

## Orale ivermectine-intoxicatie op een vleeskalverbedrijf

### *Oral ivermectin intoxication on a veal farm*

<sup>1</sup>H. Vermeulen, <sup>1</sup>B. Pardon, <sup>2</sup>S. Croubels, <sup>3</sup>J. Vercruyse, <sup>1</sup>P. Deprez

<sup>1</sup>Vakgroep Interne Geneeskunde en Klinische Biologie van de Grote Huisdieren

<sup>2</sup>Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie

<sup>3</sup>Vakgroep 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 semisynthetisch macrocyclisch lacton (ML) dat bestaat uit een mengsel van twee homologen: niet minder dan 80% 22,23-dihydro-avermectine B<sub>1a</sub> en niet meer dan 20% 22,23-dihydro-avermectine B<sub>1b</sub> (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 celmembraan 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  $\gamma$ -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 x10<sup>9</sup> cellen/L, normaal [6,0-9,0 x10<sup>9</sup> 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%<sup>®</sup>, Emdoka, België) werd standaard in dubbele dosis aan de kalveren gegeven. Loodintoxicatie komt occasioneel voor bij runderen (Vandenbroucke et al., 2010) en amitraz (Tactic<sup>®</sup>, 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 LD<sub>50</sub>-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<sup>®</sup>, 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%<sup>®</sup>, 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 elektrolytenoplossing 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<sub>1a</sub> 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<sub>max</sub> 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 plasmapiëconcentraties 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 23,5 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). Macrocyclic 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.