

## INTESTINAAL MICROBIOOM/ DYSBIOSE-INDEX BIJ CHRONISCHE DARMPROBLEMEN BIJ KLEINE HUISDIEREN

### VRAAG

*“Intestinaal microbiom/ dysbiose-index: Is dit de nieuwe hype bij chronische darmproblemen bij kleine huisdieren? Moeten we deze index standaard bepalen bij deze problemen? Is er consensus over het klinisch belang van deze index?”*

### ANTWOORD

Gezien de relatief recente, groeiende interesse voor deze index, alsook de complexiteit ervan, had ik dit graag eerst gedefinieerd, alvorens het klinische belang ervan kort te duiden.

Microbiom is een brede term die verwijst naar de samenhang tussen microbiële populaties en hun directe omgeving/gastheer.

In geval van intestinaal microbiom doelt men op de samenleving tussen de intestinale bacteriële flora enerzijds en epitheelcellen, afweercellen, etc. maar ook overige microbiële populaties (gisten, schimmels, parasieten) anderzijds. Het kan beschouwd worden als een nieuw erkend, intern metabool orgaan. Men spreekt van dysbiose indien de normale microbiomstructuur/functie verstoord wordt met negatieve gevolgen voor de gastheer.

Veranderingen van intestinaal microbiom treden op in geval van intestinale of systemische ziekteprocessen (bijvoorbeeld bij chronische nierziekte, diabetes mellitus, obesitas) bij de gastheer, maar zijn ook vaak iatrogeen. Toediening van antimicrobiële middelen, alsook gebrek aan nutritionele ondersteuning, gebruik van maagzuurremmers, etc. worden gelinkt aan verstoring ervan.

De groeiende interesse voor het intestinale microbiom is te verklaren doordat de intestinale bacteriële flora beter en beter in beeld gebracht kan worden dankzij moderne technieken (onder andere 16S rRNA gene sequencing).

De caniene dysbiose-index (CDI) is een gevalideerde meetmethode die door middel van fecale “quantitative polymerase chain reaction” (qPCR) de hoeveelheid van acht bacteriële groepen beschrijft en samenvat in één cijfer. Een CDI < 0 wordt beschouwd als normale bacteriële flora, CDI > 2 is passend voor dysbiose. De CDI is dus negatief gecorreleerd met de bacteriële biodiversiteit in het maagdarmsstelsel. De CDI dient eerder als een monitoringstool over tijd alsook om respons op behandeling (dieet, pre/probiotica, fecale transplantatie, etc.) op te volgen. Het kan overwogen worden bij honden met chronische enteropathie, alsook bij het vermoeden van antibiotica-geïnduceerde dysbiose. Belangrijk om te weten is dat dysbiose vaak

secundair is (hetzij iatrogeen, hetzij door een onderliggende aandoening). De CDI heeft als voordeel dat het gebruik maakt van een snelle (doorlooptijd < 24 uur) en betaalbare techniek, die een hoge reproduceerbaarheid kent. Het geeft echter geen compleet beeld van de toestand van het intestinale microbiom.

Aanvullende diagnostische testen van het intestinale microbiom zijn immunohistochemie/in-situ-hybridisatie (onder andere voor het aantonen van entero-invasieve bacteriën), metingen van bacteriële metabolieten in feces/serum (“metabolomics”), etc. Echter, veel van deze technieken staan nog in hun kinderschoenen.

In de laatste jaren is er zeer veel vooruitgang geboekt in de diergeneeskunde op het vlak van het begrip intestinaal microbiom en de link met gezondheid/ziekte. De besproken CDI kan gebruikt worden om honden met chronische maagdarmklachten op te volgen. Er bestaat helaas geen standaardbehandeling van een patiënt met dysbiose. Doorgaans bestaat therapie uit een combinatie van de aanpak van een onderliggende aandoening enerzijds en een dieetwissel, het gebruik van pre/probiotica, het toevoegen van verteringsenzymen en een eventuele antibioticakuur (metronidazole, tylosin) anderzijds. Fecale transplantatie kan in specifieke gevallen als tweedelijns therapie aangewend worden.

Aanvullende studies en meer klinische ervaring zijn vereist om het routinematig gebruik van CDI beter te onderbouwen. De CDI is niet in staat de nood aan andere diagnostische testen (biopten voor immunohistochemie) te vervangen.

### LITERATUUR

- AlShawaqfeh M.K., Wajid B., Minamoto Y., Markel M., Lidbury J.A., Steiner J.M., Serpedin E., Suchodolski J.S. (2017). A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS Microbiological Ecology* 1, 93(11), <https://doi.org/10.1093/femsec/fix136>
- Goggs R. (2019). *The Gastrointestinal Microbiome in Health and Disease. International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium 2019.*
- Mansfield C. (2019). The gut microbiome in GI diseases: how and when to manipulate it? *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings.*
- Suchodolski J. S. (2021). Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology.* DOI: 10.1111/vcp.13031

Dierenarts S. Marynissen  
Vakgroep Kleine Huisdieren,  
Faculteit Diergeneeskunde,  
Universiteit Gent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

---

**EFFECT OF ANEMIA ON PERFORMANCE AND IMMUNE RESPONSE IN PIGLETS**


---

**QUESTION**

*What is the effect of anemia on the performance and immune response in piglets?*

**ANSWER**

Anemia in pigs is a condition that is important in suckling and recently weaned piglets, which are particularly susceptible to iron deficiency anemia (IDA). This is due to rapid growth, lack of sufficient dietary iron intake, and low storage capacity (Nicholas et al., 2019). Other causes like parasites or warfarin intoxication are less important at that age; however, a substantial blood loss caused by umbilical cord problems after birth, may also lead to anemia. Due to the strong correlation between IDA and iron deficiency (ID), these two terms are often used interchangeably.

Hemoglobin blood concentrations of 8 g/dL are considered as borderline value for anemia, while 6 g/dL indicates severe anemia (Kegley et al., 2002). During the early stages, anemia may not be noticeable until the iron deficiency decreases the erythropoiesis (Bermejo and Garcia-Lopez, 2009). Signs of acute anemia are labored breathing, paleness of the mucous membranes and wrinkled skin.

The most described long-term effect of anemia and iron deficiency in piglets is decreased growth. Anemic pigs at weaning may be 0.8 kg lighter three weeks later than piglets with normal hemoglobin (Hb) values (Perri et al., 2016); and if anemic pigs at weaning do not receive a feed containing at least 30 ppm of iron, the differences in weight may reach up to 2.5 kg three weeks post weaning and 10 kg six weeks post weaning (Ettle et al., 2008). The measurement of Hb alone is a commonly used diagnostic method for the determination of iron levels in pigs. Other parameters like the amount of red blood cells or hematocrit have similar negative correlations with the growth rate in piglets (Bhattarai et al., 2015).

The reduced growth may be due to the fact that some enzymes involved in amino acid biosynthesis (lysine, leucine, methionine, tyrosine or tryptophan) require iron in the form of iron-sulfur. Iron deficiency may also increase the formation of bile acids, or disrupt the regulation of urea cycle enzymes. Additionally, IDA may negatively affect precursors of neurotransmitters, and subsequently perturb neural development of suckling piglets (Dong et al., 2020), as well as lead to lasting cognitive deficits and morphological changes in the brain (Nelissen et al., 2017).

ID may also affect the immune system. This has been shown in neonatal piglets that were experimen-

tally infected with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) (Leyshon et al., 2019). In that study, iron deficiency led to decreased viral clearance from both the serum and spleen, suggesting a direct inhibiting effect of ID on the efficacy of immune cells. White blood cell counts, general cytokine and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) expression were reduced in ID piglets compared to non-anemic piglets. Studies on piglets are very limited, but investigation of children showed that IDA alters the cell mediated immunity, whilst humoral immunity is not affected (Bagchi et al., 1980; Das et al., 2014).

ID impairs both the initial inflammatory response to infection as well as subsequent resolution of the inflammatory response of peripheral blood mononuclear cells. However, during postnatal PRRSV infection, ID does not alter activation of microglia and phagocytic activity in the brain. This may imply that the brain is “iron privileged”, as the immune response is protected from acute ID, compared to tissues of the periphery (Leyshon et al., 2019).

In another study, it has been indicated that severe early-life iron deficiency has a negative effect on the microbiota composition and volatile fatty acids which the bacteria produce (Knight et al., 2019). This suggests that iron is an essential nutrient for the proper development of neonatal microbiota, and also that anemic pigs may suffer from disturbances in microbiota.

Several strategies may be used to prevent anemia and support the fast growth and development of piglets. Intramuscular injection of iron (200mg/ piglet) (Chwen et al., 2001) shortly after birth is performed routinely in commercial pig farms. The iron might also be provided orally via feed or drinking water (Maes et al., 2011).

**REFERENCES**

- Bagchi, K., Mohanram, M., Reddy, V. (1980). Humoral immune response in children with iron-deficiency anemia. *British Medical Journal* 280, 1249-1251.
- Bermejo, F., Garcia-Lopez, S. (2009). A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World Journal of Gastroenterology* 15, 4638-4643. DOI: 10.3748/wjg.15.4638.
- Bhattarai, S., Nielsen, J.P. (2015). Association between hematological status at weaning and weight gain post-weaning in piglets. *Livestock Science* 182, 64-68.
- Chwen, L.T., Heng, L.K., Lee, T.H., Kong, M.C., Yoon, C. P. (2001). The effects of iron supplementation in preweaning piglets. *Malaysian Journal of Nutrition* 7, 41-49.
- Das, I., Saha, K., Mukhopadhyay, D., Roy, S., Raychaudhuri, G., Chatterjee, M., Mitra, P. K. (2014). Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral

- immunity in children: A case control study. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine* 5, 158.
- Dong, Z., Wan, D., Yang, H., Li, G., Zhang, Y., Zhou, X., Yin, Y. (2020). Effects of iron deficiency on serum metabolome, hepatic histology, and function in neonatal piglets. *Animals* 10, 1353.
- Ettle, T., Schlegel, P., Roth, F. X. (2008). Investigations on iron bioavailability of different sources and supply levels in piglets. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92, 35-43.
- Kegley, E.B., Spears, J.W., Flowers, W.L., Schoenherr, W.D. (2002). Iron methionine as a source of iron for the neonatal pig. *Nutrition Research* 22, 1209-1217
- Knight, L.C., Wang, M., Donovan, S.M., Dilger, R.N. (2019). Early-life iron deficiency and subsequent repletion alters development of the colonic microbiota in the pig. *Frontiers in Nutrition*, 6, 120.
- Leyshon, B.J., Ji, P., Caputo, M.P., Matt, S.M., Johnson, R.W. (2019). Dietary iron deficiency impaired peripheral immunity but did not alter brain microglia in PRRSV-infected neonatal piglets. *Frontiers in Immunology*, 9, 3150.
- Maes, D., Steyaert, M., Vanderhaeghe, C., López Rodríguez, A., de Jong, E., del Pozo Sacristán, R., Dewulf, J. (2011). Comparison of oral versus parenteral iron supplementation on the health and productivity of piglets. *Veterinary record* 168, 188-188.
- Nelissen, E., De Vry, J., Antonides, A., Paes, D., Schepers, M., van der Staay, F. J., Vanmierlo, T. (2017). Early-postnatal iron deficiency impacts plasticity in the dorsal and ventral hippocampus in piglets. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 59, 47-51.
- Nicholas A. Robinson and Alan T. Loynachan. (2019). Cardiovascular and hematopoietic systems. In: *Diseases of Swine*. Eleventh edition, Ames, Iowa, USA Blackwell Publishing. p 223.
- Perri, A.M., Friendship, R.M., Harding, J.C., O’Sullivan, T.L. (2016). An investigation of iron deficiency and anemia in piglets and the effect of iron status at weaning on post-weaning performance. *Journal of Swine Health and Production* 24, 10-20.

Dierenarts M. Malik, Prof. dr. D. Maes  
 Varkensgezondheidszorg, vakgroep Voortplanting,  
 Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde,  
 Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
 Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

---

## BEHANDELING VAN FIP BIJ KATTEN

---

### VRAAG

**“De laatste jaren is er op sociale media veel te doen rond de behandeling van FIP.**

**In de praktijk worden wij bij de diagnose van FIP meer en meer geconfronteerd met eigenaars die zich via facebook aansluiten bij de “FIP-warriors” en een experimentele behandeling willen opstarten voor hun kat.**

**Wat zijn momenteel de mogelijke (experimentele) behandelingen voor FIP? In hoeverre zijn deze wetenschappelijk onderbouwd en welke mogen wij als dierenarts opstarten?”**

### ANTWOORD

Op dit moment wordt online een behandeling voor felienne infectieuze peritonitis (FIP) aangeboden, bijvoorbeeld onder de naam “Mutian” of “SAK” die zowel in injecteerbare als orale vorm toegediend kunnen worden. De werkzame stof in deze producten is GS-441524. Er is een beperkt aantal studies voorhanden waarin de veiligheid en werkzaamheid van deze producten bij katten met FIP werden onderzocht. Behalve pijnlijkheid bij injectie en het mogelijk ontstaan van wonden ter hoogte van de injectieplaats werden tot

nog toe geen ernstige bijwerkingen beschreven, maar studies op lange termijn en met een groter aantal katten blijven noodzakelijk. Zowel voor de injecteerbare als orale vorm tonen de gepubliceerde studies aan dat de behandeling over het algemeen goed wordt verdragen en een goede werkzaamheid lijkt te hebben. Een sterke klinische verbetering wordt verwacht binnen de week na het starten van de therapie en op middellange termijn reageert ruim 80-90% van de katten met FIP positief op de behandeling. Een klein percentage van de katten (5-10%) hervalt na de initiële behandeling. Een nog kleiner deel overlijdt. Katten met de neuro-logische vorm lijken meer frequent te hervallen en/of een hogere dosis nodig te hebben. De prognose voor deze groep is iets meer gereserveerd.

Hoewel niet geregistreerd voor gebruik in België is deze medicatie sinds kort wel geregistreerd in het Verenigd Koninkrijk. De werkzame stof, GS-441524, is een prodrug van Remdesivir, een anti-viraal middel dat in de humane geneeskunde onder andere voor de behandeling van Ebola en COVID-19 wordt gebruikt. Op dit moment kunnen in België enkel niet-geregistreerde producten bekomen worden. De zuiverheid en werkzaamheid via het huidige circuit kunnen dus niet worden gegarandeerd. Het blijft de verantwoordelijkheid van de eigenaar deze behandeling op te starten en toe te dienen. Deze medicatie kan niet officieel worden aangeboden via de dierenarts. Belangrijk is ook

dat een correcte, overtuigende diagnose van FIP essentieel blijft vooraleer deze behandeling kan overwogen worden.

## LITERATUUR

Pedersen N. C., Perron M., Bannasch M., Montgomery E., Murakami E., Liepnieks M., Liu H. (2019). Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21(4), 271-281.

Jones S., Novikoff W., Nadeau J., Evans S. (2021). Unlicensed GS-441524-like antiviral therapy can be effective for at-home treatment of feline infectious peritonitis. *Animals* 11(8), 2257.

Krentz D., Zenger K., Alberer M., Felten S., Bergmann M., Dorsch R., Matiasek K., Kolberg L., Hofmann-Leh-

mann R., Meli M., Spiri A., Horak J., Weber S., Holicki C., Groschup M., Zablotski Y., Lescrinier E., Koletzko B., von Both U., Hartmann K. (2021). Curing cats with feline infectious peritonitis with an oral multi-component drug containing GS-441524. *Viruses* 13(11), 2228.

Dickinson, P. J., Bannasch M., Thomasy S. M., Vishal M. D., Vernau K. M., Liepnieks M., Montgomery E., Knickelbein K. E., Murphy B., Pedersen N. C. (2020). Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34(4), 1587-1593.

Dr. L. Stammeleer,  
Vakgroep Kleine Huisdieren, Faculteit  
Diergeneeskunde, Universiteit Gent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Oproep

## Vragen uit de dierenartsenpraktijk

De vraag- en antwoordrubriek behandelt reeds lang probleem- en vraagstellingen waarmee de dierenarts-practicus te maken krijgt. Het is een graag gelezen rubriek en om haar succes staande te houden, zijn wij immer op zoek naar vragen die oprijzen tijdens de praktijk.

Indien u met een dergelijk probleem of vraag geconfronteerd werd/wordt, dan kunt u ze te allen tijde doorsturen naar [nadia.eeckhout@ugent.be](mailto:nadia.eeckhout@ugent.be) Ze worden door een expert (Faculteit Diergeneeskunde of elders) van een deskundig antwoord voorzien dat samen met de vraag in het tijdschrift gepubliceerd wordt.