

## Antibioticumgebruik bij de niet-gecompliceerde keizersnede bij het rund in Vlaanderen

*Antimicrobial use in the uncomplicated cesarean section in cattle in Flanders*

<sup>1</sup>E. De Coensel, <sup>1</sup>S. Sarrazin, <sup>2</sup>G. Opsomer, <sup>1</sup>J. Dewulf

<sup>1</sup>Veterinaire Epidemiologie

<sup>2</sup>Buitenpraktijk

Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België.

Jeroen.Dewulf@UGent.be

### SAMENVATTING

De keizersnede is een routine-ingreep voor dierenartsen in de Vlaamse rundveepraktijk. Alhoewel de ingreep wordt aangeleerd volgens een standaardprotocol, blijkt uit eerder onderzoek dat het antibioticumgebruik bij deze indicatie sterk varieert tussen dierenartsen. In deze studie werd door middel van een vragenlijst getracht een beeld te schetsen van wanneer welke antibiotica gebruikt worden en in welke mate dit overeenstemt met de aanbevelingen van het kenniscentrum “Antimicrobial Consumption and Resistance in Animals” (AMCRA).

Uit de resultaten blijkt dat alle respondenten antibiotica gebruiken tijdens de ingreep. Negentien percent dient ook standaardantibiotica toe kort na de operatie. Penicilline wordt in 52% van de gevallen als eerste keuze ingezet, wat overeenstemt met de AMCRA-richtlijnen. Het overige deel van de respondenten (48%) opteert voor breed spectrumantibiotica, zoals penicilline-neomycine, penicilline-dihydrostreptomycine, lincomycine-spectinomycine, die volgens AMCRA tweedekeuzemiddelen zijn. Voor wat betreft de intramusculaire behandelingen vóór en na de ingreep, behandelt slechts 35% overeenkomstig de referentiedosering voor een koe tussen de 600 en 800 kg. Er wordt vooral ondergedoseerd bij behandelingen na de ingreep en bij nabehandeling. Op basis van de evaluatie van het tijdstip van behandelen en de antibioticumkeuze blijkt dat slechts 23% van de respondenten handelt in overeenstemming met de voorschriften van het AMCRA-formularium.

Uit deze resultaten kan besloten worden dat het gebruik van antibiotica tijdens een niet-gecompliceerde keizersnede sterk varieert en slechts tot op zekere hoogte overeenkomt met wat door AMCRA wordt aanbevolen. Onvoldoende kennis van de richtlijnen kan hier aan de basis liggen. Een betere communicatie is dan ook een eerste en belangrijke stap om de bewustwording te verbeteren.

### ABSTRACT

The cesarean section (SC) is an example of a routine surgery frequently conducted by Flemish veterinarians in bovine practice. Although the operation technique is taught according to a standard protocol, it has been shown in previous studies that antimicrobial usage during this procedure is highly variable. In the present study, a questionnaire was used to identify which antimicrobial products are commonly used in standard cesarean sections and to what extent they are in agreement with the recommendations proposed by the Centre of Expertise on Antimicrobial Consumption and Resistance in Animals (AMCRA).

The results show that every respondent uses antibiotics during the surgery. In addition, nineteen percent always applies an antimicrobial treatment shortly after the surgery. Penicillin is used in 52% of the cases as first option, which is in line with the AMCRA guidelines. Forty-eight percent of the

respondents use broad spectrum products, such as penicillin-neomycin, penicillin-dihydrostreptomycin, lincosamide-spectinomycin), which are considered second-choice antibiotics according to AMCRA. As far as the intramuscular treatments before and after the cesarean section are concerned, only 35% of the respondents use a dose that is in agreement with the reference doses for a cow between 600 and 800 kg. Especially directly after the cesarean section and during the after-treatment, there is underdosing. Based upon the evaluation of the time of treatment and the type of antibiotic used, it appears that only 23% of the respondents work in agreement with the AMCRA guidelines.

These results clearly show that the use of antimicrobials during an uncomplicated SC in cattle is highly variable and corresponds only to a limited extent with the AMCRA guidelines. Likely, the guidelines are not well enough known among Flemish veterinarians and should therefore be communicated and promoted more intensively.

## INLEIDING

De keizersnede of sectio caesarea (SC) is een van de meest uitgevoerde routine-ingrepen in de Vlaamse rundveepraktijk. De gemiddelde Vlaamse rundveedierenarts voert tussen de vijfhonderd en duizend keizersneden uit per jaar (Kolkman et al., 2007; Lindenbergh et al., 2007; Van de Wouwer et al., 2009; Kolkman, 2010). Ondanks het feit dat de ingreep wordt aangeleerd volgens een standaardprotocol (Kolkman et al., 2007), blijkt uit onderzoek dat er heel wat variatie is tussen de dierenartsen inzake techniek en medicatiegebruik (Mijten et al., 1996; Van de Wouwer et al., 2009).

De laatste jaren wordt er in de veeteelt meer aandacht besteed aan het rationele en restrictieve gebruik van antibiotica. Een toename in selectie en spreiding van antimicrobiële resistentie vormt immers een gevaar voor de volks- en diergezondheid. In 2012 werd het kenniscentrum “Antimicrobial Consumption and Resistance in Animals” (AMCRA) opgericht. Alle betrokken partijen streven sindsdien naar een rationele reductie van het gebruik van antibiotica in de diergeneeskunde. Sensibilisering vormt hierbij een van de sleutelfactoren om verantwoord antibioticumgebruik door dierenartsen en veehouders te stimuleren (Daeseleire et al., 2016; AMCRA, 2018). Zo werden onder andere formularia opgesteld voor verschillende diersoorten en hun belangrijkste bacteriële aandoeningen. Het formularium bevat per aandoening richtlijnen voor preventie en geeft bij een therapie met antibiotica aan welke antibiotica idealiter gebruikt worden als eerste, tweede en derde keuze (<https://formularium.amcra.be/>). De verwachte gevoeligheid van de betrokken kiem, de farmacokinetiek en -dynamiek en de te verwachten werkzaamheid van het actieve bestanddeel voor een bepaalde aandoening zijn bepalend voor de keuze-indeling van een antibioticum. Verder krijgen antibiotica ook een kleurcode (geel, oranje of rood), die het belang van het antibioticum voor de gezondheid van mens en dier reflecteert (Daeseleire et al., 2016; AMCRA, 2018) (Tabel 1). Voor richtlijnen over de behandeling bij keizersnede kan de indicatie ‘perioperatieve antibacteriële behandeling bij rundvee’ geraadpleegd worden.

Het doel van deze studie was om het antibioticumgebruik tijdens de ongecompliceerde SC bij het

rund in Vlaanderen te beschrijven. Door middel van een enquête werd nagegaan in welke mate de praktijk overeenstemt met de AMCRA-richtlijnen.

## MATERIAAL EN METHODEN

### Vragenlijst

Aan de hand van een lijst van 64 vragen werd het profiel van de deelnemende dierenartsen en het volledige geneesmiddelengebruik gedurende de SC in kaart gebracht. Hierbij werd gepeild naar de keuze van de antibiotica, de gebruikte hoeveelheden, de duur van de behandeling en de reden voor het gebruik. Er werden zowel vragen gesteld over de ongecompliceerde SC als over variaties in geneesmiddelengebruik bij complicaties.

De vragenlijst bestond uit 14 open, 43 halfopen en 7 gesloten vragen. Deze werd op voorhand getest door vier praktiserende dierenartsen aan de Faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Gent en door één dierenarts uit het veld. Het doel hiervan was om eventuele onduidelijkheden op te sporen. Op basis van de bevindingen werden enkele vragen geherformuleerd en werden bij sommige vragen antwoordmogelijkheden toegevoegd. De vragenlijst werd opgemaakt in Survey Monkey<sup>®</sup>, een softwaretool specifiek ontwikkeld voor het online uitvoeren van enquêtes.

Aan dierenartsen werd via verschillende wegen gevraagd om de enquête in te vullen, met name via de nieuwsbrief van Dierengezondheidszorg Vlaanderen (DGZ), het tijdschrift Dierenartsenwereld en sociale media (Facebook). Daarnaast werd de enquête ook persoonlijk afgenomen tijdens Expovet, de vakbeurs voor dierenartsen in Vlaanderen, in november 2017. De enquête werd online geopend op 27 oktober 2017 en definitief afgesloten op 1 december 2017. Het invullen nam gemiddeld 15 minuten in beslag. Ongeveer één week voor de sluitingsdatum werd een herinnering rondgestuurd via de bovengenoemde kanalen.

### Data-analyse

Alle antwoorden werden in een Excel-database verzameld (Microsoft Office, 2016). Vervolgens werden de antwoorden verkennend onderzocht.

**Tabel 1. Overzicht van het AMCRA-formularium voor de perioperatieve antibacteriële behandeling bij rundvee. De keuze van actieve substanties wordt opgesteld naargelang de gevoeligheid van de kiemen, de farmacologische kenmerken en werkzaamheid van het actieve bestanddeel voor deze aandoening (AMCRA, 2018). De kleurcodes (geel, oranje en rood) reflecteren het belang van het actieve bestanddeel voor de gezondheid van mens en dier.**

	Actieve substantie	Kleurcodes
<b>Eerste keuze</b>	Cefalexine Procaïne benzylpenicilline Trimethoprim-sulfonamiden	Gele producten mogen ingezet worden voor curatief en metafylactisch gebruik waarbij aanvullend laboratoriumonderzoek niet vereist is maar wel aangeraden wordt.
<b>Tweede keuze</b>	Amoxicilline Amoxicilline + clavulaanzuur Ampicilline Chloortetracycline Oxytetracycline Procaïne Benzylpenicilline + dihydrostreptomycine Procaïne benzylpenicilline + neomycine	Oranje producten moeten wel ondersteund worden door aanvullend laboratoriumonderzoek tenzij aangetoond kan worden uit recente gegevens (max 1 jaar oud) dat gele middelen onvoldoende werkzaam zijn. Indien het aanvullend laboratoriumonderzoek niet uitgevoerd kan worden, is het voldoende om op basis van literatuur of historische gegevens het goed therapeutisch gebruik te verantwoorden, op voorwaarde dat er een geel product niet werkzaam is.
<b>Derde keuze</b>	Geen	Rode producten zijn enkel toegelaten indien een laboratoriumonderzoek is uitgevoerd samen met een gevoeligheidsbepaling van de kiem. Deze resultaten moeten duidelijk aantonen dat gele en oranje producten niet of onvoldoende werkzaam zijn voor een behandeling. Ook hier kan geopteerd worden voor literatuur of historische gegevens indien het uitvoeren van een laboratoriumonderzoek onmogelijk is. Rode producten mogen evenmin verschaft worden aan de veehouder ondanks deze onder bedrijfsbegeleiding staat. Aanwezigheid wordt enkel toegelaten indien dit een behandeling betreft van maximum 5 dagen.

Bij het beantwoorden van de vragenlijst konden de vragen omtrent het tijdstip van antibioticumgebruik (voor, tijdens of na de ingreep) beantwoord worden met altijd, nooit of indien nodig (soms). Wanneer in detail gekeken werd naar antibioticumkeuze en gebruikte hoeveelheden (in ml), werden enkel de resultaten met betrekking tot de niet-gecompliceerde keizersnede weerhouden voor analyse. Antwoorden van dierenartsen die standaard op een specifiek tijdstip behandelen met antibiotica en hun keuze dus niet laten afhangen van complicaties, werden als niet-gecompliceerd beschouwd. Antwoorden van dierenartsen die aangaven te behandelen indien nodig of wanneer complicaties aan de basis liggen, werden niet in rekening gebracht voor de vraag over antibioticumkeuze of hoeveelheid van gebruik tijdens een standaardkeizersnede. Wanneer de gebruikte hoeveelheid in een range (minimum- en maximumwaarde) werd opgegeven, werd telkens de gemiddelde waarde berekend en weerhouden. De bekomen resultaten werden vervolgens vergeleken met de aanbevelingen over antibiotica-therapie bij de niet-gecompliceerde keizersnede in het AMCRA-formularium (Tabel 2). De aanbevolen dosissen werden bekomen via de bijsluiters (<http://bijsluiters.fagg-afmps.be/>) voor zover beschikbaar. Voor het intra-abdominale gebruik van antibiotica werd

geen vergelijking met de aanbevolen dosering gemaakt, gezien dit een “off-label use” betreft en er geen aanbevolen doseringen beschikbaar zijn.

## Definities

### *Tijdstip en plaats van therapie*

De duur van de keizersnede wordt onderverdeeld in drie tijdsperiodes. Tijdens elk van deze tijdsperiodes kan geopteerd worden om antibiotica toe te dienen.

- Vóór de ingreep: alvorens de incisie te maken, worden voorbereidingen getroffen. Hierbij kan intramusculair een antibioticum toegediend worden.

- Tijdens de ingreep: vanaf het maken van de incisie start de eigenlijke ingreep. Hierbij kunnen intra-abdominaal, intra-uterien of tussen de verschillende spierlagen antibiotica toegediend worden.

- Direct na de ingreep: onmiddellijk na het sluiten van de operatiewonde kunnen antibiotica intramusculair toegediend worden.

- Nabehandeling: een vierde tijdstip waarop antibiotica kunnen aangewend worden, is vanaf 24 uur tot enkele dagen na de ingreep (Newman en Anderson, 2005; Kolkman et al., 2007). Hierbij kan intramusculair een antibioticum toegediend worden.

**Tabel 2. De niet-gecompliceerde ingreep beschreven door Kolkman et al. (2007) en het AMCRA-formularium (2018).**

Niet-gecompliceerde ingreep (Kolkman et al., 2007)	AMCRA-formularium (AMCRA, 2018)
Antibiotica aanbrengen intra-abdominaal en tussen de spierlagen tijdens het hechten	Proper gecontamineerde ingrepen vereisen weinig antibiotica
Intramusculaire injectie met penicilline direct na de ingreep	Beta-lactampreparaten, zoals penicilline en cefalosporines van de eerste generatie
Beta-lactampreparaten	Behandelen voor maximum 24 uur
Enkel breedspectrumantibiotica (combinatie penicilline-neomycine) in het geval van excessieve contaminatie	Vóór de ingreep enkel bij verhoogd risico op contaminatie
	Gebruik van breedspectrumpreparaten afhankelijk van de contaminatiegraad en bij enterotomie

### Standaard- en gecompliceerde ingreep

Een standaardingreep verloopt idealiter zonder problemen, waarbij het kalf gezond ter wereld komt en het moederdier in goede gezondheid verkeert. Complicaties kunnen ontstaan vóór, tijdens en na de keizersnede. Complicaties zijn velerlei en worden uitvoerig beschreven in Kolkman et al. (2007) en Lindenbergh et al. (2007).

### AMCRA-formularium

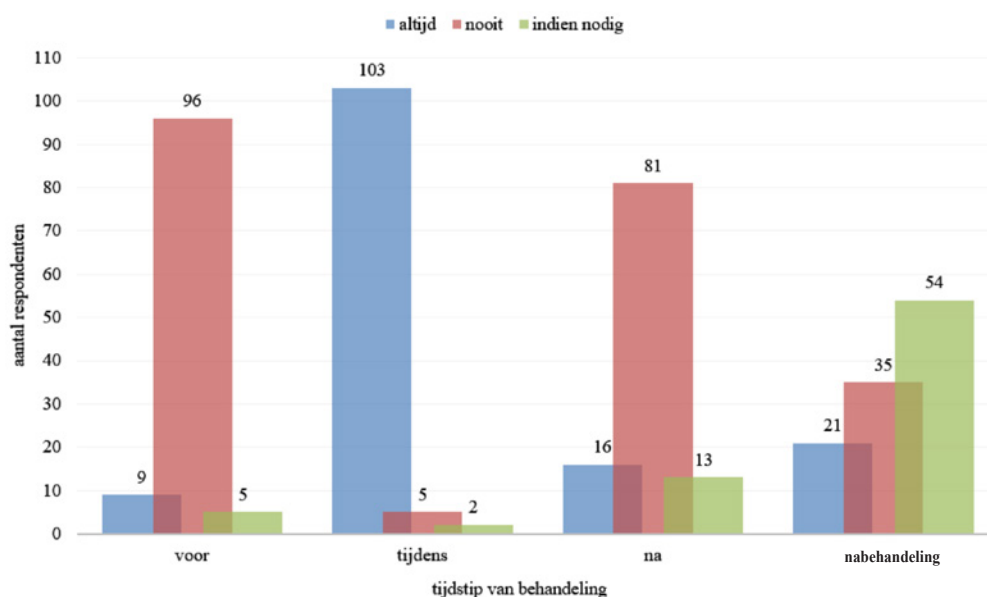
De niet-gecompliceerde keizersnede wordt aanzien als een proper-gecontamineerde ingreep, i. e. een ingreep met minimale breuk in de asepsis en minimale contaminatie van het operatiegebied. Aangezien de beslissing tot het gebruik van antibiotica in sterke mate gebaseerd moet worden op de verwachte contaminatiegraad van het operatiegebied, stelt het AMCRA-formularium dat er niet langer dan 24 uur

postoperatief behandeld mag worden met antibiotica. Noch preoperatief, noch nabehandelen worden aanbevolen. Verder wordt gesteld dat de dierenarts voor algemene ingrepen, waarbij de darmen niet-operatief geopend worden, het beste opteert voor een beta-lactamantibioticum, zoals penicillinen of cefalosporinen van de eerste generatie. Voor de aanbevolen toe te dienen dosis wordt verwezen naar de bijsluiter (AMCRA, 2018).

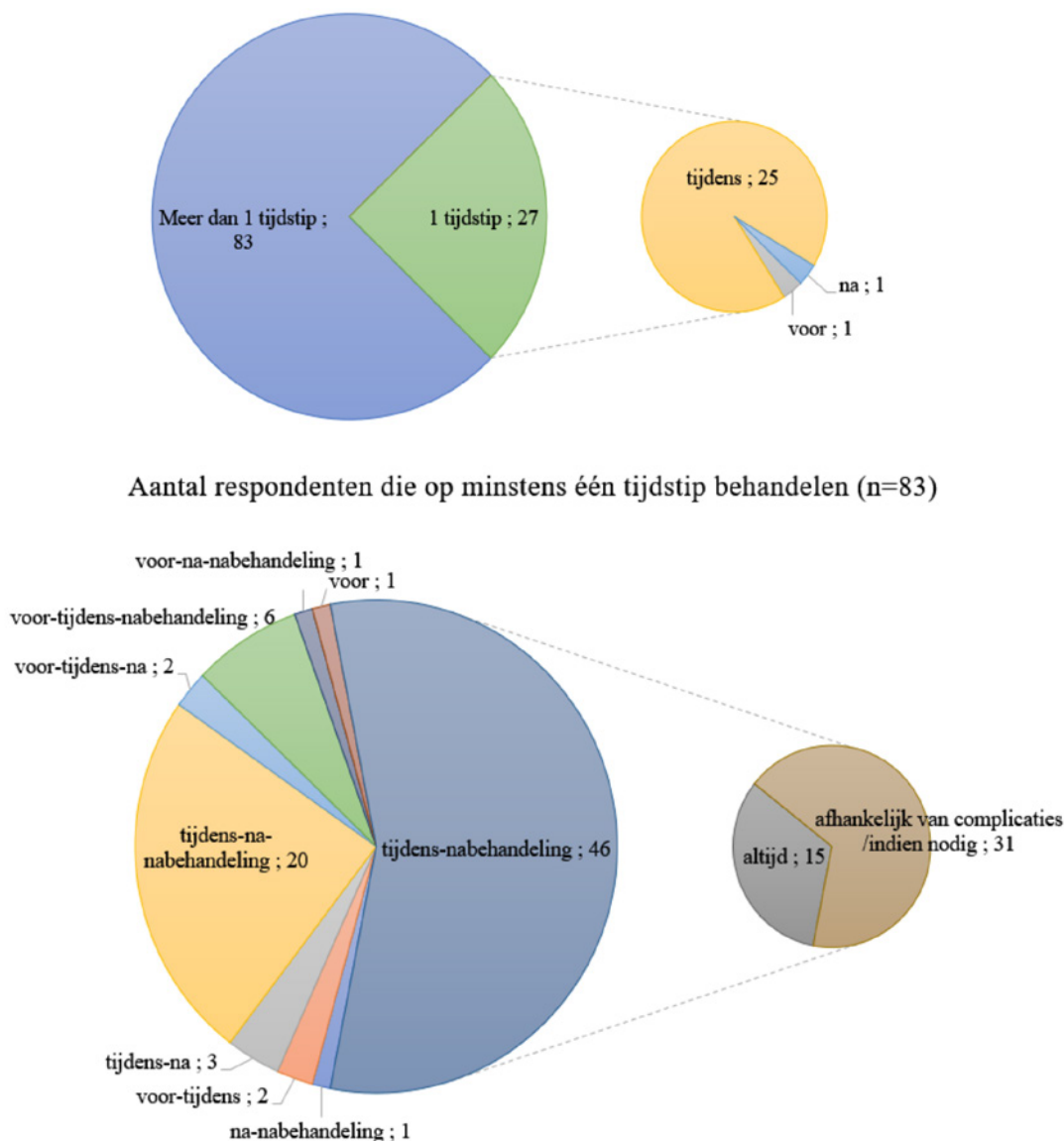
## RESULTATEN

### Respons

In totaal werden 133 ingevulde enquêtes ontvangen. Hiervan werden er 110 geschikt bevonden voor analyse. Drieëntwintig enquêtes werden niet in de finale analyse opgenomen, omdat sommige respondenten de vragenlijst dubbel hadden ingevuld of gestopt waren na de eerste of tweede vraag over het antibio-



**Figuur 1. Overzicht van het gebruik van antibiotica op elk van de vier tijdstippen. Vooral tijdens de ingreep is het gebruik het hoogst. Op de andere tijdstippen blijft het gebruik beperkt. Bijna de helft van de respondenten kiest voor een nabehandeling met antibiotica indien zij dit nodig achten.**



**Figuur 2.** Van de 110 respondenten dienen 27 dierenartsen (25%) altijd een antibioticum toe op één enkel tijdstip; 75% daarentegen behandelt op meer dan één tijdstip. Van de 27 die op één enkel tijdstip behandelen, gebruiken er 25 dierenartsen alleen tijdens de ingreep een antibioticum, waarvan één dierenarts enkel gebruik maakt van intra-uteriene tabletten. Eén respondent gebruikt enkel een antibioticum vóór de ingreep en één enkele onmiddellijk na de ingreep (zie bovenste grafiek). Wanneer antibiotica op verschillende momenten worden toegediend, is dit meestal tijdens de ingreep in combinatie met een nabehandeling (n=46/110; 41%). Hiervan behandelen 15 dierenartsen altijd tijdens de ingreep en dienen altijd een nabehandeling toe, terwijl 31 dierenartsen altijd behandelden tijdens de ingreep, maar de nabehandeling laten afhangen van eventuele complicaties. Zesentwintig procent van de dierenartsen (n=29/110) dient antibiotica toe op drie van de vier mogelijke tijdstippen. Een veel voorkomende combinatie (n=20/110) is het gebruik tijdens de ingreep met een behandeling direct na de ingreep en een nabehandeling, waarbij één dierenarts standaard behandelt op al deze tijdstippen. Opmerkelijk is dat één respondent geen antibiotica gebruikt, tenzij het gaat om een gecompliceerde ingreep. In dit laatste geval dient hij antibiotica toe vóór de ingreep. Geen enkele respondent geeft aan altijd antibiotica te gebruiken op alle tijdstippen (zie onderste grafiek).

ticumgebruik. Ongeveer 20% (n= 27/133) van de enquêtes werd ingevuld op Expovet. Voor de overige 80% gebeurde dit online.

**Profiel**

Vierentachtig procent (n=92/110) van de weerhouden respondenten waren mannen, waarvan 42% (n=39/92) afstudeerde binnen de optie herkauwers. Volgens de antwoorden studeerde 54% (n=50/92)

van de mannen af vóór 1998 (dit is het startjaar van de invoering van afstudeerrichtingen). Er namen 18 vrouwen delen aan de enquête (16%), waarvan 17 deelnemers afstudeerden in de optie herkauwers en één in de optie paard. De overgrote meerderheid van alle respondenten (n=94/110; 85%) besteedt minstens de helft van zijn tijd (≥ 50 %) aan rundveediergeneeskunde. Bijna één vijfde van de respondenten (n=19/110; 17%) behandelt enkel herkauwers. Naast herkauwers behandelen de respondenten eveneens

**Tabel 3. Overzicht van de antibioticumkeuze en gemiddelde toegediende hoeveelheid (ml) op de verschillende tijdstippen bij de niet-gecompileerde keizersnede.**

Actief bestanddeel	Voor (9 respondenten)		Tijdens (103 respondenten)		Na (16 respondenten)		Nabehandeling (21 respondenten)		Productkeuze
	Antibioticum-keuze	Hoeveelheid (min-max)* (ml)	Antibioticum-keuze	Hoeveelheid (min-max)* (ml)	Antibioticum-keuze	Hoeveelheid (min-max)* (ml)	Antibioticum-keuze	Hoeveelheid (min-max)* (ml)	
Penicilline	5/14** (36%)	51 (20-90)	89/163** (55%)	77 (15-250)	12/22** (55%)	38 (20-80)	15/33** (45%)	37 (20-60)	121/231 (52%)
Penicilline-neomycine	3/14 (21%)	45 (40-60)	43/163 (26%)	71 (30-150)	5/22 (23%)	30 (20-40)	6/33 (18%)	38 (30-50)	57/231 (25%)
Penicilline-dihydrostrepto-mycine	1/14 (7%)	40	6/163 (4%)	86 (20-120)	3/22 (14%)	37 (20-50)	5/33 (15%)	39(20-60)	15/231 (7%)
Lincosamide-spectinomycine	1/14 (7%)	60	12/163 (7%)	66 (20-120)	2/22 (9%)	50	1/33 (3%)	60	16/231 (7%)
Tetracycline	1/14 (7%)	20	9/163 (6%)	27 (20-30)	-	-	2/33 (6%)	55 (50-60)	12/231 (5%)
Aminopenicilline	1/14 (7%)	60	3/163 (2%)	100 (80-120)	-	-	1/33 (3%)	60	5/231 (2%)
Florfenicol	1/14 (7%)	-	1/163 (1%)	50	-	-	1/33 (3%)	60	3/231 (1%)
Trimethoprim-sulfamide	-	-	-	-	-	-	1/33 (3%)	30	1/231 (0%)
Aminopenicilline-clavulaanzuur	1/14 (7%)	40	-	-	-	-	1/33 (3%)	33 (25-40)	1/231 (0%)

\*Minimum- en maximumwaarden worden hier weergegeven, gescheiden door een afbreekteken.

\*\*Meer dan één mogelijkheid in productkeuze kon worden aangeduid.

**Tabel 4. Volgens de enquête gebruikte producten inclusief de dosering zoals vermeld op de bijsluiter en het gebruik zoals aangegeven door de respondenten.**

Antibioticum	Productnaam (voorbeeld)	Dosering voor intramusculair gebruik	Aanbevolen dosering (600-800kg)*	Variatie waargenomen per product (intramusculaire toediening)
<b>Benzympenicilline</b>	Peni-kel 300.000 IE®	21.000 IE/kg	42-56 ml	20-90 ml
<b>Penicilline-neomycine</b>	Neopen®	1ml/20kg LG	30- 40 ml	20-60 ml
<b>Penicilline-dihydrostreptomycine</b>	Penstrep-ject®	4ml/100kg	24-32 ml	20-60 ml
<b>Trimethoprim sulfa</b>	Dofatrim-ject® Borgal®	3ml/50kg LG	36-48 ml	30-50 ml
<b>Aminopenicilline</b>	Duphamox® Longamox®	1ml/10kg LG	60-80 ml	60 ml
<b>Aminopenicilline clavulaanzuur</b>	Noroclav®	1ml/20kg LG	30-40 ml	33-40 ml
<b>Oxytetracycline</b>	Duphacycline LA® Engemycine 10% ®	1ml/10kg LG	60-80 ml	20-60 ml
<b>Lincomycine-spectinomycine</b>	Linco-spectin®	1ml/10kg LG	60-80 ml	50-60 ml
<b>Florfenicol</b>	Florfenikel® Nufloor®	1ml/15kg LG	40 -53 ml	50-60 ml

\* referentiehoeveelheden weergegeven voor een koe van 600 kg (1<sup>e</sup> pariteit) en 800 kg (vanaf 2<sup>e</sup> pariteit).

paarden (n=42/110), kleine huisdieren (n=39/110) en varkens (n=15/110). Gemiddeld voert de respondent 530 keizersneden uit per jaar, waarbij 15% van de respondenten er maximum 100 per jaar doet. Vijftien procent voert jaarlijks meer dan 1000 keizersneden uit.

### Tijdstip van antibioticumgebruik

Zo goed als alle respondenten (n=109/110; 99%) gebruiken op minstens één moment antibiotica. De meerderheid (n=102/110; 93%) geeft aan altijd een antibioticum te gebruiken tijdens de ingreep. Twee dierenartsen (n=2/110; 2%) geven aan dat ze het gebruik van antibiotica tijdens de ingreep enkel voorhouden bij complicaties of een dood kalf, terwijl vijf respondenten nooit een antibioticum gebruiken tijdens de ingreep (5%). Van deze vijf gebruiken er drie dierenartsen steeds antibiotica vóór en twee dierenartsen steeds na de ingreep. Eén respondent beperkt zijn gebruik tot enkel vóór de ingreep bij een gecompliceerde ingreep. Vóór en na de ingreep worden er beduidend minder antibiotica toegediend. Vooraleer de incisie te maken, wordt slechts door 8% van de respondenten (n= 9/110) altijd gebruik gemaakt van antibiotica. Onmiddellijk na de ingreep is dit 15% van de respondenten (n= 16/110), terwijl 19% (n=21/110) steeds een nabehandeling toepast. Eén respondent beperkt zijn gebruik tot enkel vóór de ingreep bij een gecompliceerde ingreep (Figuur 1 en 2).

Bij een nabehandeling behandelt de meerderheid

(95%) gemiddeld één tot drie dagen na de ingreep. Van de 21 dierenartsen (n=21/110; 19%) die altijd nabehandelen, doet 43% (n=9) dat gedurende één dag.

### Antibioticumkeuze bij de niet-gecompliceerde ingreep

Over alle tijdstippen heen wordt penicilline het frequentst gebruikt (52%). Daarnaast worden combinaties van penicilline met neomycine (25%) of dihydrostreptomycine (7%) gebruikt, alsook de combinatie van lincomycine met spectinomycine (7%). Van de respondenten opteert 52% dus voor een smalspectrumantibioticum (penicilline), in tegenstelling tot 48% die voor een breed spectrummiddel kiest. De opsplitsing van de antibioticumkeuze volgens het tijdstip van behandelen wordt samengevat in Tabel 3.

### Hoeveelheden en doseringen bij de niet-gecompliceerde keizersnede

De gebruikte hoeveelheden antibiotica bij een niet-gecompliceerde keizersnede worden weergegeven in Tabel 3. Enkel de antwoorden van respondenten die altijd behandelen op een bepaald tijdstip worden besproken. Aangezien de toedieningsweg sterk afhankelijk is van het moment van toedienen (vóór en na de ingreep: vooral intramusculair - tijdens de ingreep: zowel intra-abdominaal, intra-uterien als tussen de spierlagen), verschillen de toegediende dosissen ook aanzienlijk tussen de tijdstippen van behandeling. De

gebruikte hoeveelheden zijn het grootst tijdens de ingreep. Zo dient de dierenarts gemiddeld 77 ml penicillinesuspensie (300.000 IE/ml) toe. Vóór en na de ingreep is dit respectievelijk gemiddeld 51 ml en 38 ml. Opvallend is de grote variatie tussen de gebruikte minimum- en maximumhoeveelheden tijdens de ingreep. Voor penicilline bedraagt deze variatie tussen de 15 en 250 ml.

Voor wat betreft de intramusculaire behandelingen vóór en na de ingreep, behandelt de minderheid van de respondenten overeenkomstig de referentiedosering voor een koe tussen de 600 en 800 kg (Tabel 3 en 4). Vóór de ingreep behandelen slechts 4 van de 9 dierenartsen (44%) volgens de aanbevolen dosering. Na de ingreep en bij nabehandeling behandelen er respectievelijk 8 (n=8/16; 50%) en 5 (n=5/21, 24%) dierenartsen volgens de bijsluiter. Er wordt vooral ondergedoseerd na de ingreep en bij nabehandeling (Tabel 3).

Dierenartsen die standaard op één tijdstip een antibioticum toedienen, gebruiken gemiddeld grotere hoeveelheden per toediening dan dierenartsen die standaard op meerdere tijdstippen behandelen. Respondenten die uitsluitend behandelen tijdens de ingreep met penicilline (n=25; gemiddeld 83 ml), gebruiken gemiddeld 8 ml meer dan zij die de behandeling tijdens de ingreep altijd combineren met een ander tijdstip (n=78, gemiddeld 75 ml). De antibioticumkeuze blijft nagenoeg dezelfde (hoofdzakelijk penicilline) en blijkt dus niet afhankelijk te zijn van het aantal keer dat men behandelt, al wordt vaker geselecteerd voor combinatiepreparaten met neomycine indien enkel tijdens de ingreep antibiotica worden toegediend (32% versus 26%). De meerderheid kiest nog steeds in de eerste plaats voor penicilline op verschillende tijdstippen onafhankelijk van het aantal behandelingen.

### Vergelijking met het AMCRA-formularium

Op basis van het AMCRA-formularium kan gesteld worden dat slechts 25% van de respondenten (n=28/110) behandelt in overeenstemming met het formularium voor wat betreft het tijdstip van de antibioticatoediening. De meerderheid hiervan (n=25) behandelt enkel tijdens de ingreep. Eén respondent behandelt enkel direct na de ingreep, twee respondenten combineren altijd antibioticumgebruik tijdens en na de ingreep.

Over alle tijdstippen heen worden de penicillines het meest gebruikt (n=121/231; 52%) (Tabel 3). Van de 28 respondenten die volgens het formularium op het juiste tijdstip behandelen, gebruiken 25 respondenten altijd beta-lactamantibiotica (n=25/110; 23%). De drie resterende respondenten gebruiken altijd breedspectrumantibiotica. Er kan dus geconcludeerd worden dat 23% van de respondenten in overeenstemming met de voorschriften van het formularium handelt, zowel voor wat betreft het tijdstip van behandeling als de antibioticumkeuze.

### DISCUSSIE

In deze studie werd beoogd om het antibioticumgebruik bij de niet-gecompliceerde keizersnede in kaart te brengen. Hiervoor werd aan praktiserende dierenartsen gevraagd om een vragenlijst online of mondeling te beantwoorden. Een pluspunt van deze studie was het grote aantal dierenartsen dat bereikt werd, door gebruik te maken van meerdere kanalen. Aan het gebruik van een online-enquête zijn er evenwel enkele nadelen verbonden. Zo is er geen mogelijkheid voor de respondenten om hun antwoorden te verduidelijken, wat kan leiden tot afwijkende of ontbrekende antwoorden. De mondelinge bevraging op Expovet zorgde voor eenduidigere antwoorden. De totale respons van 110 dierenartsen doet veronderstellen dat de bekomen resultaten een representatief beeld vormen van de situatie in de Vlaamse rundveepraktijk. Deze studie onderscheidde zich van voorgaande studies (Mijten et al., 1996a; Van de Wouwer et al., 2009) door het nagaan van kwalitatieve en kwantitatieve aspecten van het antibioticumgebruik rond het tijdstip van de keizersnede. De klemtoon werd gelegd op de antibioticumkeuze, de toegediende hoeveelheid, alsook op de variatie die hiermee gepaard gaat, en het moment van toediening.

De niet-gecompliceerde keizersnede wordt geclassificeerd als een proper-gecontamineerde ingreep met minimale breuk in de aseptis. Dit betekent dat een niet-steriele omgeving – in dit geval de uterus – onder gecontroleerde omstandigheden wordt ingesneden met de bedoeling zo weinig mogelijk contaminatie te veroorzaken. Pas bij een belangrijke breuk in de aseptis wordt de ingreep als gecontamineerd beschouwd (Mijten en de Kruif, 1994; Mijten et al., 1997; Dumas et al., 2016; AMCRA, 2018). Aangezien de immuniteit rond de partus onderdrukt wordt, zijn de dieren rond de ingreep ook gevoeliger voor infecties (Sheldon et al., 2009). Het gebruik van antibiotica kan dan anticiperen op deze verminderde afweer in combinatie met een beperkte contaminatie. Antibiotica worden dus profylactisch ingezet om eventuele wondinfecties, peritonitis en adhesies te vermijden (Mijten, 1994; Mijten et al., 1997; Dumas et al., 2016).

Alhoewel er heel veel variatie was tussen de antwoorden van de ondervraagde dierenartsen, valt het op dat op één na, alle respondenten op tenminste één tijdstip gebruik maken van antibioticatherapie bij het uitvoeren van een niet-gecompliceerde keizersnede. Uit dit onderzoek blijkt dat antibiotica in de meeste gevallen gebruikt worden tijdens de ingreep, al dan niet gecombineerd met een ander tijdstip (94%). Slechts 28 dierenartsen (25%) behandelen conform de AMCRA-adviezen, dit wil zeggen tijdens de ingreep, eventueel in combinatie met onmiddellijk na de ingreep. Vóór de ingreep is het routinematig gebruik van antibiotica relatief beperkt. Volgens AMCRA is preoperatief behandelen bij proper-gecontamineerde wonden niet vereist. Bovendien wordt in de litera-



tuur, alsook door AMCRA aangegeven dat het intramusculair toedienen van antibiotica vóór de ingreep enkel zinvol is indien het antibioticum minimum één tot anderhalf uur vóór de start van de ingreep toegediend wordt. Zo kunnen voldoende hoge spiegels bereikt worden die bescherming voorzien tijdens de ingreep (Mijten, 1994; Mijten et al., 1996a; Hardefeldt et al., 2017). Door het electief karakter van de ingreep wordt de dierenarts veelal pas opgeroepen bij de eerste tekenen van het afkalven en start de chirurgie onmiddellijk bij aankomst op het bedrijf. In dergelijke omstandigheden is het dus weinig zinvol om een preoperatieve antibioticumbehandeling toe te passen.

Ook de keuze van het antibioticum is in de context van een verantwoord gebruik van belang. Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van smalspectrumantibiotica en dit om de selectie van resistente bacteriën te beperken. Penicilline is, ongeacht het tijdstip, de meest gebruikte actieve substantie (52%) bij de niet-gecompliceerde ingreep. De meerderheid van de respondenten volgt hierin de aanbevelingen van het AMCRA-formularium, dat penicilline, naast cefalexine (beide een smalspectrumantibioticum) als eerste keuze plaatst. Bijna de helft van de ondervraagde dierenartsen (48%) gebruikt een breedspectrumantibioticum bij de niet-gecompliceerde keizersnede, terwijl deze idealiter pas worden ingezet wanneer er sprake is van enterotomie of bij ernstige contaminatie (Mijten, 1994; Mijten et al., 1997; Sheldon, 2004; Dumas et al., 2016; AMCRA, 2018). Dierenartsen verkiezen bovendien breedspectrumantibiotica met een oranje kleurcode, terwijl volgens AMCRA het gebruik ervan bij voorkeur gebaseerd wordt op de resultaten van het antibiogram. Trimethoprim-sulfonamiden – met kleurcode geel – worden in het formularium voorgesteld als een eerstekeuzebreedspectrumantibioticum, maar slechts twee respondenten maken gebruik van deze combinatie, en dit bij nabehandeling van een keizersnede. Er werden ook breedspectrumsubstanties gebruikt, waarvoor geen vergunning is voor het gebruik bij een keizersnede en bijgevolg niet worden vermeld in het formularium voor rundvee bij de peroperatieve antibacteriële behandeling (AMCRA, 2018). Het gaat onder meer over lincomycine-spectinomycine, die weliswaar in een minderheid van de gevallen gebruikt wordt (7%). Ook florfenicol is niet vergund, terwijl sommige dierenartsen dit antibioticum gebruiken (2%). Een van de genoemde redenen van dit gebruik, is een probleem met *Mycoplasma* op het bedrijf. Recent onderzoek heeft aangetoond dat *Mycoplasma bovis* een rol zou kunnen spelen in de postoperatieve ontwikkeling van seroma's (Gille et al., 2016).

De antibioticumkeuze en het tijdstip van toediening in acht genomen, blijkt dat slechts 23% (n=25/110) van de dierenartsen zowel het tijdstip als het antibioticum zoals aanbevolen door AMCRA, volgen. Er kan dus gesteld worden dat er substantiële ruimte voor verbetering is in de Vlaamse rundveepraktijk met be-

trekking tot de keuze en het tijdstip van de toediening van het antibioticum bij een niet-gecompliceerde keizersnede.

De gebruikte hoeveelheden antibiotica variëren sterk en zijn bovendien gerelateerd aan de verschillende tijdstippen van toediening. Een correcte dosis bepaalt nochtans de doeltreffendheid van de behandeling. Een onderdosering verkleint de kans op therapeutisch succes, terwijl te hoge dosissen geen voordelen bieden en tot extra kosten leiden. Direct na de ingreep en bij de nabehandeling is er vaak sprake van onderdosering. Voor intra-abdominaal gebruik van antibiotica tijdens de ingreep worden geen hoeveelheden gespecificeerd op de bijsluiter daar dit off-label gebruik betreft (BCFI, 2018). Tijdens de opleiding diergeneeskunde wordt 40 ml penicilline (300.000 IE/ml) intra-abdominaal en ongeveer 10 ml tussen de spierlagen als richtlijn meegegeven, maar wetenschappelijke studies over de aanbevolen toe te dienen dosis ontbreken. Uit de enquête blijkt dat er in de praktijk echter erg weinig uniformiteit is in de toegediende hoeveelheid. Eén op vier van de ondervraagde dierenartsen gebruikt tijdens een niet-gecompliceerde ingreep meer dan 100 ml, met zelfs hoeveelheden van 150 tot 250 ml intra-abdominaal. Deze resultaten verschillen sterk van de laagste hoeveelheden (15-20 ml). Deze dierenartsen gebruiken dus tot tien keer meer antibiotica dan dierenartsen die de laagste hoeveelheden hanteren. Er dient opgemerkt te worden dat er over de doeltreffendheid van antibiotica via deze toedieningsweg tot op heden niet gerapporteerd werd. Bovendien is niet beschreven welke farmacokinetiek antibiotica, die langs deze weg worden toegediend, volgen.

Omwille van de studieopzet was het niet mogelijk de klinische uitkomst van de keizersnede te koppelen aan het behandelingsprotocol. Bij een dergelijke grote variatie in de door dierenartsen gebruikte protocollen rijst de vraag of er werkelijke verschillen in klinische resultaten optreden. Het feit dat de gebruikte hoeveelheden worden omschreven als standaard doet vermoeden dat ze voor de dierenarts bevredigende resultaten opleveren. Echter, voor een doeltreffend en duurzaam antibioticagebruik bij de niet-gecompliceerde keizersnede is verder onderzoek vereist. Een mogelijke verklaring voor het gebruik van erg hoge hoeveelheden antibiotica is het groter gevoel van veiligheid bij de dierenarts. De bedoeling van profylaxe is echter om ondersteuning te bieden aan het immuunsysteem van het dier. Profylaxe mag nooit worden gebruikt om slechte hygiëne of aseptische en atraumatische chirurgie te compenseren. Het nut van grotere hoeveelheden antibiotica valt dus te betwijfelen, aangezien ervaring maar ook andere factoren, zoals operatieduur, hygiëne en immuniteitsstatus van het dier een rol spelen (Dumas et al., 2016). Uit het bovenstaande blijkt dat er nood is aan goede klinische veldstudies waarin een optimaal behandelingsprotocol aan de klinische resultaten kan gelinkt worden.

## CONCLUSIE

Alhoewel de niet-gecompliceerde keizersnede aangeleerd wordt volgens een standaardprotocol en er adviezen van AMCRA voorhanden zijn, zijn er grote verschillen in het tijdstip en het aantal behandelingen, toegediende hoeveelheden en keuze van antibiotica. Een aanzienlijke reductie en optimalisatie van het antibioticumgebruik zijn dus mogelijk. Klinische veldstudies kunnen wetenschappelijke evidenties leveren voor een doeltreffend en tegelijk duurzaam antibioticagebruik bij de niet-gecompliceerde keizersnede. Anderzijds dienen de bestaande richtlijnen beter en duidelijker gecommuniceerd te worden om hun toepassing te verhogen.

## LITERATUUR

- AMCRA (2018). Formularium voor verantwoord gebruik van antibacteriële middelen. Internetreferentie: <https://formularium.amcra.be/>
- Anderson, D., Rings, M., Newman, K.D. (2009). Bovine cesarean sections: risk factors and outcomes. In: Anderson D. and Rings M. (editors). *Food Animal Practice*. Fifth edition, Saunders Elsevier, St-Louis, MO, USA, 618-622.
- Anderson, D., Rings, M., Jones, M.L., Larson, R.L. (2009). Addressing high dystocia incidence in cow-calf herds. In: Anderson D. and Rings M. (editors). *Food Animal Practice*. Fifth edition, Saunders Elsevier, St-Louis, MO, USA, 618-622.
- Anderson, D.E., Edmondson, M.A. (2013). Prevention and management of surgical pain in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 29, 157-184.
- Barrett, A.J., Murray, R.D., Christley, R.M., Dobson, H., Smith, R.F. (2009). Effects of the administration of oxytocin or carbetocin to dairy cows at parturition on their subsequent fertility. *Veterinary Record* 165, 623-626.
- BCFI (2018). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium Voor Diergeneeskundig Gebruik 2017. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), Gent.
- Bleul, U. (2009). Respiratory distress syndrome in calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 25, 179-193.
- Catry, B., Dewulf, J., Maes, D., Pardon, B., Callens, B., Vanrobaeys, M., Opsomer, G., de Kruif, A., Haesebrouck, F. (2016). Effect of antimicrobial consumption and production type on antibacterial resistance in the bovine respiratory and digestive tract. *PLOS ONE* 11, 1-16.
- Caulkett, N., Cribb, P.H., Duke, T. (1993). Xylazine epidural analgesia for cesarean section in cattle. *The Canadian Veterinary Journal* 34, 674-676.
- Charlier, C., Coppieters, W., Farnir, F., Grobet, L., Leroy, P.L., Michaux, C., Mni, M., Schwes, A., Vanmanshoven, P., Hanset, R., Georges, M. (1995). The mh gene causing double-muscling in cattle maps to bovine Chromosome 2. *Mammalian Genome* 6, 788-792.
- Charlier, C., Coppieters, W., Rollin, F., Desmecht, D., Agerholm, J.S., Cambisano, N., Carta, E., Dardano, S., Dive, M., Fasquelle, C., Frennet, J.C., Hanset, R., Hubin, X., Jorgensen, C., Karim, L., Kent, M., Harvey, K., Pearce, B.R., Simon, P., Tama, N., Nie, H., Vandeputte, S., Lien, S., Longeri, M., Fredholm, M., Harvey, R.J., Georges, M. (2008). Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock. *Nature Genetics* 4, 449-454.
- Clarke, K. W., Hall, L.W., Trim, C.M. (2014). Anaesthesia of cattle. In: Clarke K. W. and Hall L. W. (editors). *Veterinary Anaesthesia*. Eleventh edition, Saunders Elsevier, St-Louis, MO, USA, 313-343.
- Clarke, K. W., Hall, L.W., Trim, C.M. (2014). Anaesthesia for obstetrics. In: Clarke K. W. and Hall L. W. (editors). *Veterinary Anaesthesia*. Eleventh edition, Saunders Elsevier, St-Louis, MO, USA, 313-343.
- Coopman, F., de Smet, S., Gengler, N., Haegeman, A., Jacobs, K., van Poucke, M., Laevens, H., van Zeveren, A., Groen, A.F. (2003). Estimating internal pelvic sizes using external body measurements in the double-muscled Belgian Blue beef breed. *Animal Science* 76, 229-235.
- Daeseleire, E., De Graef, E., Rasschaert, G., De Mulder, T., Van den Meersche, T., Van Coillie, E., Dewulf, J., Heyndrickx, M. (2016). Antibiotic use and resistance in animals: Belgian initiatives. *Drug Testing and Analysis* 8, 549-555.
- Dumas, S.E., French, H.M., Lavergne, S.N., Ramirez, C.R., Brown, L.J., Bromfield, C.R., Garrett, E.F., French, D.D., Aldridge, B.M. (2016). Judicious use of prophylactic antimicrobials to reduce abdominal surgical site infections in periparturient cows: part 1 -a risk factor review. *Veterinary Record* 178, 654-660.
- Edmondson, M.A. (2008). Local and regional anesthesia in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 24, 211-226.
- Fossum, T.W., Pardi Duprey, L., O'Connor, D. (2007). General surgical principles. In: Fossum T. W. (editor). *Small Animal Surgery*. Third edition, Mosby Elsevier, St-Louis, MO, USA, 1-159.
- Gille, L., Pilo, P., Valgaeren, B., Van Driessche, L., Van Loo, H., Bodmer, M., Bürki, S., et al. (2016). A new predilection site of *Mycoplasma bovis*: postsurgical seromas in beef cattle. *Veterinary Microbiology* 186, 67-70.
- Grobet, L., Royo Martin, L.J., Poncelet, Pirottin, D., D., Brouwers, B., Riquet, J., Schoeberlein, A., Dunner, S., Méniéssier, F., Massabanda, J., Fries, R., Hanset, R., Georges, M. (1997). A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. *Nature Genetics* 17, 71-74.
- Grubb, T.L., Riebold, T.W., Crisman, R.O., Lamby, L.D. (2002). Comparison of lidocaine, xylazine, and lidocaine-xylazine for caudal epidural analgesia in cattle. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 29, 64-68.
- Hardefeldt, L.Y., Browning, G.F., Thursky, K.A., Gilkerson, J.R., Billman-Jacobe, H., Stevenson, M.A., Bailey, K.E. (2017). Cross-sectional study of antimicrobials used for surgical prophylaxis by bovine veterinary practitioners in Australia. *Veterinary Record* 181, 1-6.
- Hoeben, D., Mijten, P., de Kruif, A. (1997). Factors influencing complications during Caesarean Section on the standing cow. *Veterinary Quarterly* 19, 88-92.
- Kolkman, I., De Vlieghe, S., Hoflack, G., Van Aert, M., Laureynx, J., Lips, D., de Kruif, A., Opsomer, G. (2007). Protocol of the caesarean section as performed in daily bovine practice in Belgium. *Reproduction in Domestic Animals* 42, 583-589.

- Kolkman, I. (2010). Calving problems and calving ability in the phenotypically double muscled Belgian Blue breed. Doctoraatsstudie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.
- Kolkman, I., Opsomer, G., Lips, D., Lindenbergh, B., de Kruif, A., De Vlieghe, S. (2010). Pre-operative and operative difficulties during bovine caesarean section in Belgium and associated risk factors. *Reproduction in Domestic Animals* 45, 1020-1027.
- Kolkman, I., Hoflack, G., Aerts, S., Laevens, H., Lips, D., Opsomer, G. (2012). Pelvic dimensions in phenotypically double-muscled Belgian blue cows. *Reproduction in Domestic Animals* 47, 365-371.
- Laven, R., Chambers, P., Stafford, K. (2012). Using non-steroidal anti-inflammatory drugs around calving: Maximizing comfort, productivity and fertility. *The Veterinary Journal* 192, 8-12.
- Lee, I., Agarwal, R.K., Lee, B.Y., Fishman, N.O., Umscheid, C.A. (2010). Systematic review and cost analysis comparing use of chlorhexidine with use of iodine for preoperative skin antisepsis to prevent surgical site infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 31, 1219-1229.
- Lindenbergh, B., Kolkman, I., Laureyns, J., de Kruif, A., Opsomer, G., De Vlieghe, S. (2007). Indicaties voor en complicaties bij de keizersnede bij het rund. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 76, 81-90.
- Lips, D., De Tavernier, J., Decuypere, E., Van Outryve, J. (2001). Ethical objections to caesareans: implications on the future of the Belgian white blue. In: *Preprints of EurSafe 2001: Food Safety, Food Quality, Food Ethics*. Florence, 291-294.
- Lyons, N.A., Karvountzis, S., Knight-Jones, T.J.D. (2013). Aspects of bovine caesarean section associated with calf mortality, dam survival and subsequent fertility. *The Veterinary Journal* 197, 342-350.
- Ménard, L. (1984). Tocolytic drugs for use in veterinary obstetrics. *The Canadian Veterinary Journal* 25, 389-393.
- Mijten, P. (1994). Complicaties van de keizersnede bij het rund. Doctoraatsstudie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.
- Mijten, P., Stael, B., Laurier, L., de Kruif, A. (1996). Een enquête naar het geneesmiddelengebruik bij de keizersnede van het rund. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 65, 318-325.
- Mijten, P., van den Bogaard, A., Hazen, M.J., de Kruif, A. (1996). Bacterial contamination of fetal fluids at the time of caesarean section in the cow. *Theriogenology* 48, 513-521.
- Mijten, P. (1998). Puerperal complications after cesarean section in dairy cows and in double-muscled cows. *Reproduction in Domestic Animals* 33, 175-179.
- Newby, N.C., Leslie, K.E., Putnam Dingwell, H.D., Kelton, D.F., Weary, D.M., Neuder, L., Millman, S.T., Duffield, T.F. (2016). The effects of periparturient administration of flunixin meglumine on the health and production of dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 100, 582-587.
- Newman, K. D., Anderson, D.E. (2005). Cesarean section in cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 21, 73-100.
- Opsomer, G., Maes, D., Daels, P., Govaere, J. (2016a). Verloskunde van de huisdieren deel 1 en 2. Cursus tweede master diergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.
- Opsomer, G., De Vlieghe, S., Maes, D., Daels, P., Govaere, J. (2016b). Voortplanting van de huisdieren deel 1 en 2. Cursus tweede master diergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.
- Reader, J. (2017). Clinicians' attitudes to pain and the use of analgesia in cattle. *Veterinary Record* 181, 397-399.
- Schultz, L.G., Tyler, J.W., Moll, D.H., Constantinescu, G.M. (2008). Surgical approaches for caesarean section in cattle. *The Canadian Veterinary Journal* 49, 565-568.
- Seddighi, R., Doherty, T.J. (2016). Field sedation and anesthesia of ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 32, 553-570.
- Sheldon, M. (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 20, 569-591.
- Sheldon, I. M., Cronin, J., Goetze, L., Donofrio, G., Schuberth, H. J. (2009). Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biology of reproduction* 8, 1025-1032.
- Uystepuyst, C., Coghe, J., Dorts, T., Harmegnies, N., Delsomme, M. H., Art, T., Lekeux, P. (2002). Optimal timing of elective caesarean section in Belgian white and blue breed of cattle: the calf's point of view. *The Veterinary Journal* 163, 267-282.
- Van de Wouwer, E., Kolkman, I., Ribbens, S., de Kruif, A. (2009). De techniek van de keizersnede bij het rund zoals uitgevoerd door Vlaamse dierenartsen. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 78, 270-275.
- Zaborski, D., Grzesiak, W., Szatkowska, I., Dybus, A., Muszynska, M., Jedrzejczak, M. (2009). Factors affecting dystocia in cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 44, 540-551.