga et al., 2009). ML's kennen een uitgesproken enterohepatische kringloop. ML's zijn lipofiel en worden vooral via de lever gemetaboliseerd en vervolgens uitgescheiden in de gal. Een klein aandeel wordt in het vetweefsel gemetaboliseerd. Daarnaast kennen ML's ook een P-glycoproteïne-gemedieerde, intestinale secretie (Lanusse et al., 2009). Het overgrote aandeel (98-99%) van ivermectine wordt uitgescheiden via feces, waarvan 50% in onveranderde vorm en 50% als metabolieten of afbraakproducten (SKP Ivomec1%®, Merial, België) (Chiu et al., 1987). De resterende 1-2% van de gedoseerde hoeveelheid wordt in urine teruggevonden (Chiu et al., 1990).

De analytische bepaling van ivermectine gebeurde door de bepaling van het ivermectine B_{1a} isomeer. De concentratiebepalingen vermeld in dit artikel zijn opgesteld aan de hand van een calibratiecurve over het hele meetveld. Alle vermelde concentraties mogen dus als absoluut beschouwd worden. De vastgestelde concentraties gevonden in de diepgevroren serumstalen leken aan de hoge kant (0,75 tot 1,1 mg/kg). Dit kan waarschijnlijk verklaard worden door de snelle absorptie van ivermectine na orale dosering bij monogastrische dieren (Canga et al., 2009). Mestorino et al. (2003) rapporteerden een t_{max} van 31,9 uur na vloei-bare orale toediening van ivermectine aan schapen.

Deze gerapporteerde tijd komt ongeveer overeen met het tijdstip van het nemen van de serumstalen.

Tijdens het optreden van het voorliggende geval werd niet specifiek nagegaan of er een verschil in symptomen was tussen de holstein-friesiankalveren en de Belgisch witblauwe kalveren. Eerder werd aangetoond dat Belgisch witblauwe kalveren hogere plasmapiekconcentraties vertonen dan holstein-friesiankalveren bij eenzelfde ivermectinetoediening via subcutane weg (Vercruysse et al., 2007). Dit verschil is vermoedelijk te wijten aan het feit dat de karkassen van holstein-friesianrunderen een relatief hogere vetinhoud vertonen dan de karkassen van Belgisch witblauwe dieren (Vercruysse et al., 2007). Deze casus toont aan dat het wel degelijk mogelijk is dat ivermectinotoxiciteitsverschijnselen aanwezig zijn na orale toediening van een pour-onformulering bij jonge kalveren. Deze dieren werden echter ook blootgesteld aan tal van andere stressoren en pathogenen, inherent aan het productiesysteem bij vleeskalveren, waaronder *M. bovis*. De te lage lichaamsconditie van verschillende van deze dieren kan eveneens verder bijgedragen hebben tot de toegenomen ernst van de intoxicatie. Er werd echter geen effect van lichaamsconditie op de uitscheiding van ivermectine na intraveneuze en subcutane toediening waargenomen (Craven et al., 2001, 2002a, 2002b). Het is niet duidelijk hoe groot het aandeel van catarrale pneumonie in de uiteindelijke sterfte was.

In deze casus werd duidelijk aangetoond dat zelfs bij uitgesproken en acute klinische verschijnselen en de beschikbaarheid van brede laboratoriumscreeningstechnieken, de door de veehouder en de dierenarts aangeleverde informatie met betrekking tot mogelijke producten cruciaal was voor de uiteindelijke diagnose. Voor het verzamelen van gerechtelijk bewijs is het aantonen van de gifstof in de voeding vaak essentieel, maar helaas zelden beschikbaar daar alle voeding meestal al lang opgenomen is vooraleer de ziekteverschijnselen optreden. De vooruitziendheid van de veehouder met betrekking tot het bewaren van een monster was dan ook een cruciaal element in het bevestigen van de diagnose in deze casus.

Er is geen specifiek antidoot voorhanden bij ivermectine-intoxicatie. Het gebruik van verschillende GABA-antagonisten als antidoot bij ivermectine-intoxicatie werd getest, maar deze bleken onvoldoende effectief te zijn (Mealey, 2013). Zo werd bijvoorbeeld geen verbetering waargenomen bij de toediening van picrotoxine als antidoot bij kalveren (Button et al., 1988).

De behandeling berust voornamelijk op een ondersteunende en symptomatische therapie. Wanneer de opname van de geneesmiddelen bij monogastrische dieren minder dan twee uur geleden is, kunnen emetica worden gebruikt om het niet-geresorbeerde deel van het geneesmiddel te verwijderen (Mealey, 2013). Door de uitgesproken enterohepatische kringloop van ML's kan een behandeling met actieve kool even-

eens toegepast worden (Gupta, 2007). De ondersteunende therapie kan bestaan uit intraveneuze en/of orale elektrolytentherapie, nutritionele ondersteuning en preventie van decubitusletsels (door de kalveren bijvoorbeeld herhaaldelijk van kant te wisselen). Bloedgasanalyse kan helpen bepalen of beademingsondersteuning aan de hand van zuurstoftoediening nodig is of niet (Mealey, 2013). Het toedienen van vloeistoffen bij intoxicatie met ML's heeft geen effect op de eliminatie van deze stoffen. ML's worden vooral uitgescheiden via de gal in de feces en zeer weinig in de urine (Chiu et al., 1990; Dawson, 2011).

Het verstrekken van een intraveneuze lipid- (of vet) emulsie (ILE) is in de humane geneeskunde in enkele gevallen gunstig gebleken bij de behandeling van toxicosen met lipofiele geneesmiddelen (Jamaty et al., 2010; Myung et al., 2015). Doordat ML's vetoplosbaar zijn, komen zij in aanmerking voor een ILE-therapie. Het gebruik van ILE-therapie bij dieren is nog niet wijdverspreid, maar is wel reeds gunstig gebleken bij avermectine-intoxicaties bij honden en paarden (Clarke et al., 2011; Bruenisholz et al., 2012). Bij ILE-therapie worden triglyceriden en fosfolipiden intraveneus toegediend. Deze vetemulsies vormen chylomicronachtige druppels in het serum van de patiënt. De lipofiele geneesmiddelen worden in deze "sinks" gevangen waardoor ze niet beschikbaar zijn om op de receptoren van hun werkingsplaats te binden (Peterson, 2013).

Opvallend tijdens deze casus was het snel optreden van de symptomen. Op dag één kregen de kalveren ivermectine toegediend. Na 12 uur lagen alle kalveren neer (40% sternaal, 60% lateraal) en vertoonden ze de gekende symptomen. Na 24 uur was het percentage kalveren in laterale decubitus nog gestegen. Tegen dag twee echter kon 50% van de kalveren alweer (tijdelijk) rechtstaan om te drinken. Op dag drie was 15% van de kalveren reeds opnieuw kerngezond en op dag zes gebeurde de laatste spontane sterfte. De volledige intoxicatie heeft dus slechts een kleine week geduurd.

Wat de precieze oorsprong van de ivermectine in de melk was, is niet volledig duidelijk. Doordat de veehouder in onmin leefde met een buurman was er een sterk vermoeden van moedwillige vergiftiging. Er waren 330 kalveren aanwezig die elk twee liter melk dronken per voederbeurt. Er kan dus uitgegaan worden van een melkvoorziening van 660 liter. Het gehalte aan ivermectine in de melk werd vastgesteld op 34,6 mg/kg. Dit betekent een totale toegediende hoeveelheid van 22,8 g ivermectine. Een pour-onproduct bevat 5 mg/ml ivermectine. Dit betekent dat bij een moedwillige toediening ongeveer 4,7 liter pour-on aan de melk werd toegevoegd. Na afronding zijn dit twee commerciële verpakkingen van 2,5 liter.

De precieze oorsprong van de tebuconazole in de melk is eveneens onduidelijk. Het is theoretisch mogelijk dat sporen van herbiciden routinematig in melkpoeders aanwezig zijn, doordat deze melkpoeders plantaardige eiwitten bevatten.

Uiteindelijk zijn 45 kalveren van de 330 getroffen kalveren gestorven (13,6%). Door het endemisch voorkomen van "bovine respiratory disease" in de vleeskalversector is het niet duidelijk hoe groot het aandeel was van de catarrale pneumonie in de uiteindelijke sterfte. Vermoedelijk is de ivermectine-intoxicatie alleen niet verantwoordelijk geweest voor de zeer hoge mortaliteit.

CONCLUSIE

In deze casus wordt een vermoedelijk moedwillige orale ivermectine-intoxicatie op een vleeskalverbedrijf beschreven. De casus was grootschalig en kende een acuut verloop. De intoxicatie veroorzaakte neurologische symptomen bij alle kalveren en was uiteindelijk fataal voor 13,6% van de dieren. Hoewel het hier niet om een applicatie binnen de registratie van het geneesmiddel ging, wordt in deze casus een duidelijke gevoeligheid voor ivermectine-overdosering aangetoond bij kalveren tussen twee en vier weken oud. Het valt niet uit te sluiten dat andere factoren, zoals het lage lichaamsgewicht, de recente stresssituaties kort na aankomst op het bedrijf en de aanwezige infectieziekten, de symptomatologie en mortaliteit hebben verergerd.

REFERENTIES

- Anoniem (2003). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Zesde editie, Wiley-VCH Verlag, Germany.
- Bruenisholz H., Kupper J., Muentener C. R., Dally A., Kraemer T., Naegeli H., Schwarzwald C. C. (2012). Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland pony using intravenous administration of a lipid emulsion. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 407-411.
- Button C., Barton R., Honey P., Rickford P. (1988). Avermectin toxicity in calves and an evaluation of picrotoxin as an antidote. *Australian Veterinary Journal* 65, 157-158.
- Canga A. G., Prieto A. M. S., Liébana M. J. D., Martínez N. F., Vega M. S., Vieitez J. J. G. (2009). The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal* 179, 25-37.
- Chiu S. H. L., Green M. L., Baylis F. P., Eline D., Rosegay A., Meriwether H., Jacob T. A. (1990). Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep, and rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 38, 2072-2078.
- Chiu S. H. L., Taub R., Sestokas E., Lu A. Y. H., Jacob T.A. (1987). Comparative in vivo and in vitro metabolism of ivermectin in steers, sheep, swine and rats. *Drug Metabolism Reviews* 18, 289-302.
- Clarke D. L., Lee J. A., Murphy L. A., Reineke E. L. (2011). Use of intravenous lipid emulsion to treat ivermectin toxicosis in a Border Collie. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239, 1328-1333.
- Craven J., Bjørn H., Hennessy D. R., Friis C., Nansen P. (2001). Pharmacokinetics of moxidectin and ivermectin

- following intravenous injection in pigs with different body compositions. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 24, 99-104.
- Craven J., Bjørn H., Hennessy D. R., Friis C. (2002a). The effects of body composition on the pharmacokinetics of subcutaneously injected ivermectin and moxidectin in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 227-232.
- Craven J., Hennessy D. R., Friis C. (2002b). Does the rate of fat deposition influence the pharmacokinetic disposition of subcutaneously administered moxidectin and ivermectin in pigs? *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 351-357.
- Dawson D. R. (2011). Toxins and adverse drug reactions affecting the equine nervous system. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 27, 507-526.
- Gupta R. C. (2007). *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Elsevier, Londen, UK.
- Hsu W. H. (2008). *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA.
- Jamaty C., Bailey B., Larocque A., Notebaert E., Sanogo K., Chauny J. M. (2010). Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clinical Toxicology* 48, 1-27.
- Kohler P. (2001). The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal of Parasitology* 31, 336-345.
- Lanusse C. E., Lifschitz A. L., Imperiale F. A. (2009). Macrocytic Lactones: Endectocide Compounds. In: Riviere J. E., Papich M. G. (Editors) *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 9de editie, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, USA, p. 1119-1144.
- Lee S. G. K., Wood S. E. (1987). The metabolism of folicur in dairy goats. Unpublished report Ref. No. MR 94882.
- Mealey K. L. (2013). Ivermectin: macrolide antiparasitic agents. In: Peterson M. E., Talcott P. A. (Editors). *Small Animal Toxicology* Derde editie, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, p. 785-794.
- Mestorino N., Turic E., Pesoa J., Echeverría J., Errecalde J. O. (2003). Pharmacokinetics in plasma of ivermectin after its oral (solution and tablets) administration to sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 26, 307-309.
- Myung J., Ko D. R., Kong T., Joo Y. S., You J. S., Chung S. P. (2015). Effect of intravenous lipid emulsion in the patient with acute poisoning: a systematic review. *Journal of the Korean Society of Clinical Toxicology* 13, 1-10.
- Pardon B., Catry B., Boone R., Theys H., De Bleecker K., Dewulf J., Deprez P. (2014). Characteristics and challenges of the modern Belgian veal industry. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 83, 155-163.
- Peterson M. E. (2013). Toxicologic decontamination. In: Peterson M. E., Talcott P. A. (Editors). *Small Animal Toxicology*. Derde editie, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, p. 785-794.
- Sanford S. E., Rehmtulla A. J., Josephson G. K. A. (1988). Ivermectin overdose and toxicosis in neonatal pigs. *Canadian Veterinary Journal* 29, 735-736.
- Seaman J. T., Eagleson J. S., Carrigan M. J., Webb R. F. (1987). Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Australian Veterinary Journal* 64, 284-285.
- Seixas J. N., Peixoto P. V., Armién A. G., Jabour F. F., Brito M. F. (2006). Clinical and pathogenetic aspects of abamectin poisoning in calves. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 26, 161-166.
- SKP Ivomec 1%®, Merial Belgium NV. Laatste herziening 30/07/2015.
- Song M. D. (1991). Using ivermectin to treat feline dermatoses caused by external parasites. *Veterinary Medicine* 86, 498-502.
- Vandenbroucke V., Van Pelt H., De Backer P., Croubels S. (2010). Animal poisonings in Belgium: a review of the past decade. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 79, 259-268.
- Vercruyse J., Deprez P., Everaert D., Bassissi F., Alvinerie M. (2008). Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to Holstein and Belgian Blue calves. *Veterinary Parasitology* 152, 136-140.

Mededeling



Dierenartsen Zonder Grenzen

organiseert op 10 mei 2016 een meet & greet met de Nigerese dierenarts Abdourahamane

Mahan die komt spreken over zijn werk voor Dierenartsen Zonder Grenzen in het veld.

Locatie: Vredhuis, Sint-Margrietstraat 9, B-9000 Gent.

Mediale patellaluxatie bij de hond

^{1,2}G. Verhoeven, ¹M. Dallago

¹Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820, Merelbeke

²Algemene Dierenkliniek Randstad, Frans Beirenslaan 155, B-2150 Borsbeek

geertverhoeven@hotmail.com

SAMENVATTING

Mediale patellaluxatie is een veel voorkomende aandoening bij de hond. Het komt het vaakst voor bij kleine honden maar grote hondenrassen kunnen zeker ook aangetast zijn. De meest voorkomende oorzaak van patellaluxatie is van congenitale oorsprong. Een traumatische oorzaak is zeldzaam. De origine van deze aandoening ligt in een verplaatsing van de krachten van het quadricepsmechanisme die tot misvorming van de femur, tibia en patella kan leiden. Therapeutische en chirurgische opties voor mediale patellaluxatie zijn reeds veelvuldig beschreven. In dit artikel wordt een samenvatting gegeven van de verschillende behandelingsopties en hun mogelijke complicaties.

INLEIDING

Mediale patellaluxatie (MPL) heeft twee oorzaken: storing tijdens de embryonale ontwikkeling en trauma. Bij de traumatische vorm is er een ruptuur van het laterale retinaculumbandje zonder een duidelijke voorgeschiedenis voor MPL. De congenitale vorm is het meest voorkomend. Voornamelijk kleine hondenrassen hebben te kampen met deze aandoening maar ook grotere rassen worden aangetast. Er zou mogelijk een erfelijke factor aan de grondslag liggen (Lavrijsen et al. 2014; Lavrijsen et al. 2013; Wangdee et al., 2014).

De geslachtsprevalentie is niet echt duidelijk. Volgens sommige bronnen zijn vrouwelijke dieren meer aangetast dan mannelijke (DeAngelis en Hohn, 1970; Denny en Minter, 1973; Priester, 1972; Willemer en Vasseur, 1987; Hayes et al., 1994) en vice versa (Arthurs en Langley-Hobbs, 2006; Gibbons et al., 2006; Remedios et al., 1992). De biomechanische oorzaak van MPL is te vinden in een abnormale werking van het quadricepsmechanisme. De quadriceps bestaat uit vier delen, waarvan de rectus femoris de meest belangrijke is in deze context (Budras et al., 2007). Deze heeft zijn origine onderaan de ilium vleugel, net voor het acetabulum en hecht vast op de patella, waarbij deze van mediaal naar meer lateraal loopt. Vanaf de patella gaat de quadriceps over in de patellaband om vast te hechten op de crista

tibiae. Indien de werking van het mechanisme bij het jonge dier niet goed is, zal dit gevolgen hebben voor de skeletale ontwikkeling van de achterpoot. Door de mediale tractie zal de crista tibiae naar mediaal verplaatsen ten opzichte van de diafyse. Dit versterkt de abnormale werking van het quadricepsmechanisme, zodat de patella nog minder druk uitoefent op de trochleagroef (Figuur 1). Volgens de wet van Wolff, die stelt dat een structuur zich pas normaal kan ontwikkelen wanneer het voldoende wordt belast (Denny en Butter, 2008), zal de trochleagroef zich in bovengenoemd geval onvoldoende of zelfs niet ontwikkelen zodat er een abnormaal glijvlak ontstaat (Fossum, 2007). De mediale trochlea kam is in deze gevallen vaak hypoplastisch, voornamelijk ter hoogte van het proximale deel. Door drukveranderingen ontstaat een onderontwikkelde mediale femurcondyl met een varusstand (O-benigheid) tot gevolg. Volgens sommige bronnen is er tevens een lage inclinatiehoek van de femurnek (Yasukawa et al., 2016). Het laterale retinaculumbandje rekt uit en het mediale retinaculumbandje krimpt. In chronische gevallen ontstaat er artrose met hypertrofisch kraakbeen ter hoogte van de laterale trochleakam. De mediale trochleakam en de onderkant van de patella kunnen een kraakbeenletsel vertonen (eburnatie) door herhaaldelijke wrijving. Bij sommige rassen, zoals de Franse en Engelse bulldog is er hypertrofie van de kraakbeenschijf rondom de patella. Volgens een aantal studies is een te hoge positie

van de patella ten opzichte van de trochleagroef (patella alta) een predisponerende factor bij middelgrote tot grote rassen (Mostafa et al., 2008; Johnson et al., 2006).

De symptomen van MPL kunnen variëren van geen tot erg manken. Veel honden worden per toeval gediagnosticeerd tijdens een routinecontrole zonder dat ze symptomen vertonen. Andere komen met de specifieke klacht van intermitterend tot aanhoudend manken. Het af en toe hinken is een veelvoorkomende klacht. Tijdens het orthopedisch onderzoek kan de patella in de groef zitten of ernaast. Bij het wakkere en soms erg gespannen dier kan het vrij moeilijk zijn om de patella te dislokeren, ook al wijzen de symptomen in de richting van MPL. Het strekken van de heup en intern roteren van de tibia met druk naar mediaal op de patella kunnen luxatie uitlokken. Soms is dit pijnlijk. Sedatie is soms nodig om de aandoening middels palpatie vast te stellen. Anderzijds is luxatie soms gemakkelijk uit te lokken, zonder dat het dier hier last van ondervindt.

Er werd een (subjectief) gradatiesysteem ontwikkeld volgens Putnam (1968) en Singleton (1969) dat neerkomt op de volgende indeling:

Graad 1: de patella is manueel te luxeren maar reduceert spontaan

Graad 2: de patella luxeert spontaan en heeft manuele druk nodig om te reduceren; er is lichte mediale deviatie van de crista tibiae

Graad 3: de patella is permanent geluxeerd, kan manueel worden gereduceerd maar herluxeert spontaan; er is aanzienlijke mediale deviatie van de crista tibiae

Graad 4: de patella is mediaal gefixeerd en niet reduceerbaar; de crista tibiae is 60-90° intern gerooteerd.

De gradatie kan van belang zijn in de eradicatie van de aandoening indien deze erfelijk zou zijn en bij de chirurgische therapiekeuze. Echter, het toekennen van een graad blijft subjectief. Er werd nog geen onderzoek verricht naar een consensus tussen beoordelaars of naar de invloed van sedatie op de laxiteit van de patella.

BEHANDELING

Over de vraag of elke hond met MPL chirurgisch moet worden behandeld, is reeds veel discussie geweest. Volgens DeAngelis (1971) moest elke hond met MPL geopereerd worden omdat MPL niet spontaan geneest, er artrose ontstaat en omdat er predispositie is voor het ontwikkelen van een voorstekruisbandruptuur. Deze stelling werd bijgesteld door Nunamaker (1985). Hij raadde aan om enkel manke honden te opereren. Volgens Gibbons (2006) is het beste om grote rassen met een graad 1 en 2 MPL te opereren. Grotere honden die conservatief worden behandeld, zouden het minder goed doen. Echter, verschillende studies tonen aan dat honden met erge

standafwijkingen normaal kunnen functioneren en dat chirurgie ook artrose doet ontstaan (Willauer en Vasseur, 1987; Roy et al., 1992; Gibbons et al., 2006). Momenteel is de algemene consensus: enkel honden die gedurende drie weken behandeld worden met rust en analgetica (niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen en/of opiaat) en nog steeds mank zijn, worden het beste geopereerd. Zo ook wordt het beste chirurgisch behandeld bij een graad 3 of 4 MPL (Morgan O., persoonlijke mededeling).

CHIRURGIE

De chirurgische behandeling voor MPL bestaat uit een combinatie van verschillende methoden. Imbricatie van het laterale retinaculum, trochleoplastie/sulcoplastie, transpositie van de tuberositas tibiae (TTT), mediale desmotomie, “release” van de m. Sartorius, patelloplastie en correctieve osteotomie van de femur/tibia.

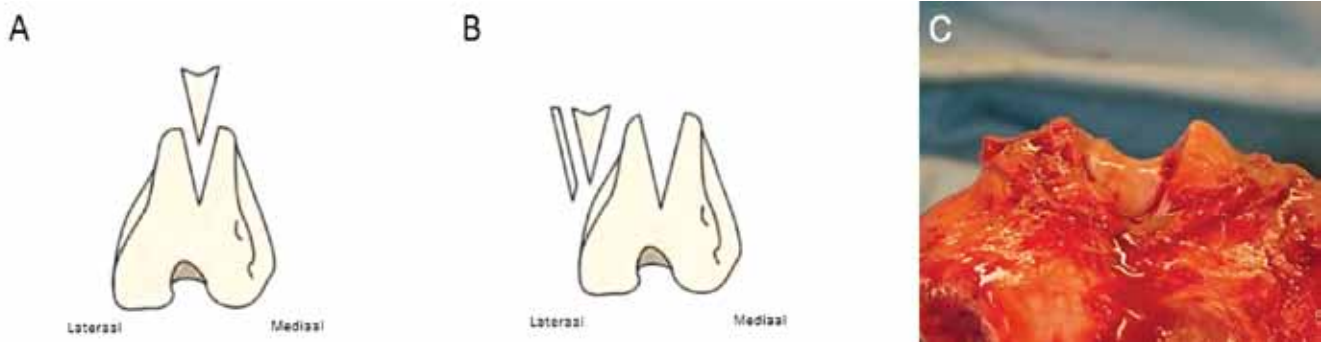
Over het gelijktijdig uitvoeren van bilaterale chirurgie in een enkele sessie zijn de meningen verdeeld. Bij kleine honden (<12kg) werd in een studie geen verschil gevonden qua functie of complicatiegraad tussen de groep met simultane bilaterale chirurgie en de groep waarbij unilateraal werd geopereerd (Clifford et al., 2014).

Laterale imbricatie

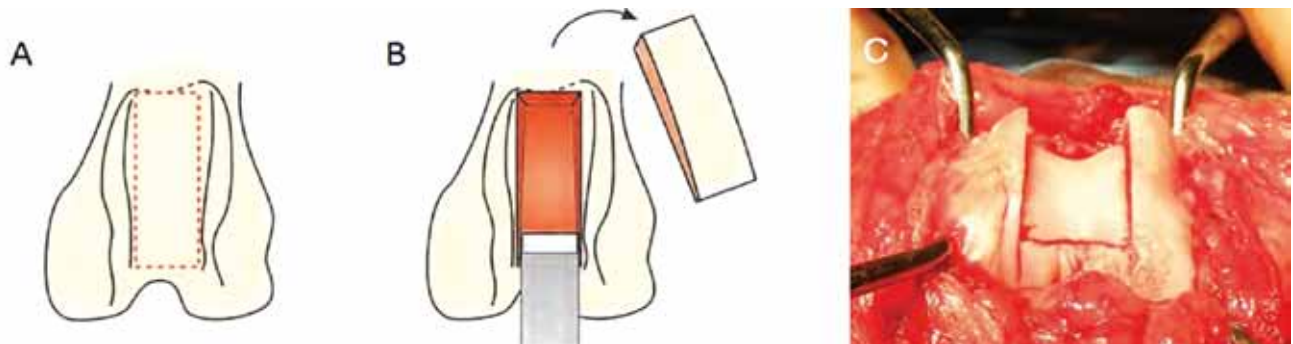
Aangezien het quadricepsmechanisme aan de oorsprong ligt van MPL is laterale imbricatie in de meeste gevallen van MPL niet voldoende. Wegens de visco-elastische eigenschappen van de weke delen treedt na



Figuur 1. Voorbeeld van lateralisatie van de tuberositas tibiae en fixatie met twee pinnen. Bron: Vakgroep Medische Beeldvorming en Orthopedie van de Kleine Huidsdieren, Faculteit van Diergeneeskunde, Universiteit van Gent.



Figuur 2. Voorbeeld van een V-sulcoplastie. A. Uitvoering van de laterale en mediale zaagsneden en verwijdering van de wig. B. Verwijdering van een dun stukje subchondraal bot aan de laterale kant. C. Herpositionering van de osteochondrale wig in de femorale sulcus. Bron: Veterinary instrumentation – Henry Scheinr (Patellar Luxation Guide).



Figuur 3. Voorbeeld van een block-sulcoplastie. A. Bepaling van de breedte van de beoogde sulcoplastie. B. Creatie van de laterale en mediale wanden van de osteochondrale block met een fijne zaag. Het uitdiepen van de basis van de block met de modulaire osteotoom vanaf distaal naar proximaal. C. Positionering van de osteochondrale block. Bron: Veterinary instrumentation – Henry Scheinr (Patellar Luxation Guide).

initiële stabiliteit laxiteit op met grote kans op recidief. Het enkel opspannen van het retinaculum wordt afgeraden door de grote kans op complicaties en herluxatie. In een studie van Willauer en Vaseur (1987) werd in 48% van de in totaal 52 gevallen herluxatie gezien. In recentere studies wordt een relaxatie van 8% vermeld (Arthurs en Langley-Hobbs, 2006; Gibbons et al., 2006; Cashmore et al., 2014).

Transpositie van de tuberositas tibiae

Er wordt ten stelligste aangeraden TTT uit te voeren om hiermee de werking van het quadricepsmechanisme te herstellen. Dit werd reeds in een studie van Robins (1990) bevestigd, waarbij TTT aangeraden wordt onafhankelijk van de graad van MPL, als ook in meer recente publicaties (Arthurs en Langley-Hobbs, 2006; Gibbons et al., 2006; Alam et al., 2007; Cashmore et al., 2014). Om TTT uit te voeren, wordt een zaagsnede gemaakt in de crista tibiae, waarbij het meest distale deel verbonden blijft met het periost (Figuur 1). Het botstuk wordt voorzichtig naar lateraal geduwd, zodat de patella reduceert vanuit de geluxeerde positie. Er dient een voldoende groot botstuk te worden gevrijwaard om de fixatie met pinnetjes mogelijk te maken en fracturatie te voorkomen. Volgens een recente studie worden het beste twee

pinnen gebruikt, omdat bij gebruik van slechts één pin de kans op avulsie van het fragment tot elf maal toeneemt (Cashmore et al., 2014). De pinnen kunnen naast of onder elkaar worden geplaatst. De introductie van de proximale pin gebeurt ter hoogte van, of juist onder, de aanhechting van de patellaband op de crista tibiae. Een naar caudoproximaal gerichte pin biedt drie tot zes maal meer weerstand tegen trekkrachten dan een caudaal of distaal gerichte pin. Het implanteren van drie pinnen geeft volgens bovengenoemde studie geen sterkere constructie (Cashmore et al., 2014). Het uiteinde van de pinnen wordt meestal omgebogen; dit om caudale migratie van de pinnen te verhinderen. Toch kunnen deze uitstekende delen, ondanks een juiste techniek, op een later tijdstip irritatie veroorzaken. Er ontstaat dan een pseudocyste met zwelling en pijn tot gevolg. Aangezien de pinnen bijna altijd naar craniaal migreren, kunnen ze kort worden afgeknipt, zonder ombuigen (Cashmore et al., 2014). Over het gebruik van gedraaide pinnen zijn geen publicaties voorhanden. Alhoewel in een studie van Linney (2011) alle implantaten tijdens een tweede chirurgische behandeling verwijderd werden, wordt dit door anderen afgeraden om onnodig chirurgisch ingrijpen te voorkomen (Cashmore en Gibbons, 2006). Indien het botstuk volledig loskomt, is een “tension”-bandsysteem aan te raden. Dit systeem zet tractie om in



Figuur 4. De “patellar groove replacement” prothese. Bron: KYON AG (PGRR Brochure).

compressie. Bovendien wordt bij grotere hondenrassen aangeraden om altijd een “tension”-bandsysteem toe te passen. Gibbons (2006) adviseert zelfs om het “tension”-bandsysteem bij alle aangetaste honden toe te passen. Via een boorgat tijdens osteotomie wordt een staaldraad in 8-vorm aangelegd rondom de meest proximale pin. Indien dit rondom de meer distale pin wordt gedaan, ontstaat er een toename van stresskrachten en bestaat er een kans op fracturatie van het botstuk. De staaldraad wordt geleidelijk langs beide zijden aangetrokken, zodat er een zekere mate van tensie ontstaat.

Trochleoplastie

Er zijn twee manieren om een trochleoplastie uit te voeren: de V-sulcoplastie (Figuur 2) en de block-sulcoplastie (Figuur 3). Deze laatste techniek zou een beter herstel van de positie van de patella teweegbrengen (Johnson et al., 2001). In een recente publicatie wordt schildvormige (K-wedge)-plastie beschreven bij kleine honden. Dit is een combinatie van de twee eerder vermelde technieken met een breder proximaal glijvlak tot gevolg (Katayama et al., 2015). Sulcoplastie doet de kans op herluxatie afnemen (tot vijf keer volgens Cashmore et al. (2014)) en wordt dus sterk aangeraden, zeker bij grotere rassen (Gibbons et al., 2006; Arthurs en Langley-Hobbs, 2006). Echter, in een meer recente studie wordt aangeraden om trochleoplastie enkel in expliciete gevallen uit te voeren (Linney, 2011). Er dient echter te worden vermeld dat bij 20% van de honden uit deze studie herluxatie werd opgemerkt, wat tweemaal meer is dan in andere studies. Bij de uitvoering van trochleoplastie is zowel de breedte als de diepte van belang. De patella moet dieper in de groeve zakken en wel tot 50% van haar dikte (Fossum, 2007). Daarom is een preoperatieve röntgenfoto aan te raden.

Patelloplastie

Soms kan de patella niet voldoende diep zakken omdat ze te breed is of omdat het omringende fibrocartilago gehypertrofieerd is (Fossum, 2007). In het laatste geval dient het overtollige weefsel te worden verwijderd. Bij een te brede patella kan patelloplastie

(partiële patellectomie mediaal en/of lateraal) worden uitgevoerd. In de literatuur wordt hierover enkel bij de kat melding gemaakt en nog niet bij de hond (Rutherford en Arthurs, 2013). Totale patellectomie wordt afgeraden wegens de grote morbiditeit en postoperatieve kraakbeenschade (DePalma en Flynn, 1958; DePalma et al., 1963; Worrell, 1975).

Mediale desmotomie

Indien de patella nog teveel mediale tractie ondervindt, ondanks trochleoplastie en TTT, dient mediale desmotomie te worden uitgevoerd. Hierbij wordt het mediale retinaculum ingesneden, partieel of volledig doorheen het synovium. Soms dient het weefsel ook meer proximaal te worden ingesneden langsheen de quadriceps. Volgens Arthurs en Langley-Hobbs (2006) is een mediale desmotomie niet zonder gevaar. Het maakt het quadriceps mechanisme onstabiel, met meer kans op erge complicaties.

Release van de m. Sartorius

In een recente studie, waarbij een release werd uitgevoerd van de craniale buik van de m. Sartorius, die kleiner en strakker is bij honden met MPL, werd de kans op herluxatie tot 0% gereduceerd (Cashmore et al., 2014).

Parapatellaire hechting

Het aanleggen van een parapatellaire hechting (rondom de patella en de laterale fabella), net zoals de antirotatiehechting (rondom het distale deel van de patellaband of van de proximale tibia), wordt in een naslagwerk vermeld maar werd niet wetenschappelijk onderzocht (Brinker et al., 2006).

“Patellar groove replacement”

In geval van ernstige deformatie van het patellofemorale gewricht kan een “patellar groove replacement” (PGRR) worden uitgevoerd, waarbij na excisie van de trochleagroef een titanium-keramisch implantaat wordt aangebracht (Dokic et al. 2015) (Figuur 4). Dokic et al. (2015) beschreef goede resul-

taten drie maanden na de operatie in 70% van de in totaal 35 geopereerde honden. Bij zes van de 35 patiënten (17%) werd een revisie uitgevoerd.

“Ridge StopR”-implantaat

In het Verenigd Koninkrijk is een “Ridge StopR”-implantaat ontwikkeld, dat boven de mediale trochleakam uitsteekt, zodat de patella meer mediale steun ondervindt. De resultaten van deze techniek werden echter nog niet beschreven (Figuur 5).

Correctieve osteotomie

Graad 4 MPL gaat gepaard met erge standafwijkingen, zoals exorotatie van de femur, genu varum, hypoplasie van de mediale femurcondyl en endorotatie van de proximale tibia. Bij deze gevallen is correctieve osteotomie vereist. Gezien de moeilijkheid van deze complexe chirurgie, zijn ervaren orthopedisten noodzakelijk. Vaak is een CT-scan vereist om de correcte graad voor correctie te kunnen meten (Dudley et al., 2006; Swiderski en Palmer 2007; Roch en Gemmill, 2008; Yasukawa et al., 2016).

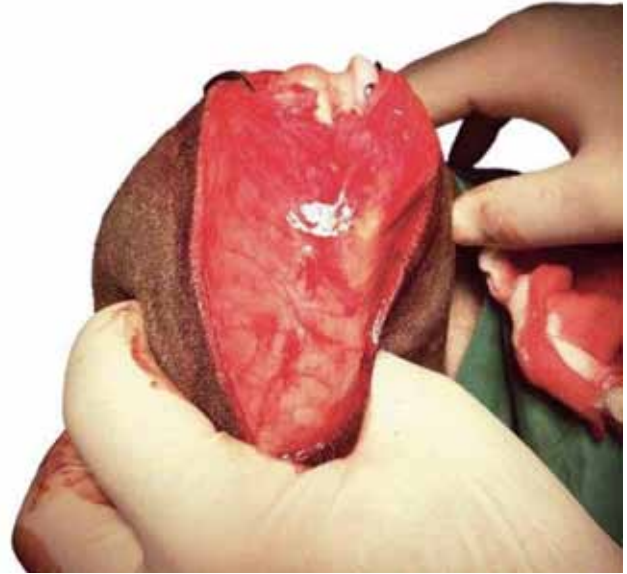
COMPLICATIES

Complicaties werden in de recente literatuur beschreven bij 18,5 % van de gevallen. Hierbij treedt bij 8-9% van de honden herluxatie op en 10-13% van de gevallen heeft uiteindelijk revisiechirurgie nodig (Gibbons et al., 2006; Arthurs en Langley-Hobbs, 2006; Cashmore et al., 2014). Willauer en Vaseur (1987) stelden herluxatie vast bij 48% van de honden in hun studie, maar rapporteren een klinisch succes van 92%. Verschillende studies vermelden het lichaamsgewicht als een predisponerende factor voor herluxatie (Arthurs en Langley-Hobbs, 2006; Gibbons, 2006). Echter, in een recente studie was dit niet het geval (Cashmore et al. 2014). Volgens Arthurs (2006) en Gibbons (2006) leidt mediale desmotomie tot meer ernstige complicaties.

Het nadeel van de meeste studies van MPL is hun retrospectieve karakter. Dit impliceert een beperkte opvolging en een moeilijk weer te geven chirurgische standaardisering. Dit laatste geeft echter de dagelijkse toepassing van chirurgische methoden in de praktijk weer.

CONCLUSIE

Niet alle honden met MPL moeten chirurgisch worden behandeld. Enkel dieren met recidiverende of aanhoudende klinische klachten komen in aanmerking. Onafhankelijk van de graad dienen, naast laterale imbricatie van de weke delen, trochleoplastie en TTT te worden uitgevoerd.



Figuur 5. De “Ridge Stop” in vivo. Bron: ORTHOMED (RidgeStop™ Brochure).

REFERENTIES

- Alam M.R., Lee J.I., Kang H.S., Kim I.S., Park S.Y., Lee K.C., Kim N.S. (2007). Frequency and distribution of patellar luxation in dogs. 134 cases (2000 to 2005). *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 20, 59-64.
- Arthurs G.I., Langley-Hobbs S.J. (2006). Complications associated with corrective surgery for patellar luxation in 109 dogs. *Veterinary Surgery* 35, 559-566.
- Brinker W.O., Piermattei D.L., Flo G.L. (2006). Patellar luxation. In: Brinker W.O., Piermattei D.L., Flo G.L. (Editors). *Handbook of Small Animal Orthopedics & Fracture Treatment*. Fourth edition, Saunders, Philadelphia 18, 562-582.
- Budras K.D, McCarthy P.H., Fricke W., Richter R. (2007). Pelvic Limb. In: Budras K.D, McCarthy P.H., Fricke W., Richter R. (Editors). *Anatomy of the Dog*. Fifth edition, Schlütersche, Hannover 8, 80.
- Cashmore R.G., Havlicek M., Perkins N.R., James D.R., Fearnside S.M., Marchevsky A.M., Black A.P. (2014). Major complications and risk factors associated with surgical correction of congenital medial patellar luxation in 124 dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 27, 263-270.
- Clerfond P., Huneault L., Dupuis J., Moreau M., Auger J. (2014). Unilateral or single-session bilateral surgery for correction of medial patellar luxation in small dogs: short and long-term outcomes. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 27, 484-490.
- DeAngelis M., Hohn R.B. (1970). Evaluation of surgical correction of canine patellar luxation in 142 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 156, 587-594.
- DeAngelis M. (1971). Patellar luxation in dogs. *Veterinary Clinics of North America* 1, 403-415.
- Denny H.R., Butter S. (2008). Fracture healing. In: Denny H.R., Butter S. (Editors). *A Guide to Canine and Feline Orthopaedic Surgery*. Fourth edition, Blackwell Science, Oxford 1, 5-6.

- Denny H.R., Minter H.M. (1973). The long term results of surgery of canine stifle disorders. *Journal of Small Animal Practice* 14, 695-713.
- Dokic Z., Lorinson D., Weigel J.P., Vezzoni A. (2015). Patellar groove replacement in patellar luxation with severe femoro-patellar osteoarthritis. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 28, 124-130.
- DePalma, A., Flynn J.J. (1958). Joint changes following experimental partial and total patellectomy. *Journal of Bone and Joint Surgery* 40, 395-413.
- DePalma A.F., Sawyer B., Hoffman J.D. (1963). Reconsideration of lesions affecting the patellofemoral joint. *Southern Medical Journal* 56, 182-186.
- Dudley R.M., Kowaleski M.P., Drost W.T., Dyce J. (2006). Radiographic and computed tomographic determination of femoral varus and torsion in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 47, 546-552.
- Fossum T.W. (2007). Medial patellar luxation. In: Fossum T. W. (editor). *Small Animal Surgery*. Third edition, Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, 33, 1289-1297.
- Gibbons S.E., Macias C., Tonzing M.A., Pinchbeck G.L., McKee W.M. (2006). Patellar luxation in 70 large breed dogs. *Journal of Small Animal Practice* 47, 3-9.
- Hayes A.G., Boudrieau R.J., Hungerford L.L. (1994). Frequency and distribution of medial and lateral patellar luxation in dogs: 124 cases (1982-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205, 716-720.
- Johnson A.L., Probst C.W., Decamp C.E., Rosenstein D.S., Hauptman J.G., Weaver B.T., Kern T.L. (2001). Comparison of trochlear block recession and trochlear wedge recession for canine patellar luxation using a cadaver model. *Veterinary Surgery* 30, 140-150.
- Johnson A.L., Broaddus K.D., Hauptman J.G., Marsh S., Monsere J., Sepulveda G. (2006). Vertical patellar position in large-breed dogs with clinically normal stifles and large-breed dogs with medial patellar luxation. *Veterinary Surgery* 35, 78-81.
- Katayama M., Ogaya H., Shunsuke S., Uzuka Y. (2016). Shaped wedge recession for treatment of medial patellar luxation in seven small-breed dogs. *Veterinary Surgery* 45, 66-70.
- Lavrijsen I.C., Heuven H.C., Breur G.J., Leegwater P.A., Meutstege F.J., Hazewinkel H.A. (2013). Phenotypic and genetic trends of patellar luxation in Dutch Flat-Coated Retrievers. *Animal Genetics* 44, 736-741.
- Lavrijsen I.C., Leegwater P.A., Wangdee C., Van Steenbeek F.G., Schwencke M., Breur G.J., Meutstege F.J., Nijman I.J., Cuppen E., Heuven H.C., Hazewinkel H.A. (2014). Wide survey indicates involvement of loci on canine chromosomes 7 and 31 in patellar luxation in flat-coated retrievers. *BioMed Central Genetics* 28, 15-64.
- Linney W.R., Hammer D.L., Shott S. (2011). Surgical treatment of medial patellar luxation without femoral trochlear groove deepening procedures in dogs: 91 cases (1998-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238, 1168-1172.
- Mostafa A.A., Griffon D.J., Thomas M.W., Constable P.D. (2008). Proximodistal alignment of the canine patella: radiographic evaluation and association with medial and lateral patellar luxation. *Veterinary Surgery* 37, 201-211.
- Nunamaker D.M. (1985). Patellar luxation. In: Newton C.D., Nunamaker D.M. (editors). *Textbook of Small Animal Orthopaedics*. First edition, Lippincott, Philadelphia 81, 941-947.
- Morgan O. Medial Patellar Luxation. Cornell University Veterinary Specialists. <http://www.cuvs.org/pdf/pdflinks/Patellar%20Luxation.pdf>
- Priester W.A. (1972). Sex, size, and breed as risk factors in canine patellar dislocation. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 160, 740-742.
- Putnam R.W. (1968). Patellar luxation in the dog. *Master of Science Thesis* presented to the faculty of graduate studies, University of Guelph, Ontario, Canada.
- Renedios A.M., Basher A.W., Runyon C.L., Fries C.L. (1992). Medial patellar luxation in 16 large dogs. A retrospective study. *Veterinary Surgery* 21, 5-9.
- Robins G.M. (1990). The canine stifle joint. In: Whittick W.G. (editor). *Canine Orthopaedics*. Second edition. Lea & Febiger, Philadelphia, USA, pg 693-760.
- Roch S.P., Gemmill T.J. (2008). Treatment of medial patellar luxation by femoral closing wedge osteotomy using a distal femoral plate in four dogs. *Journal of Small Animal Practice* 49, 152-158.
- Roy R.G., Wallace L.J., Johnston G.R., Wickstrom S.L. (1992). A retrospective evaluation of stifle osteoarthritis in dogs with bilateral medial patellar luxation and unilateral surgical repair. *Veterinary Surgery* 21, 475-479.
- Rutherford L., Arthurs G.I. (2014). Partial parasagittal patellectomy: a novel method for augmenting surgical correction of patellar luxation in four cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16, 689-694.
- Singleton W.B. (1969). The surgical correction of stifle deformities in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 10, 59-69.
- Swiderski J.K., Palmer R.H. (2007). Long-term outcome of distal femoral osteotomy for treatment of combined distal femoral varus and medial patellar luxation: 12 cases (1999-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231, 1070-1075.
- Vasseur P.B. (2003). Stifle joint. In: Slatter D. (editor). *Textbook of Small Animal Surgery*. Third edition, Volume 2, Saunders, Philadelphia, 2090-2133.
- Wangdee C., Leegwater P.A., Heuven H.C., Van Steenbeek F.G., Meutstege F.J., Meij B.P., Hazewinkel H.A. (2014). Prevalence and genetics of patellar luxation in Kooiker dogs. *The Veterinary Journal* 201, 333-337.
- Willauer C.C., Vasseur P.B. (1987). Clinical results of surgical correction of medial luxation of the patella in dogs. *Veterinary Surgery* 16, 31-36.
- Worrell R.V. (1975). A comparison of patellectomy with prosthetic replacement of the patella. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 111, 284-289.
- Yasukawa S., Edamura K., Tanegashima K., , Seki M., Teshima K., Asano K., Nakayama T., Hayasho K. (2016). Evaluation of bone deformities of the femur, tibia, and patella in Toy Poodles with medial patellar luxation using computed tomography. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 29, 29-38.

Museumcollectie diergeneeskundig verleden Merelbeke: een overzicht 1994 – 2014

L. Devriese

Museumcollectie Faculteit Diergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde,
UGent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke

SAMENVATTING

Sinds ongeveer twintig jaar groeit in de faculteit een verzameling die een stukje herinnering wil levendig houden aan wat zieke dieren vroeger te wachten stond. Meer in het bijzonder wordt gepoogd de rol daarin van de dierenarts-practicus te illustreren. Dit gebeurt aan de hand van instrumenten, foto's, handboeken, allerhande documentatie op papier ('Vliegende Bladen') en een digitaal archief. De collectie vormt de basis van teksten in de rubriek 'Uit het verleden' in dit tijdschrift, van medewerking aan tentoonstellingen en van kleine thematische presentaties 'Veterinair Verleden in de Vitrine', tijdelijk opgesteld in voor bezoekers en studenten vrij toegankelijke ruimten op de campus in Merelbeke. Een kort overzicht wordt gegeven van deze 'Museumcollectie Diergeneeskundig Verleden Merelbeke' (MDVM), die samengesteld en bewaard wordt in het decanaat van de Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.

INLEIDING

Bij een collectie die de diergeneeskundige praktijk wil illustreren, denkt men spontaan aan allerhande grote en kleine oude instrumenten. Die worden inderdaad verzameld en bewaard aan de Faculteit Diergeneeskunde in Merelbeke, maar daar blijft het niet bij. Dat is zelfs niet het belangrijkste. Heel nuttig om iets van dat verleden te begrijpen, zijn schijnbaar waardevolle papieren: publicitaire druksels, oude catalogi, handboeken en zelfs cursussen. Een voorbeeldje: de mensen die met de collectie bezig zijn, weten zelf dikwijls amper hoe sommige instrumenten werken, waarvoor en hoe ze gebruikt werden. Om dat uit te vinden moeten die oude papieren uitgevlooid worden. Kortom, er moet documentatie beschikbaar zijn. Ook de praktijk moet geïllustreerd worden en daarvoor zijn ook dagboeken, foto's en video's nuttig. Beeldmateriaal vormt trouwens op dit moment een ernstige lacune in de collectie.

KORTE GESCHIEDENIS

Hoe het zover kwam

Initiatiefnemer was Prof. Joseph Hoorens, voorganger van Prof. Richard Ducatelle. Omstreeks 1994, net aan het einde van het bestaan van de Faculteit Diergeneeskunde aan het Casinoplein in Gent, kwam hij daarmee op de proppen. Hij bedacht de nog steeds bestaande formule: de collectie is eigendom van UGent, is gelokaliseerd in de Faculteit Diergeneeskunde, valt

onder de hoede van het decanaat en wordt beheerd door een museumcommissie die haar doen en laten rapporteert aan de faculteitsraad. Mijn historische interesse kennende, riep Prof. Joseph Hoorens mij er bij voor de praktische uitwerking. Tussen haakjes, samen met Prof. Henri Lauwers aan wie we te danken hebben dat het museum Morfologie tot iets prachtigs kon uitgroeien, maakt Prof. Joseph Hoorens anno 2015 nog steeds deel uit van de commissie. Ikzelf, die als dierenarts-bacterioloog enkel in de studententijd en tijdens enkele interims te maken kreeg met de technische aspecten van de praktijk, was zo gelukkig op mijn beurt te kunnen beroep doen op mensen die daar heel goed mee vertrouwd waren. In de eerste plaats was dat Prof. Paul Desmet, voorganger van Prof. Frederik Pille.

Niet met zoveel woorden gezegd (en met geen enkel woord neergeschreven) was het voornemen om zonder budget te werken en uitsluitend beroep te doen op schenkingen en op de gastvrijheid van de faculteit.

Aan wat er op dat gebied 'op het Casino' bij de start aanwezig was, hadden we weinig. Een belangrijke collectie instrumenten 'verloskunde en kunstmatige inseminatie' opgestart door de eerste professor Verloskunde, Prof. Georges Vandeveldde, verdween op onbegrijpelijke wijze spoorloos bij de verhuis naar Merelbeke. Beter verging het een verzameling oude, bijna uitsluitend Franstalige handboeken. Deze werden samengebracht na een oproep door Prof. Ludo Geurden (voorganger van Prof. Albert Devos en van Prof. Freddy Haesebrouck) bij de stichting in 1933 van de 'veeartsenijschool' in Gent aan de toenmalige dierenartsen om een beginnende bibliotheek te

vormen. Dit werd later aangevuld via schenkingen. Pronkstuk was en is nog steeds een kostbare ‘Lafosse’: *Cours d’Hippiatrique, ou Traité Complet de la Médecine des Chevaux* (1772). Dat was een geschenk van de ‘Ecole vétérinaire’ van Alfort bij de viering van het vijftienvig jarig bestaan van de Gentse zusterinstelling. Deze kleine boekencollectie kon als geheel behouden blijven, maar ze kreeg weinig of geen aandacht. Bij een van de herinrichtingen van de raadzaal van de faculteit kon die schat slechts op het nippertje gered worden.

Hoe het verder verliep

Het tekent de tijdsgeest van de tweede helft van de vorige eeuw. Niemand had belangstelling voor de geschiedenis van de diergeneeskunde. Niemand, behalve enkele (hoogstens een tweetal) dierenartsenverzamelaars. Nog maar pas verhuisd naar Merelbeke kreeg het nog jonge initiatief dat over niet meer dan een armvol oude instrumenten beschikte, een stevige injectie via een schenking van Dr. Omer Vanden Abeele (Dendermonde 1923 - Antwerpen 2010) die lang directeur was geweest van het destijds florerende stedelijke slachthuis van Antwerpen. Aan zijn schenking is er nog steeds een vitrinekast in het decanaat gewijd.

Een tweede grote schenking kwam uit West-Vlaanderen, meer bepaald vanuit het vroegere ‘Provinciaal Centrum voor Dierziektenbestrijding’ (oort begonnen als ‘Centrum voor Brucellose Bestrijding’) in Torhout. Een belangrijke promotor daarvan, Stefaan Devloo, was wel geen verzamelaar maar hij had zijn eigen instrumenten zorgvuldig bijgehouden. Ook die Torhoutse collectie was stilaan aangegroeid, onder andere met een volledige veterinaire veldkoffer van het Duitse leger, nagelaten na WO I, in bezit gekomen van dierenarts-senator Sobry en geschonken door Dr. Paul Delputte. Toen het na een van de vele hervormingen in Torhout duidelijk werd dat de verzameling in gevaar kwam, beslisten de verantwoordelijken ze toe te vertrouwen aan de Diergeneeskundige Museumcollectie Merelbeke. En zo waren er nog wel meer schenkingen, onder andere van Prof. Lieven De Zutter, wiens vader practicus was in het West-Vlaamse Koekelare. Dat was zo iemand die ‘niets kon wegdoen’.

De collectie kreeg dank zij de professoren Freddy Haesebrouck en Annemie Decostere een onderkomen in een kelderlokaal (Figuur 1) in de hoogbouw, waar ze vrijwel meteen al onder water liep in een vreselijke overstroming veroorzaakt door een tropisch zomeronweer. Gelukkig zonder veel erg: ze was toen nog heel klein en alle papieren items zaten veilig bovengronds.

Naast de identificatie van de bewaarde objecten is inventarisatie een belangrijke opdracht. Voorlopig beperkt dat werk zich tot het opmaken van een digitale foto-inventaris. Deze is thematisch ingedeeld en volgt daarin de opstelling in de museumkelder zelf (Figuur 2). De identificatie zit vervat in de labelling.

De gegevens worden opgeslagen in de universitaire ‘cloud’.

Naar het diergeneeskundige publiek dank zij het VDT

Zo bleef de verzameling relatief veilig weggeborgen, beschermd tegen overmatig licht en temperatuurschommelingen (en hopelijk ook tegen overstromingen). Maar ze was ontoegankelijk. Dat kon zeker niet de bedoeling blijven. Aan een echt museum zoals het prachtige MuMo (Museum Morfologie) kon niet gedacht worden. De collectie was veel te klein en er waren geen financiële mogelijkheden. Het is ook nog maar de vraag of zoiets wenselijk is. Wat zouden we hebben aan een permanente tentoonstelling in een ruimte waar amper iemand ooit binnenkomt?

De oplossing lag voor de hand: kleine tijdelijke thematische opstellingen presenteren in ruimten waarin sowieso altijd veel mensen komen. Niemand hoeft er expres naar toe, niemand is verplicht er naar te kijken, maar iedereen die wil kan er af en toe een blik op werpen. De gelegenheid deed zich voor bij de pensionering in 2003 van de auteur van dit tekstje. Het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift (VDT), waaraan hij jarenlang onder andere als hoofdredacteur meewerkte, had een niet onaardig spaarpotje opgebouwd dat kon aangesproken worden om twee mooie,



Figuur 1. Een overzicht van de museumkelder.



Figuur 2. Thematische indeling van de verzameling in de museumkelder. Een van de afdelingen.

robuuste (maar dure!) vitrinekasten aan te kopen. Die werden opgesteld op de verdieping in de hall van de kliniekauditoria 1 en 2. Een algemene titel voor de thematische tentoonstellinkjes was vlug gevonden: ‘Veterinair Verleden in de Vitrine’.

Als eerste thema werd gekozen voor een evocatie van een belangrijk stuk diergeneeskundige geschiedenis over de uitroeiing van een ziekte die decennialang de plattelandspraktijk gedomineerd had: rundertuberculose. Een succesverhaal met een lange voorgeschiedenis onder andere in de vleeskeuring. Daaraan werd een gelijkaardig onderwerp gekoppeld: de uitroeiing van brucellose.

Dat het VDT de eerste sponsor werd, had ook te maken met het feit dat het tijdschrift in 2001 gestart was met de publicatie van een eerste klein verhaaltje ‘Uit het verleden’ met als thema hongersnood tijdens WO I. De titel ontleend aan een in die tijd populair Gents liedje ‘Schelleken Boeboe’ maakt meteen duidelijk waarover het precies ging. Intussen verschenen er tot en met 2015 zo’n 200 meestal korte stukjes van dat type in het VDT, soms enkel een foto met bijschrift, soms ook langere bijdragen. De reeks groeit nog steeds aan. Aan een eigen tijdschrift zoals het goed gestoffeerde Nederlandse *Argos* zijn we nog lang niet toe, maar toch.

Ook voldragen artikels werden gepubliceerd, onder meer in een thematische reeks over de geschiedenis van de vaccinologie samengesteld ter gelegenheid van de Dr. Willemsherdenking in Hasselt in 2000. Andere artikels waren de vrucht van kleine onderzoeken uitgevoerd naar aanleiding van een ‘vitrinethema’. Dat was onder meer het geval met een zoektocht naar de pioniersjaren van de kunstmatige inseminatie (KI) waarbij we nog net konden gebruik maken van de herinneringen van enkele getuigen uit die tijd kort na WO II. Die konden verwerkt worden onder deskundig toezicht van Dr. Paul Bonte, gewezen KI-directeur. Sinds enkele jaren kunnen we ook rekenen op de kennis van Prof. Peter Bols en zijn medewerkster Hannelore De porte van de geschiedenis van de hippatrie die resulteert in doorwrochte artikels.

Tot slot vermelden we nog de Sartonvoordrachten over de geschiedenis van de wetenschap gehouden aan de UGent. Hoewel dit universitaire initiatief slechts zijdelings met het museum te maken heeft, verlenen we daaraan onze volle medewerking.

Naar het grote publiek

Dat was al heel wat, maar het bereikte enkel dierenartsen, met daarbij hoogstens een enkele rondneuzende student. Dat veranderde toen de stad Waregem in 2012 zijn hippisch verleden (Waregem koerse) voor het voetlicht wilde brengen door middel van een tentoonstelling opgehangen aan de familie Bouckaert. Die leverde niet enkel een reeks hoefsmeden-veeartsen en dierenartsen op, waaronder sommigen prominent in de Waregemse politiek, maar ook Prof. Jean



Figuur 3. Tentoonstelling in 2012 ter gelegenheid van de viering 250 jaar diergeneeskundig onderwijs in de aula van de UGent (in samenwerking met stad Waregem, MuMo Merelbeke en Museumcollectie Diergeneeskundig Verleden Merelbeke).

Isidore Bouckaert, de alomteweesde eerste prof heelkunde aan de nog piepjonge Gentse veeartsenijsschool. Het Waregemse team onder leiding van stadsarchivaris Sandrin Coorevits kon beschikken over het materiaal van de belangrijke verzamelaar Mark Adriaen die veel had geërfd van zijn grootvader, veearts Adriaen (meester Arjaen), uit Poperinge. Onze Merelbeekse faculteit kon uitpakken met onder andere de imposante skeletopstelling ‘paard met ruiter’ van het MuMo en een mooie en interessante videoreportage met interviews van oude tot heel oude dierenartsen, deskundig ingeblikt door Bart De Pauw met de welwillende hulp van zijn diensthoofd Prof. Paul Simoens. Voor het eerst was er ook een link met onze noorderburen waar het diergeneeskundig verleden onder de hoede van het ‘Veterinair Historisch Genootschap’ (opgericht in 1989) en Prof. Peter Koolmees terdege aandacht krijgt.

Dat was nog lang niet alles. ‘Waregem’ stelde voor de tentoonstelling ook in Gent op te stellen en Marjan Doom (MuMo) kwam op het gelukkig idee dat te koppelen aan de viering in 2012 van 250 jaar universitair diergeneeskundig onderwijs (start in 1762 van de Ecole Royale Vétérinaire in Lyon). Voor iets dergelijks wilde de universiteit haar majestueuze aula wel openstellen tijdens de Gentse Feesten. Met nog wat aanvullingen vanuit Merelbeke en met de deskundige en enthousiaste hulp van vooral de mensen van de vakgroep Morfologie en niet te vergeten personeel van de stad Waregem, werd dat een groot succes. Pièce de résistance was weerom het intussen welbekende ‘paard met ruiter’ opgesteld halverwege de eretrap van de aula, het witte skelet prachtig contrasterend in de donker gemarmerde plechtstatige ruimte, in ware “grand théâtre”-stijl (Figuur 3).

Mede door die prestatie (van een hele hoop mensen) was de universiteit te overhalen om nog twee (dure) vitrinekasten aan de faculteit te schenken ter

gelegenheid van dat jubileum. Het eerste thema voor een tentoonstelling in de nieuwe kasten opgesteld in de hall van het decanaat was dan ook ‘250 jaar diergeneeskundig onderwijs’. Van de stad Waregem kregen we als dank voor onze deskundige medewerking, in het bijzonder van Prof. Paul Desmet, een kleinere door eigen personeel gemaakte kast die momenteel veterinair oorlogsverleden toont in de hal op de verdieping bij de leeszaal in het decanaat.

Daarmee, met de vitrinekasten en met het VDT, kunnen we nu volop ons publiek bedienen en de amateurs vergasten op een rijke variëteit aan ‘verleden’. Intussen realiseerden we tot in 2015 een kleine twintig verschillende thema’s opgesteld in telkens twee kasten, soms vier. De voorraad is nog lang niet uitgeput. En vanzelfsprekend kunnen we de thema’s die jaren geleden al eens aan de beurt waren, opnieuw van stal halen en recycleren, waarbij die er uiteraard weer helemaal anders zullen uitzien.

SLOTBESCHOUWING

Tot slot nog een opmerking over de relevantie van dat alles. Heel wat onderwerpen die aan bod komen, worden allesbehalve vrijblijvend behandeld. Hoe gingen en hoe gaan we om met dieren? Beschrijvingen van verschrikkingen uit het verleden suggereren hoe men in de toekomst zal denken over het heden. Geil-

lustreerd wordt hoe het denken over ziekte en genezing van mens en dier bij het grote publiek nog steeds mede bepaald wordt door oeroud geloof stammend uit de wereld van de witte en de zwarte magie; het ‘kwade’ dat moet uitgezuiverd worden. Denk even aan de betekenis van de Franse termen “le mal”, “la maladie”, “le malade”. Hoewel dat vooral een rol speelt in het menselijk bedrijf (detoxen, wellnesskuren), bepaalt een dergelijk denkraam in niet onbelangrijke mate ook gevoelens en houdingen van diereneigenaars en zelfs van dierenartsen. *The past is never dead, it's not even past.* (Uit: Requiem for a nun, 1950, William Faulkner).

DANKBETUIGING

Met bijzondere dank aan de vele schenkers en aan de mensen die bij dit alles hielpen.

Oproep

Het museum zoekt foto’s en filmopnames uit de praktijk. Foto’s op papier worden gedigitaliseerd en de originelen worden aan de eigenaars terug bezorgd. Een tweede lacune betreft de praktijk gezelschapsdieren. We zoeken briefwisseling met klanten, agenda’s, publicitaire drukwerkjes.

Uit het verleden

JEGHEN GHEQUETSTE VOETEN VAN PAERDEN

Nem ghesoden (...woord ontbreekt) ende boonen, ende doetter smout in, ende doetse in eenen lederen scoe ende doet den voet daer in.

Uit: Braekman, W.L. (1970). *Middelnederlandse geneeskundige recepten*. KANTL, Gent, p. 295.

Citaat uit een 15^{de}-eeuws handschrift (UGent MS 1272) vermoedelijk uit de regio Gent - Aalst, dat (zeldzaam in die tijd) een handvol uiterst beknopte recepten voor paardengeneesmiddelen bevat. ‘Jeghen’ betekent tegen, ‘ghesoden’ gekookt.

Luc Devriese

DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN KETOSE

VRAAG

“Wat is tegenwoordig de beste behandeling voor een koe metslepemde melkziekte? Cortisone of niet? Glucose-infuus ja of nee en hoeveel en hoelang? Propyleenglycol hoeveel en hoelang? En hou je rekening met hoe hoog de NEFA-waarden zijn of moet je dan eigenlijk ook glucose meten?”

ANTWOORD

Ketose

Vroeger werden er verschillende vormen van ketose of slepende melkziekte onderscheiden afhankelijk van het feit of er al dan niet andere ziekten aanwezig waren (primaire of secundaire ketose) of afhankelijk van het tijdstip in de lactatie en de concentratie glucose en insuline op het moment van de diagnose (type 1- of type 2-ketose). Aangezien deze onderverdeling geen praktisch nut heeft en geen invloed heeft op de manier van behandelen van deze dieren, wordt deze onderverdeling niet meer gebruikt. Momenteel worden de termen klinische en subklinische ketose gebruikt om aan te tonen dat een koe een verhoogde concentratie ketonen in het bloed, de melk of de urine heeft, al dan niet samengaan met klinische symptomen, zoals verminderde eetlust, verminderde melkproductie, nerveuze en/of andere symptomen (Gordon et al., 2013). Recent onderzoek heeft aangetoond dat 39% van de pasgekalvde koeien in de ons omringende landen (Duitsland, Frankrijk, Italië, Nederland, Verenigd Koninkrijk) een te hoog gehalte β -hydroxyboterzuur (BHB) in de melk heeft (Berge en Vertenten, 2014). Een hoog cijfer als je weet dat elk geval van ketose gemiddeld ongeveer 250 euro kost (McArt et al., 2015). De oorzaak van ketose is de negatieve energiebalans aan het begin van de lactatie ten gevolge van een snel stijgende melkproductie en een trager stijgende voeropname. Bij sommige koeien kan dit leiden tot een overmatige mobilisatie van vrije

vetzuren of “non-esterified fatty acids” (NEFA) uit het vetweefsel die in de lever worden gebruikt als energiebron, of worden omgezet tot ketonlichamen (aceton, acetoacetaat en BHB), of opgeslagen worden als triglyceriden, wat kan leiden tot leververvetting (Roche et al., 2013).

Hoe en wat testen?

Koeien met slepende melkziekte of ketose hebben een te hoog gehalte aan ketonlichamen in het bloed (ketonemie), de urine of de melk. Er zijn verschillende testen op de markt die kunnen gebruikt worden om ketose te diagnosticeren (Tabel 1). Deze testen kunnen gebruikt worden om een probleem te detecteren op koe- of bedrijfsniveau. Om ketose te diagnosticeren op koe-niveau is het belangrijk om de juiste afkapwaarde van de test te gebruiken om zo het aantal valspositieve dieren (gezonde dieren die als ziek worden gediagnosticeerd, met andere woorden de specificiteit van de test) en valsnegatieve koeien (zieke dieren die als gezond worden gediagnosticeerd, met andere woorden de sensitiviteit van de test) te beperken. De gouden standaard om ketose te diagnosticeren, is het bepalen van de ketonenconcentratie in het bloed. Dit kan “cow-side” gebeuren met behulp van de Precision Xceed (Abbott Diabetes Care) die BHB meet in het bloed. Hierbij wordt een dier met een BHB-waarde hoger dan 1.2 mmol/l beschouwd als zijnde positief. Dergelijke concentraties zijn geassocieerd met een verminderde melkproductie, een verhoogde gevoeligheid voor lebmaagverplaatsingen, een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde gevoeligheid voor infectieuze ziekten. De ketotests kunnen gebruikt worden om de BHB-concentratie in de melk te bepalen. Daarbij moet een dier als ziek beschouwd worden vanaf een verkleuring van de strip die overeenkomt met 100 μ mol/l. De ketostix worden gebruikt om acetoacetaat te bepalen in de urine en hierbij geldt dat een dier ziek is vanaf een verkleuring van de strip die overeenkomt met 5 mg/dl. Ten slotte wordt er nog af en toe gebruik gemaakt van

Tabel 1. Overzicht van de verschillende cow-sidetesten voor ketose.

	BHB in bloed of melk		Acetoacetaat in melk of urine	
	Sensitiviteit	Specificiteit	Sensitiviteit	Specificiteit
Precision Xceed 1.2 mmol/l	88%	96%		
Ketostix trace (5 mg/dl)			Urine: 90%	Urine: 86%
Ketostix small (15 mg/dl)			Urine: 78%	Urine: 96%
Ketotest (0.1 mmol/l)	82%	83%		
Ketotest (0.2 mmol/l)	27%	99%		
Nitroprussiaat			Melk: 42%	Melk: 99%
MPR voeding	82%	84%	82%	84%

nitroprussiaatpoeder om acetoacetaat te detecteren in de melk. De waarde van deze test is zeer beperkt omdat heel wat zieke dieren niet correct worden gediagnosticeerd en er bij gevolg veel valsnegatieve resultaten bekomen worden (Oetzel, 2004; Ospina et al., 2013).

De concentratie ketonlichamen in het bloed, de urine of de melk is niet gerelateerd aan klinische symptomen. Het kan dus zijn dat een dier met een hoge concentratie ketonen geen symptomen vertoont en anderzijds is het mogelijk dat een dier met een lage concentratie ketonen wel symptomen vertoont. Als vuistregel geldt dat elk dier met een verhoogde concentratie ketonlichamen in het bloed, de urine of de melk op de gepaste manier moet worden behandeld.

Om problemen te detecteren op bedrijfsniveau is ook het tijdstip van staalname van belang. De meeste gevallen van ketose treden op in de eerste twee weken na het afkalven (3 tot 14 dagen in melk). Dat is dan ook het ideale moment om zieke koeien op te sporen en op een gepaste manier te behandelen (Duffield, 2000; Ospina et al., 2013). Dit is meteen ook het grote nadeel van de ketose-attenties op de melkproductieregistratie (MPR). Ondanks het feit dat de ketose-attentie op de MPR een goede sensitiviteit en specificiteit heeft, is er het nadeel dat deze test niet bij alle koeien op het ideale tijdstip gebeurt. Immers, staalname voor MPR gebeurt met intervallen van vier, vijf of zes weken, waardoor niet van alle koeien een staal wordt genomen binnen de eerste twee weken na het afkalven.

Tot nu toe hebben we het gehad over de concentratie ketonlichamen omdat deze gemakkelijk kunnen bepaald worden met behulp van cow-sidetesten. Daarnaast kan ook het NEFA-gehalte bepaald worden. Het nadeel hiervan is dat het staal moet opgestuurd worden naar een labo en er dus kostbare tijd verloren gaat. De bepaling van NEFA kan wel handig zijn om een bedrijfsprobleem te evalueren. Indien er na het kalven teveel koeien met ketose zijn (> 15%), kan dit probleem zich situeren in de droogstand, de transitie of het opstarten. Om te evalueren of de droogstand problematisch is, kan van een aantal dieren bloed genomen worden de laatste twee weken vóór het kalven om de NEFA-concentratie te bepalen. Indien meer dan 15% van de dieren een NEFA-concentratie heeft hoger dan 0.3 mmol/l, dan dienen er maatregelen genomen te worden om de vetafbraak tijdens de droogstand te beperken. Daarnaast blijkt dat indien bij een dier met ketose postpartum ook NEFA bepaald wordt, niet alle dieren met een hoog BHB-gehalte ook een hoog NEFA-gehalte vertonen. Waarom sommige dieren met een hoog NEFA-gehalte toch geen ketose ontwikkelen, terwijl andere dieren met lage NEFA-waarden toch een te hoog ketonengehalte hebben, is momenteel nog niet bekend. Algemeen kan gesteld worden dat BHB-bepaling (1.2 mmol/l) ideaal is om ketose te identificeren na het kalven, terwijl NEFA-bepaling (0.3 mmol/l) eerder geschikt is om

problemen te detecteren vóór het kalven (Ospina et al., 2013; Ospina et al., 2010).

De meerwaarde van het bepalen van glucose bij koeien met ketonemie is beperkt. Dergelijke koeien hebben meestal een laag glucosegehalte maar soms kan dat ook verhoogd zijn afhankelijk van de stress die de dieren doormaken op het moment van staalname. Naar de behandeling van de dieren toe maakt dit ook geen verschil uit.

Hoe behandelen?

De behandeling van koeien met ketose moet erop gericht zijn om de vetmobilisatie te remmen en moet beschouwd worden als een tijdelijke ondersteuning voor de koe ('een duwtje in de rug'). Uiteindelijk moet de koe zelf beginnen eten om haar energieniveau terug op te krikken. In een recente meta-analyse werd een hele reeks onderzoeken met elkaar vergeleken met betrekking tot de behandeling van ketose om aldus op een wetenschappelijke manier de beste behandelingsmethode te bepalen. Hieruit bleek dat vooral propyleenglycol en glucose effectief zijn (Gordon et al., 2013).

Glucose

Een intraveneuze toediening van glucose doet de bloedglucosespiegels sterk toenemen, maar de bloedglucosewaarden keren terug naar het basale niveau binnen 2 tot 3 uur na het infuus. De stijging van glucose zet de pancreas van de koe aan tot het vrijstellen van insuline. Aldus wordt de glucosepiek gevolgd door een insulinepiek ongeveer 15 minuten na het infuus. Een hoge glucose- en insulineconcentratie remt de vetafbraak in sterke mate. Het effect is echter beperkt in duur (verminderde BHB-concentratie voor minder dan 24 uur) en aldus is het raadzaam om het dier verder te behandelen met propyleenglycol of met nogmaals een intraveneuze glucosebolus.

Wat betreft de dosering, geldt dat een dosering van 250 tot 500 mg/kg meer dan voldoende is. Meer toedienen heeft geen zin aangezien er dan een grote hoeveelheid glucose verdwijnt via de urine (nierdrempelwaarde voor glucose 180 mg/dl). Tezamen met de glucose verdwijnt er ook een deel elektrolyten via de urine en een imbalance van elektrolyten kan een verhoogd risico op lebmaagverplaatsing met zich meebrengen. Aldus is het niet aan te raden om een hogere dosering glucose te geven.

Glucogene precursoren

Glucogene precursoren, zoals propyleenglycol, glycerol en propionzuur, kunnen als drench worden toegediend, bijgemengd in het krachtvoer of in het voerhekrantsoen of bovenop het krachtvoer worden gesprayd. Wanneer glucogene precursoren

worden toegediend als drench wordt een deel meteen geabsorbeerd en een deel wordt omgezet in propionzuur. Propionzuur en propyleenglycol worden omgezet in glucose via gluconeogenese in de lever. Aldus stijgt de bloedglucosespiegel na het toedienen van propyleenglycol, gevolgd door een stijging van de insulineconcentratie (Nielsen en Ingvarsten, 2004). Beide zorgen voor een remming van de vetafbraak en een daling van de NEFA- en BHB-concentratie, maar ook dit effect is beperkt in tijd. Betreffende de toedieningsweg is drenchen superieur ten opzichte van bijmenging in krachtvoer, voerhekrantsoen of topdressing. De reden hiervoor is dat propyleenglycol via het krachtvoer, voerhekrantsoen of via topdressing heel geleidelijk aan wordt opgenomen. Aldus verdwijnt het piekeffect op de glucose- en insulinespiegels, dat noodzakelijk is voor de remming van de vetafbraak. Wat betreft de dosering wordt aangeraden om 300 g propyleenglycol éénmaal per dag toe te dienen gedurende vijf dagen. Na vijf dagen dient de koe opnieuw getest te worden op ketonen. Indien deze nog steeds te hoog is, moet de koe opnieuw gedurende vijf dagen propyleenglycol krijgen.

Corticosteroiden

Momenteel is er geen hard bewijs voor het routinematig gebruiken van corticosteroiden in de behandeling van koeien met ketose. Corticosteroiden zorgen wel voor een tijdelijke toename van glucose en insuline in het bloed maar dit is te wijten aan een herverdeling van glucose in het lichaam van de koe (weg van de uier). Ter hoogte van het vetweefsel hebben corticosteroiden ofwel geen, ofwel een licht stimulerend effect op de vetafbraak. Dus oorzakelijk zullen ze weinig veranderen. Corticosteroiden verminderen de insulinegevoeligheid en zorgen er aldus voor dat het remmend effect van insuline op de vet- en eiwitafbraak vermindert. Daarnaast wordt van corticosteroiden gezegd dat ze eetluststimulerend zijn maar dit is tot op heden niet bewezen.

CONCLUSIE

Samenvattend kan gesteld worden dat ketose relatief frequent voorkomt op moderne melkveebedrijven. Het routinematig monitoren van ketonlichamen met behulp van cow-sidetests is zeker waardevol om koeien op een juiste manier te ondersteunen aan het begin van de lactatie en om bedrijfsproblemen te detecteren. Daarbij kan gesteld worden dat de eerste twee weken na het kalven het beste moment is om koeien te testen. Indien een koe positief test en daarnaast geen andere symptomen vertoont, kan het voldoende zijn om ze gedurende vijf dagen te behandelen met propyleenglycol, waarna ze opnieuw dient te worden getest. Bij ergere gevallen van ketose

kan het raadzaam zijn om extra glucose intraveneus toe te dienen. De behandeling van koeien met ketose moet echter gezien worden als een ondersteunende behandeling. Uiteindelijk moet de koe zelf beginnen eten om haar energieniveau op te krikken. Om dit te kunnen, dienen ook het rantsoen en voermanagement van het bedrijf op punt te staan.

REFERENTIES

- Berge, A. C., Vertenten G. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of Dairy Science* 97(4), 2145-2154.
- Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice* 16(2), 231-253.
- Gordon, J. L., S. J. LeBlanc, Duffield T. F. (2013). Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice* 29(2), 433-445.
- McArt, J. A. A., D. V. Nydam, Overton M. W. (2015). Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. *Journal of Dairy Science* 98(3), 2043-2054.
- Nielsen, N. I., Ingvarsten K. L. (2004). Propylene glycol for dairy cows - A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology* 115(3-4), 191-213.
- Oetzel, G. R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics of North America -Food Animal Practice* 20(3), 651-674.
- Ospina, P., J. McArt, T. Overton, T. Stokol, D. Nydam (2013). Using nonesterified fatty acids and β -hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 29(2), 387-412.
- Ospina, P. A., D. V. Nydam, T. Stokol, Overton T. R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the north-eastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science* 93(2), 546-554.
- Roche, J. R., J. K. Kay, N. C. Friggens, J. J. Looor, Berry D. P. (2013). Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 29(2), 323-336.

Dierenarts J. de Koster en Prof. dr. G. Opsomer
Voortplanting, Verloskunde en
Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

OMDAT EEN MUILKORF GEEN OPTIE IS



Merilym3



Het eerste en enige
Lyme-borreliosevaccin ter
bescherming tegen de 3 relevante
Borrelia-stammen in Europa.



B. afzelii



B. garinii



B. burgdorferi sensu stricto

MERILYM® 3, suspensie voor injectie voor honden. **Samenstelling** van één dosis (1 ml): Geïncubeerde *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *B. garinii* RP ≥ 1*; *B. afzelii* RP ≥ 1*; *B. burgdorferi sensu stricto* RP ≥ 1* (*RP = Relatieve potentie (ELISA test)); Aluminium (als hydroxide) 2 mg; Formaldehyde max. 0,5 mg/ml. **Doelsoorten**: Honden. **Indicaties**: Voor de actieve immunisatie van honden vanaf een leeftijd van 12 weken ter indicatie van een anti-OspA respons tegen *Borrelia* spp. (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* en *B. afzelii*). Reductie van *Borrelia* transmissie is alleen onderzocht onder laboratoriumomstandigheden, na een challenge met veld-teken (verzameld in een gebied waarvan bekend is dat *Borrelia* voorkomt). Onder deze omstandigheden werd aangetoond dat geen *Borrelia* geïsoleerd kon worden uit de huid van gevaccineerde honden, terwijl wel *Borrelia* werd geïsoleerd uit de huid van niet-gevacceerde honden. Reductie van transmissie van *Borrelia* van de teek naar de gastheer is niet gekwantificeerd en er is geen correlatie vastgesteld tussen een bepaald niveau van antilichamen en vermindering van *Borrelia* transmissie. De werkzaamheid van het vaccin tegen een infectie die leidt tot de ontwikkeling van klinische symptomen is niet bestudeerd. Aanvang van de immuniteit: één maand na de basisvaccinatie. Duur van de immuniteit: één jaar na de basisvaccinatie. **Contra-indicaties**: Niet gebruiken bij algemene, met koorts gepaard gaande ziekten, bij zieke dieren met een bijkomende ziekte, met een zware parasitaire infestatie en/of in een slechte algemene conditie, bij vermoedelijke of bewezen klinische Lyme-borreliose, bij overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, voor het adjuvans of voor één van de hulpstoffen. **Bijwerkingen**: tijdelijke verhoging van de lichaamstemperatuur (tot 1,5°C). Zeldzaam een tijdelijke zwelling met een diameter tot 7 cm op de injectieplaats gedurende maximaal 5 dagen. Zeer zeldzaam zwellingen met een grotere diameter (tot 15 cm). Zeer zeldzaam een overgevoeligheidsreactie, welke een geschikte symptomatische behandeling kan vereisen. **Gebruik tijdens draught of lactatie**: veiligheid is niet bewezen. **Dosering en toedieningsweg**: 1 ml vanaf een leeftijd van 12 weken. Subcutaan. De flocon goed schudden vóór gebruik. Basisvaccinatie: Dien twee doses toe, gescheiden door een interval van 3 weken. Herinfectie: Jaarlijkse hervaccinatie met een enkele dosis wordt aanbevolen om immuniteit te behouden, hoewel dit schema niet is onderzocht. Vaccinatie dient te gebeuren voorafgaand aan periodes met een verhoogde teken activiteit, waarbij er voldoende tijd moet zijn voor een volledige ontwikkeling van de immuunrespons op de vaccinatie, vóór de verwachte blootstelling aan teken. BE-V434244 - REG NL 112502. Op diergeenheidskundig voorschrift (UDD). Verdere informatie beschikbaar bij Merial Belgium NV/SA, Leonardo Da Vincilaan 19, 1831 Diegem (MERIAL_BE@merial.com) of Merial B.V., Kleermakerstraat 10, 1991 JL Velsertbroek (info.nl@merial.com). fs200614. MattArt 18080_1/03/16.

MERIAL
A SANOFI COMPANY



**TOT 12 WEKEN
BESCHERMING**

BRAVECTO[®]
EXPECT THE EXTRAORDINARY

Beschermt tot 12 weken
Tegen vlooien en teken
Kauwtablet voor honden
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift

Bravecto 112,5 mg kauwtabletten voor zeer kleine honden (2-4,5 kg), Bravecto 250 mg kauwtabletten voor kleine honden (>4,5-10 kg), Bravecto 500 mg kauwtabletten voor middelgrote honden (>10-20 kg), Bravecto 1000 mg kauwtabletten voor grote honden (>20-40 kg), Bravecto 1400 mg kauwtabletten voor extra grote honden (>40-56 kg). **Indicaties:** Voor de behandeling van teken- en vlooieninfestaties bij honden. Dit diergeneesmiddel is een systemisch insecticide en acaricide met: onmiddellijke en aanhoudende vlododende werking (Ctenocephalides felis) gedurende 12 weken, onmiddellijke en aanhoudende tekendodende werking tegen Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus en D. variabilis gedurende 12 weken, onmiddellijke en aanhoudende tekendodende werking tegen Rhipicephalus sanguineus gedurende 8 weken. Vlooien en teken moeten aangehecht zijn aan de gastheer en beginnen met voeden om blootgesteld te worden aan het werkzame bestanddeel. Binnen 8 uur na aanhechting van vlooien (C. felis) en binnen 12 uur na aanhechting van teken (I. ricinus) treedt het effect op. Het product kan gebruikt worden als onderdeel van een behandelingsstrategie tegen vlooiënallergiedermatitis (VAD). **Contra-indicaties:** Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen in klinische studies (1,6% van de behandelde honden) waren milde en voorbijgaande gastro-intestinale verschijnselen zoals diarree, braken, gebrek aan eetlust en kwijlen. De frequentie van het optreden van bijwerkingen is gedefinieerd aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling), vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 dieren), soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 dieren), zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 dieren), zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief op zichzelf staande meldingen). **Dosering en toedieningsweg:** Voor oraal gebruik. Bravecto dient toegediend te worden volgens onderstaande tabel (overeenkomstig een dosering van 25-56 mg fluralaner/kg lichaamsgewicht binnen een gewichtsklasse): Gewicht van de hond (kg)/ Sterkte en hoeveelheid van de toe te dienen tabletten: 2-4,5 kg: 1x Bravecto 112,5 mg, >4,5-10 kg: 1x Bravecto 250 mg, >10-20 kg: 1x Bravecto 500 mg, >20-40 kg: 1x Bravecto 1000 mg, >40-56kg: 1x Bravecto 1400 mg. De kauwtabletten dienen niet gebroken of verdeeld te worden. Voor honden boven 56 kg lichaamsgewicht, dient een combinatie van twee tabletten te worden gebruikt die het beste bij het lichaamsgewicht past. Toedieningswijze: Dien Bravecto kauwtabletten toe tijdens of rond een maaltijd. Bravecto is een kauwtablet die door de meeste honden goed wordt geaccepteerd. Als de tablet niet vrijwillig wordt opgenomen kan de tablet met voedsel of direct in de mond gegeven worden. Bij de toediening dient de hond in de gaten gehouden te worden om er zeker van te zijn dat de tablet wordt doorgeslikt. **Behandelschema:** Voor een optimale controle van een vlooiëninfestatie, dient het diergeneesmiddel toegediend te worden met een interval van 12 weken. Voor een optimale controle van een tekeninfestatie is het tijdstip van een herhalingsbehandeling afhankelijk van de tekensoort. EU/2/13/158/001-015