
MONITORING EN BEHANDELING VAN KETOSE BIJ MELKKOEIEN: UPDATE

VRAAG

Is ketonen 2.1 minder erg dan 7.0? Wel cortisonen of niet? Hoe vaak? Hoeveel? Om welke redenen? Wel glucose en hoeveel dan? Hoeveel dagen? Propyleen of niet? Eventueel effect op lebmaagfunctie?

Er zijn praktijken die enkel de pensfunctie ondersteunen met bijvoorbeeld vitamine B en penspoeders/bolussen en geen verdere ondersteuning bieden.

ANTWOORD**Wat is ketose?**

Tijdens de transitieperiode ondergaan koeien een periode van negatieve energiebalans (NEB) omdat de snel stijgende melkproductie niet kan worden gedekt door de trager stijgende voederopname (Herdt, 2000). Bij gevolg heeft een moderne, hoogproductieve koe nood aan vier keer zoveel energie als ze nodig heeft voor haar onderhoud alleen (VandeHaar et al., 2016). Om aan deze situatie het hoofd te bieden, is remodelering van het vetweefsel met vrijstelling van vrije verzuren of “non-esterified fatty acids” (NEFA’s) een essentieel fysiologisch kenmerk van de aanpassingen die de koe ondergaat bij het begin van de lactatie. NEFA’s in circulatie kunnen energie (ATP) genereren via β -oxidatie door oxidatieve fosforylering in de mitochondriën van de hepatocyten. Indien genoeg energie aangemaakt wordt, zorgt een negatief feedback-systeem voor de regulatie van de vetafbraak. Indien volledige β -oxidatie niet mogelijk is, kunnen NEFA’s ook gemetaboliseerd worden in de lever tot ketonlichamen (aceton, acetoacetaat en β -hydroxyboterzuur (BHB)), of opnieuw geconjugeerd worden tot triglyceriden en opgeslagen worden in de lever, wat kan leiden tot leververvetting (Herdt, 2000).

Termen zoals klinische en subklinische ketose worden gebruikt om aan te tonen dat een koe een verhoogde ketonenconcentratie heeft in het bloed, de melk of de urine, al dan niet gepaard met klinische symptomen, zoals verminderde eetlust, verminderde melkproductie, gewichtsverlies, nerveuze en/of andere symptomen (Gordon et al., 2013). Hierbij wordt een koe, post partum, met een bloed BHB-waarde van 1,2 mmol/l beschouwd als zijnde ‘positief’ (Capel et al., 2021; Williamson et al., 2022). Ook wordt deze grenswaarde geassocieerd met een verhoogd risico op ongewenste gevolgen, zoals een verhoogd risico op klinische ketose, vervroegd afvoeren, verminderde melkgift, infectieuze aandoeningen zoals mastitis, metritis, en/of verminderde vruchtbaarheid (Leblanc,

2010; Suthar et al., 2013).

Koeien die in het begin van hun lactatie in staat zijn om zich aan te passen aan deze negatieve energiebalans, onderhouden een ‘homeostase’-toestand bestaande uit een constante bloedglucosespiegel, die nodig is voor een constante melkproductie zonder overmatige NEFA’s in het bloed. Een te hoge “body conditie score” vóór het afkalven is een van de hoofdredenen van NEB-maladaptatie bij melkkoeien post partum. Extreme vetafbraak resulteert in een intensieve NEFA-instroom in de lever, waarbij de hepatocyten niet in staat zijn om deze te verwerken via het proces van β -oxidatie, wat resulteert in de vorming van ketonlichamen en leververvetting.

Het optreden en de ernst van de klinische symptomen lijken af te hangen van het vermogen van het individuele dier om ketonlichamen te verwerken. Wanneer een dier een te lage glucosestatus heeft en wanneer ketonen in de bloedbaan terechtkomen, kunnen zij door het lichaam gebruikt worden als energiebron, voornamelijk door de spieren en de hersenen (Herdt, 2000). Wanneer echter de aanmaak hoger is dan het verbruik, ontstaat er ketose en kunnen er symptomen voorkomen. Zo kunnen dieren met een hoge ketonenwaarde geen symptomen vertonen en dieren met een lage waarde ernstige symptomen. De aandoening kan daarom het beste omschreven worden als ketose in plaats van een onderverdeling te maken in klinische en subklinische vormen (Herdt, 2000). Recente resultaten toonden een gemiddelde globale prevalentie van 22,7% aan (Loiklung et al., 2022), wat vrij hoog is, wetende dat de gemiddelde kost per koe met ketose varieert tussen de 19 en 812 euro (Cainzos et al., 2022).

Testen

De gouden standaard om ketose te testen is het bepalen van de ketonenconcentratie (BHB) in het bloed van de koeien. Dit kan gebeuren door bloed op te sturen naar een labo, maar dit kan ook “cow-side” gebeuren. Zoals eerder vermeld, wordt een koe met een waarde boven de 1,2 mmol/L als positief beschouwd. Bij voorkeur dient het bloed uit de jugularis-, oor- of staartvene te worden genomen, aangezien de BHB-concentratie in de uiervene meestal wat lager is (Overton et al., 2017). Naast het meten van BHB-waarden in bloed, kunnen deze via speciale ketotests ook gemeten worden in de melk. Hierbij wordt een dier als ziek beschouwd indien de verkleuring van de strip overeenkomt met 100 μ mol/l. Naast het meten van de BHB-concentratie, kan ook de acetoacetaatconcentratie in urine of melk getest worden. Deze tests kunnen worden uitgevoerd bij het individuele dier, maar

kunnen ook worden ingezet om eventuele problemen op bedrijfsniveau te detecteren, waarbij het tijdstip van de staalname in relatie tot het moment van het afkalven heel belangrijk is. De meeste gevallen van ketose treden op in de eerste twee weken na het afkalven. Tussen 3 en 16 dagen in lactatie is dan ook het ideale moment om positieve koeien op te sporen en te behandelen indien nodig (Ospina et al., 2013). Dit is meteen een groot nadeel van de ketose-attenties op basis van afwijkende vet- en eiwitgehalten voor de melkproductieregistratie (MPR). Ondanks het feit dat deze test op zich een goede sensitiviteit en specificiteit heeft, heeft de test als nadeel dat hij niet bij alle koeien op het meest ideale moment gebeurt, aangezien staalnames voor MPR meestal slechts plaatsvinden om de vier tot zes weken.

Behandeling

Glycogene precursoren

De aanbevolen therapie voor koeien met ketose bestaat uit de orale toediening van 300 gram propyleenglycol gedurende minimum drie tot vijf dagen (Gordon et al., 2013), waarbij ongeveer 30 tot 50% van de gevallen binnen de week na diagnose verholpen is, in vergelijking met controlegroepen die niet behandeld worden (Jeong et al., 2018). Na vijf dagen dient de koe opnieuw getest te worden op ketonen. Indien de ketonenwaarde nog te hoog is, moet de behandeling worden verdergezet voor een volgende vijf dagen.

Propyleenglycol is verantwoordelijk voor een stijging van de glucose- en insulinespiegels in het plasma. Dit zorgt voor een verminderde vetafbraak, met een daling van de circulerende NEFA's, wat finaal resulteert in een daling van de plasmaketonenconcentratie (Kristensen en Raun, 2007). Dit effect is echter beperkt in tijd, waardoor herhaling van de behandeling noodzakelijk is (drie tot vijf dagen). In een studie van McArt et al. (2012) werd aangetoond dat controlekoeien met subklinische ketose die niet behandeld werden met propyleenglycol, 1,6 keer meer kans hebben om een lebmaagverplaatsing te ontwikkelen dan een groep koeien die behandeld werd met 300 gram propyleenglycol tot en met de dag dat ze onder de 1,2 mmol testten.

Naast een vermindering van de kans op lebmaagverplaatsing zorgt een behandeling met propyleenglycol ook voor positieve wijzigingen in de pensflora en een versneld herstel van koeien met ketose, waarbij het niveau en de proportie van propionaat in de pens reeds toenemen na één behandeling met 500 gram propyleenglycol (Xiang et al., 2022). Het glucogene effect van glycerol is zwakker dan het effect dat wordt verkregen na toediening van propyleenglycol (Pickett et al., 2003).

Als toedieningsweg wordt aan “drenchen” de voorkeur gegeven ten opzichte van bijmenging in krachtvoer, voederhekrantsoen of topdressing, omdat bij deze laatste propyleenglycol geleidelijk wordt op-

genomen. Aldus verdwijnt het piekeffect op de glucose- en insulinespiegels, hetgeen noodzakelijk is om vetafbraak te remmen (Mikula et al., 2020).

Glucose

Het gebruik van glucose wordt het beste beschouwd als een aanvullende therapie in gevallen van ernstige ketose met hypoglycemie of bij dieren met ernstige neurologische symptomen, om hypoglycemie en nerveuze symptomen te verlichten. Het is belangrijk om deze glucosetherapie te combineren met andere behandelingsopties om een langdurig effect te verkrijgen (Wagner en Schimek, 2010). Deze intraveneuze toediening van glucose is verantwoordelijk voor een sterke stijging van de bloedglucosespiegel, maar deze keert reeds terug naar haar basale waarde binnen de twee tot drie uur na toediening. De glucosepiek wordt gevolgd door een insulinepiek als reactie door de pancreas, zo'n 15 minuten na toediening. De glucose- en insulinepiek is verantwoordelijk voor een sterke daling van de vetafbraak; deze is echter van beperkte duur. De daling in bloed BHB-waarden blijft beperkt tot maximum 24 uur, zodat deze behandeling dus dient herhaald te worden voor een langdurig effect of gecombineerd dient te worden met andere therapieën (Wagner en Schimek, 2010). In een studie van Mann et al. (2017) werd aangetoond dat een gecombineerde behandeling van glucose (3 dagen, 500 ml van een 50%-oplossing) in combinatie met propyleenglycol (300 gram) verantwoordelijk was voor een grotere en langdurigere daling van de gemeten BHB-concentraties in vergelijking met de beide afzonderlijke behandelingen (Mann et al., 2017). Verder werd aangetoond dat toevoeging van glucose gedurende één of drie dagen niet leidde tot een verbetering van de eenmaal per week beoordeelde ketosetoestand. Evenmin kon een daling van ongewenste gevolgen gedurende de eerste zestig dagen in de lactatie of een verschil in de gemiddelde dagelijkse melkgift gedurende de eerste tien weken van de lactatie worden waargenomen (Capel et al., 2021). Deze studie versterkt nogmaals het gebruik van propyleenglycol als standaardbehandeling van ketose, waarbij glucose kan worden weerhouden voor de ernstige gevallen.

Wat de dosering van glucose betreft, moet men indachtig zijn dat de glucose die niet wordt gebruikt door het dier, wordt uitgescheiden via de nieren, tezamen met een verhoogde excretie van elektrolyten, wat mogelijk kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans. Dit kan op zijn beurt verantwoordelijk zijn voor een verminderde lebmaagfunctie en een verhoogd risico op lebmaagverplaatsingen. Het is dus zeker niet aan te raden om dosissen hoger dan 250-500 mg/kg te geven (Holtenius et al., 2000). Om urinaire verliezen te beperken, kunnen continue druppelinfusen verkozen worden boven bolusinfusen. Dit is in praktijkomstandigheden meestal moeilijk uitvoerbaar zodat meestal toch geopteerd wordt voor bolusinfusen, die herhaald kunnen worden. Een andere manier om urinaire verliezen te beperken, is de intraperitone-

ale toediening van glucose; dit omdat intraperitoneale toediening van glucose meestal geen hyperglycemie veroorzaakt en voor een langduriger therapeutisch effect zorgt (Meirhaeghe et al., 1988; Muylle et al., 1991; Nikolaev, 2022).

Corticosteroiden

Glucocorticosteroiden kunnen gebruikt worden in de behandeling van ketose vanwege hun vermogen om een tijdelijke stijging van de bloedglucose- en insulinespiegels te veroorzaken als gevolg van veranderingen in het glucosegebruik, weg van de uier. Deze steroïden verminderen ook de insulinegevoeligheid, waardoor de afbraak van vet- en eiwitreserves toeneemt (Tatone et al., 2016). Ze worden daarenboven verondersteld eetluststimulerend te zijn, maar dit werd tot op heden nog niet bewezen. In de studie van Tatone et al. (2016) werd aangetoond dat behandeling met dexamethasone bij koeien voor een hoger genezingspercentage zorgde twee weken na behandeling, terwijl ze enkel bij koeien met BHB-waarden tussen de 1,2 en 1,5 mmol/l zorgden voor een hoger genezingspercentage na de eerste week. Bij dieren met BHB-waarden hoger dan 3,2 mmol/l, verminderde dexamethasone zelfs de kans op genezing. Er werden geen effecten waargenomen op melkproductie of het optreden van andere postpartum ziekten. Studies, waarbij een combinatie van dexamethasone en propyleenglycol wordt gebruikt in de behandeling van ketose, leveren geen harde bewijzen voor het routinematig gebruik ervan (Seifi et al., 2007; Sami et al., 2015; Tatone et al., 2016).

Butafospan-cyanocobalamine

Er wordt verondersteld dat de toediening van cyanocobalamine (vitamine B12) de gluconeogenese stimuleert door een verhoogde activiteit van het methylmalonyl-coenzym A (coA) mutase, een vitamine B12-afhankelijk enzym, dat een belangrijke component is van de krebscyclus (Herdt, 2000). Door deze verhoogde enzymactiviteit zou zowel de krebscyclus als de gluconeogenese sterk worden ondersteund. Butafospan, een organische fosforbron, wordt ook gebruikt wegens zijn gluconeogenese versterkende rol (Rollin et al., 2010). Fosfor is noodzakelijk in vele stadia van de gluconeogenese, omdat alle tussenliggende verbindingen gefosforyleerd moeten worden om de cyclus te kunnen voortzetten. Men is echter nog niet zeker of deze vorm van fosfor beschikbaar is voor het dier en in welke mate.

Onderzoek van Gordon et al. (2017a en b) toonde aan dat het gebruik van dit product in combinatie met propyleenglycol een positief effect kan hebben bij koeien met een bloedglucoseconcentratie lager dan 2,2 mmol/l. In die studie hadden koeien 2,1 keer meer kans om te genezen na behandeling en produceerden de eerste dertig dagen na diagnose gemiddeld meer melk dan de controledieren in de studie. Deze effecten waren echter niet te zien bij dieren met glucosecon-

centraties hoger dan 2,2 mmol/l (Gordon et al., 2017a en b). Routinematig gebruik van dit product zou nuttig kunnen zijn, maar verder onderzoek dient deze positieve effecten te bevestigen.

Verminderen van het aantal melkbeurten

Zoals eerder vermeld, ontstaat ketose bij het begin van de lactatie doordat de constante vraag naar glucose door de stijgende melkproductie niet kan worden gevolgd door de trager stijgende voederopname. Het verminderen van het aantal melkbeurten, zou dus kunnen leiden tot een sneller herstel van ketose-positieve koeien. Onderzoek toont aan dat een twee weken durende verlaging van de melkfrequentie bij ketotische koeien van tweemaal naar eenmaal per dag, in combinatie met een propyleenbehandeling voor vijf opeenvolgende dagen, de kans op herstel verhoogt. Ook de verlaging van de BHB-concentraties is effectiever dan wanneer koeien enkel met propyleenglycol worden behandeld. Deze vermindering van het aantal melkbeurten heeft echter wel een onmiddellijk, en op lange termijn (tot 13 weken na het beëindigen van de behandeling), een negatief effect op de melkproductie (Williamson et al., 2022).

Conclusie

Ketose is en blijft een relatief frequent voorkomende aandoening op moderne melkveebedrijven. Naast preventie waarbij management, voeding en droogstand optimaal moeten zijn, is het monitoren van ketonen tussen dag 3 en 16 na het afkalven met cow-sidetests zeker waardevol; dit om koeien met ketose tijdig op te sporen en ze op de gepaste manier te ondersteunen in het begin van de lactatie. De standaardtherapie is een vijfdaagse behandeling met 300 gram propyleenglycol zoals hierboven beschreven, waarna de koe het beste opnieuw wordt getest na het einde van de behandeling. Slechts in ergere gevallen, met nerveuze symptomen of hypoglycemie, kan het aan te raden zijn om de koe bijkomstig te behandelen met een intraveneus glucose-infuus of met vitamine B12-preparaten. Dit alles is slechts een ondersteunende behandeling, want uiteindelijk zal de koe zelf meer moeten eten om te voorzien in voldoende energie voor haar stijgende melkproductie.

REFERENTIES

Een volledige referentielijst kan bij de auteurs bekomen worden.

Dierenarts C. Kemel en Prof. dr. G. Opsomer
Inwendige ziekten, Voortplanting en Populatie-
geneeskunde
Faculteit Diergeneeskunde, UGent,
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke